



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SARKOİDOZ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ:

AZ BİLİNEREN BİR KOMORBİDİTE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Okan SELENDİLİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ersin GÜNAY

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2018

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ: AZ
BİLİNER BİR KOMORBİDİTE**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Okan SELENDİLİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ersin GÜNAY

AFYONKARAHİSAR 2018

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ: AZ
BİLİNEN BİR KOMORBİDİTE**

Tezi Hazırlayan :Arş. Gör. Dr. Okan SELENDİLİ

Tez Savunma Tarihi :25.04.2018

Tez Kabul Tarihi :25.04.2018

Tez Danışmanı :Doç. Dr. Ersin GÜNEY

Bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Ersin GÜNEY

Üye
Doç. Dr. Gürhan ÖZ

Üye
Doç. Dr. Ümran ERBAY

ONAY
Prof. Dr. Adem ASLAN
DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sıkılmadan, bunalmadan, her an her şartta eğitim verilebileceğini bize gösteren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bize hocadan çok bir aile bireyi gibi yaklaşan saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Ersin GÜNEY'a,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen değerli Göğüs hastalıkları araştırma görevlileri Dr. Aydın BALCI, Dr. Feyza Merve SEKKİN SINICI, Dr. Şule ESEN KARAMİŞE'ye, tüm göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakım personeline ve çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Tezimi çalışmalarım süresi boyunca bana destek olan, beni hep olumlu yönde teşvik eden, tüm yorgunluğunu unutup çoğu kez beni teselli edip ümit vermeye çalışan çok değerli eşim, baştacım Dr. Tuba SELENDİLİ'ye,

Ayrıca şu an bile tatlılıkları ile tezimi yazarken sürekli beni hareketleri ile güldüren ve bana her daim ailenin anlamına mazhar olmamı sağlayan oğlum Kerem'e teşekkürü borç bilip, tezimi ona ithaf ediyorum.

Dr.Okan SELENDİLİ

AFYONKARAHİSAR / 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETYOLOJİ	5
2.4.1. ENFEKSİYÖZ AJANLAR	5
2.4.1.1. Mikobakteriyel Etkenler.....	5
2.4.1.2. Viral Etkenler	6
2.4.1.3. Diğer Enfeksiyöz Etkenler	6
2.4.2. ÇEVRESEL AJANLAR.....	6
2.4.3. GENETİK FAKTÖRLER	6
2.4.4. OTOİMMÜN HASTALIK HİPOTEZİ	6
2.5. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ.....	7
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER VE ORGAN TUTULUMU	10
2.6.1. AKCİĞER TUTULUMU	10
2.6.2. AKCİĞER DIŞI ORGAN TUTULUMLARI.....	12
2.7. TANI	15
2.8. TEDAVİ	20
2.8.1. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER	22
2.8.1.1. Steroid Yan Etkileri.....	23
2.8.2. İNHALE KORTİKOSTEROİDLER	24
2.8.3. ALTERNATİF TEDAVİLER	24
2.8.3.1. Metotreksat.....	25
2.8.3.2. Siklofosfamid	25
2.8.3.3. Siklosporin-A	25

2.8.3.4. Mikofenolat Mofetil	26
2.8.3.5. Pentoksifilin	26
2.8.3.6. TNF-A İNHİBİTÖRLERİ.....	26
2.8.4. TRANSPLANTASYON.....	27
2.9. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	28
2.10. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ	29
2.11. İZLEM.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA SEÇİMİ	31
3.2. . UYGULANAN TESTLER VE YÖNTEMLER	33
3.2.1. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	33
3.2.2. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ	33
3.2.3. LABORATUAR İNCELEMELERİ	33
3.2.4. ATEROJENİK İNDİSLER.....	34
3.2.5. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME	34
3.3. ETİK KURUL ONAYI	34
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	47
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI.....	54
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET.....	57
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet, yaş ve vücut kompozisyonlarının dağılımı.	37
Tablo 2. Çalışma gruplarının tam kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları	38
Tablo 3. Kontrol grubu ve sarkoidoz hastalarının lipid profili sonuçları	39
Tablo 4. Çalışma gruplarının spirometrik ölçümleri ve egzersiz kapasitesi sonuçları	39
Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların tiroid fonksiyon test sonuçları	40
Tablo 6. Cinsiyetlere göre tiroid fonksiyon testleri	40
Tablo 7. Çalışma gruplarının yüzeyel karotis arter ultrasonografisi ve renkli Doppler Ultrasonografi ile değerlendirilen intima-media tabaka kalınlığı ve Tepe Sistolik Akım Hızı (Peak Systolic Velocity- PSV) ve aterosklerotik risk öngörüsünde kullanılan Aterosklerotik göstergeler; Aterosklerotik İndeks (AI), Aterosklerotik katsayı (AC) ve Kardiyosklerotik Risk Oranları (CRR)	42
Tablo 8. Sarkoidoz ve Kontrol grubu için common karotis arter (CCA) linear ultrasonografisi (İntima-Media tabakası kalınlığı) bulguları ile diğer değişkenlerin korelasyonları	43
Tablo 9. Sarkoidoz ve Kontrol grubu için common karotis arter (CCA) renkli doppler ultrasonografisi PSV (Tepe Sistolik Akım Hızı) değeri ile diğer değişkenlerin korelasyonları	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bronkoskopik transbronşiyal biyopsi ile örneklenen non-kazeifiye granülom	8
Şekil 2. Endobronşiyal Ultrasonografi ve Transbronşiyal İğne Aspirasyonu uygulanan lenf nodu örneklerinde non-kazeifiye granülom görünümü.....	9
Şekil 3. Çalışmaya alınan sarkoidoz tanılı hastaların akış şeması	32
Şekil 4. Çalışma grubundaki olguya karotis Doppler USG uygulaması	41
Şekil 5. Çalışma grubundaki olgunun sağ CCA tunika intima-media kalınlık ölçümü	42
Şekil 6. Sarkoidoz (A) ve Kontrol grubunun (B) Aterojenik İndeks (AI) ve a. common karotis intima media tabakalarının korelasyon grafiği.....	45
Şekil 7. Sarkoidoz (A) ve Kontrol grubunun (B) Aterojenik İndeks (AI) ve a.common karotis Tepe Sistlik Akım Hızı (PSV) değerlerinin korelasyon grafiği.....	46

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Atherogenic Coefficient
ACCESS	A Case Control Study of Sarcoidosis
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AI	Atherogenic Index
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AM	Alveolar Makrofaj
AM-DGF	Alveolar Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü
ARB	Aside Rezistan Boyanma
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS	American Thoracic Society
AZA	Azatioprin
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTS	British Thoracic Society
CCA	Common carotis arter
CRP	C-reactive Protein
CRR	Cardiyogenic Risc Ratio

DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	Diabetes Mellitus
EBUS	Endobronşial Ultrasonografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ERS	European Respiratory Society
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EUS	Endoskopik Ultrason
FDG	Fluoro-2-deoxyglukoz
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi
FVC	Forced Vital Capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Lökosit Antijen
IGF	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
İKS	İnhaler Kortikosteroid
IL	İnterlökin
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KS	Kortikosteroid
LDL	Low Density Lipoprotein

M-CSF	Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mikofenolat Mofetil
MRG	Kardiak Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	Purifiye Protein Derivesi
RANTES	Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TBB	Transbronşiyal Biopsi
TBNA	Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
TG	Trigliserid
TGF-β	Transforming Growth Faktor-β
Th	T-helper
TLC	Total Lung Capacity
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-α
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TTD	Türk Toraks Derneği
USG	Ultrasonografi
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
6 DYT	6 Dakika Yürüme Testi



1. GİRİŞ

Sarkoidoz; sebebi kesin olarak bilinmeyen, kronik seyreden, multisistemik ve non-kazeifiye granülom gelişimi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık birçok sistemi tutabilse de en sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarının tutulumu görülür. En sık görülen yaş aralığı 20-50 yaş arasındır. Hastalığın görülme sıklığı coğrafi değişkenlik gösterir. Kuzey Avrupa ülkeleri sarkoidoz insidansının en yüksek olduğu bölgelerdir. Siyah ırkta ve çocuk yaşta daha nadir görülür (1).

Sarkoidoz ilk kez 1887 yılında Jonathan Hutchinson tarafından yüzünde ve kollarında cilt lezyonları olan bir hastada tanımlanmış ve “Mortimer’s Malady” (Mortimer’in Hastalığı) olarak adlandırılmıştır (2). Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu’nun 2009 yılında yayınlanan çalışmasında ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000’de 4 olarak tahmin edilmiştir (3). Sarkoidoz, rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi semptomatik olarak da ortaya çıkabilir. En sık mortalite solunum yetmezliğine bağlı görülürken Japonlarda daha çok miyokardiyal tutuluma bağlı görülür. Akut başlangıçlı hastalık genellikle spontan düzelme gösterirken, sinsi seyreden hastalıkta progresif fibrozise gidış görülebilir (4,5).

Ateroskleroz ise; toplumda çok yaygın görülen, büyük ve orta boy arterlerin daralmasına veya tıkanmasına yol açan bir hastalıktır. Aterosklerozda, damarların daralmasına neden olan, özellikle onların dallanma ve kıvrılma bölgelerinde oluşan aterom plaklarıdır. Bunlar damarların içini örten endotel adındaki tek sıra hücrelerin altındaki intima adı verilen dokuda biriken LDL (düşük yoğunlukta lipoprotein) yanında iltihap hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve kalsiyum içerir. Aterom plakları, bazen çevrelerindeki kapsülün yırtılması ve içeriğinin kanla temas etmesi sonucu pıhtı oluşmasına ve damarın tıkanmasına yol açar (6). Sarkoidozun aktif formunda kan lipid düzeylerinde artış olduğu ve bunun ateroskleroz ile ilişkisi bazı çalışmalarda bildirilmiştir (7). Aterojenik riski ve ateroskleroza ön görmede etkinliği daha önceki çalışmalarda diğer pek çok hastalıkta (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF),

gebeliğin indüklediği hipertansiyon gibi) değerlendirilmiş olan aterojenik belirteçler (indisler) mevcuttur (8-10). Bildiğimiz kadarıyla sarkoidoz hastalığında kardiyovasküler tutulumlardan birisi olan aterosklerozun öngörülmesinde kullanılan aterojenik belirteçler (Aterojenik İndeks (AI), Kardiyojenik Risk Oranı (CRR) ve Aterojenik Sabit (AC)) ve karotis intima-media kalınlığının değerlendirildiği çalışma literatürde mevcut değildir.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen ve histopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş sarkoidoz hastaları ve sağlıklı kişilerde lipid parametreleri, solunum fonksiyon testi ve egzersiz kapasitelerinin, karotis arter Doppler Ultrasonografi (USG) ile değerlendirilen parametrelerin (intima media tabakalarının kalınlıkları ve sistolik akım hızlarının) ve ateroskleroz öngörüsünde kullanılan hesaplanmış aterojenik indekslerin karşılaştırılması ve tanı değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Sarkoidoz, nedeni kesin olarak bilinmeyen, daha çok genç erişkenlerde görülen, genellikle hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri bulguları ile ortaya çıkan ancak kalp, karaciğer, periferik lenf nodları, tükrük bezleri, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi gibi birçok organ ve sistemi etkileyen granülomatöz bir hastalıktır. Tanı genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birden fazla sistemde gösterilebilen histopatolojik bulguların (kazeifikasyon göstermeyen epitoid hücreli granülom) birleştirilmesi ve granülomatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Hastalığın immünolojik özelliği, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma ve pürifiye protein derivesi (PPD) testinde anerji, T helper (T4)/ T süpresör (T8) (CD4/CD8) lenfosit oranında artma, aktivite bölgesindeki ve granülom yapısındaki Th1 hücre birikimi, B lenfosit ve dolaşan immünkompleks aktivitesinde artma ile karakterizedir.

2.2. TARİHÇE

1882’de hastalığın ‘deri lezyonlarını’ tarifleyen ve hastalığı “Mortimer’s Malady” olarak isimlendiren Jonathon Hutchinson, sarkoidoz hastalığını tanımlayan ilk kişi olarak anılmaktadır (2). 1889’da Ernest Besnier, “Lupus Pernio’yu” tanımladı. 1899’da Caesar Boeck periferik lenfadenopati ve cilt nodülleri olan bir hastanın örneklerinin incelenmesi sonucunda “kazeifikasyon içermeyen granülomları” tanımlamıştır. 1909 yılında Danimarkalı oftalmolog Dr. Christian Heerfordt 3 hastada ateş, paratiroid bezinin genişlemesi, uveit ve yüz felci birlikteliği olan uveoparotid ateşi (Heerfordt Sendromu) tanımlamıştır. Daha sonra bu bulguların sarkoidoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (11). Sarkoidozun sistemik bir hastalık olarak tanımlanması 1914 yılında Schumann tarafından yapılmıştır. 1941 yılında Norveç’li dermatolog Dr. Morten Ansgar Kveim sarkoid lenf dokusunun cilt içine inokulasyonu ile 13 sarkoidozlu hastanın 12’sinde makulo-erupsiyon elde ederek kendi adıyla anılan “Kveim testini” tanımlamıştır (12). Daha sonra, New York’ta Mt.

Sinai Medical Center’da çalışan Dr. Louis Siltzbach 1954 yılında sarkoidoz hastalarından elde ettiği dalak ekstreleri ile bu testi tekrarlamıştır. Bu nedenle bu teste “Kveim-Siltzbach Testi” denilmektedir (12). Löfgren 1940-1950 yıllarında yaptığı çalışmalarla kendi adıyla tanımladığı “eritema nodosum, hiler lenfadenopati ve artralji birlikteliğinin” (Löfgren Sendromu) sarkoidozlu hastalarda iyi prognoza neden olduğunu göstermiştir. Steroidlerin sarkoidoz tedavisinde ilk kullanımı 1951 yılında; ACE (Anjiotensin Converting Enzyme)’nin biyokimyasal belirteç olarak tanımlanması ise 1975 yılında olmuştur. Türkiye’de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu 1954’te Dr. Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz her iki cinsi, bütün yaşlarda, bütün ırkları ve coğrafi bölgeleri etkileyen yaygın bir hastalıktır. Hastalık her yaşta görülse de 40 yaş altında özellikle 20-29 yaş arasında daha fazla görülmektedir. İskandinav ülkelerinde ve Japonya’da özellikle 50 yaşından sonra ikinci bir pik olduğu görülmüştür (13). Hastalığın prevalansı yaklaşık olarak 40/100.000 olarak belirtilmiştir. En yüksek prevelans Amerikalı zenciler, İsveç ve Danimarka’ya aittir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kitlesel tarama programlarının olmaması ve sarkoidozla karışan diğer granülamatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal infeksiyonlar, kedi tırmığı hastalığı, Kikuchi hastalığı gibi) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika’dan nadiren sarkoidoz vakası bildirilmektedir (13). Hastalığın ortaya çıkış şekli ve seyri etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Özellikle siyahlarda daha ağır ve kronik seyretmektedir. Ekstratorasik tutulum bazı topluluklarda daha sık olarak saptanmıştır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri’ndeki (ABD) siyahilerde ekstratorasik lenfadenopati, göz, karaciğer, deri ve kemik iliği tutulumu; Porto Riko’lularda kötü prognoz göstergesi olan lupus pernio; Avrupalılarda eritema nodosum daha sık görülmektedir. Anormal kalsiyum metabolizması (hiperkalsiüri veya hiperkalsemi) beyazlarda ve 40 yaş üstünde daha sık bulunmuştur. Genelde mortalitenin en önemli nedeni solunum yetmezliği iken Japonlarda en sık neden miyokardiyal tutulumdur. Genel mortalite oranları %1-6 arasındadır (14). Bazı çalışmalar sarkoidoz vakalarının

özellikle kış ve ilkbahar aylarında daha fazla görüldüğü, dolayısıyla mevsimsel eğilimin de olduğunu göstermektedir (15). Ayrıca ailesel yatkınlık iyi tanımlanmış bir durumdur. Birinci veya ikinci derece akrabalarında sarkoidoz öyküsü olanlarda, kontrol grubuna göre hastalığa rastlanma riskinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (16). Akciğeri tutan diğer hastalıklardan farklı olarak sigara içmeyenlerde içenlere oranla daha sık sarkoidoz görülmektedir. Hastalığın İnsan Lökosit Antijeni (HLA) tipleri ile ilişkisi araştırılmış ancak genel olarak etyolojik açıdan ilişkisinin olmadığı öngörülmüştür. Ancak bazı HLA tiplerinde (örneğin HLA B8) sarkoidoz daha sık gözlenirken, bazı sarkoidoz tutulumlarının da ilgili HLA alt tipleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Örneğin, üveitli sarkoidozlularda HLA B27 oranı yüksek bulunmuştur (17).

2.4. ETYOLOJİ

Sarkoidozun kesin etyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda birçok çalışma yapılmış ve bunların sonuçları hastalık gelişiminde genetik faktörlerin önemini ortaya koymuştur (17). Hastalığın temelinde, genetik zeminde, spesifik ancak bilinmeyen çevresel bir ajana maruziyet sonrası oluşan, anormal immün yanıtın rol oynadığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (13).

2.4.1. ENFEKSİYÖZ AJANLAR

2.4.1.1. Mikobakteriyel Etkenler

Sarkoidoz, tüberküloza benzer bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Oysa sarkoid granülomu tipik olarak kazeöz nekroz içermez. Yine de, iki hastalığın histolojik olarak kesin ayrımının yapılamayacağını gösteren birçok örnek vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda sarkoidozun tüberkülozla beraberliğinin sık olduğu ancak bu birlikteliğin nedensel bir ilişkiye bağlı olmadığı gösterilmiştir (18).

2.4.1.2. Viral Etkenler

Herpes, EBV, retrovirus, Coxackie B, CMV.

2.4.1.3. Diğer Enfeksiyöz Etkenler

Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes.

2.4.2. ÇEVRESEL AJANLAR (19):

- Metaller (berilyum, zirkonyum, bstrüksü)
- Organik tozlar (cam, polen)
- İnorganik tozların (kil, toprak, pudra)
- Nanopartiküller

2.4.3. GENETİK FAKTÖRLER

Etyoloji ile ilgili yapılan çalışmalarda genetik faktörün önemi barizdir. Örneğin ‘A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis‘ (ACCESS) çalışmasıdır. Bu çalışmada sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir [20]. Ayrıca sarkoidoz sıklığının ırklara göre değişkenlik gösteriyor olması da hastalık gelişimindeki genetik faktörlerin katkısını desteklemektedir (21). 6. Kromozomun kısa kolunda bulunan MHC (Major Histocompatibility Complex) Class II bölgesinin hastalık ile olan ilişkisi bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar HLA olarak da bilinen MHC CLASS II allelleriyle sarkoidoz ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar sonucunda bazı HLA allellerin hastalığa yatkınlıkla (HLA DR 11, 12, 14, 15, 17) ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

2.4.4. OTOİMMÜN HASTALIK HİPOTEZİ

Eritema nodozum, üveit, otoantikorların varlığı ve hastalığın immünsupresif ajanlarla, kortikosteroidlere yanıtının olması otoimmün bir hastalık olabileceğini

düşündürmektedir. Buna göre mikrobiyal antijenlerin otoantijenlere moleküler olarak benzemesi nedeniyle, infeksiyöz bir etkenin patolojik otoimmunitayı tetikleyebileceği düşünülmektedir (23).

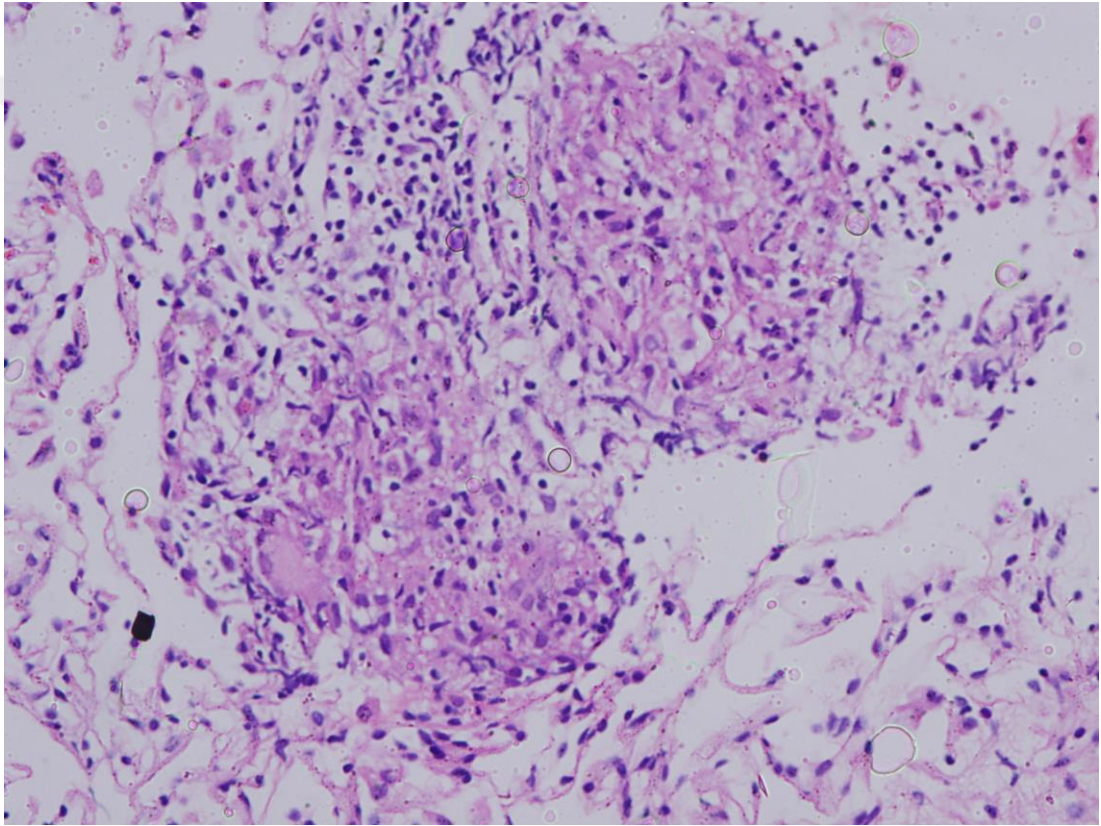
2.5. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidozdaki inflamatuvar sürecin başlangıcı, antijen ile aktive olmuş alveolar makrofajların ve onların salgıladıkları İnterlökin (IL)-1 etkisiyle aktive olan T lenfositlerinin, tutulan organda birikimi ile karakterizedir. Granülamatoz inflamasyon; T hücreleri, mononükleer fagositer hücreler, fibroblast, dendritik hücre ve diğer yardımcı hücrelerin inflamasyondaki karışık etkileşimleri ile düzenlenir.

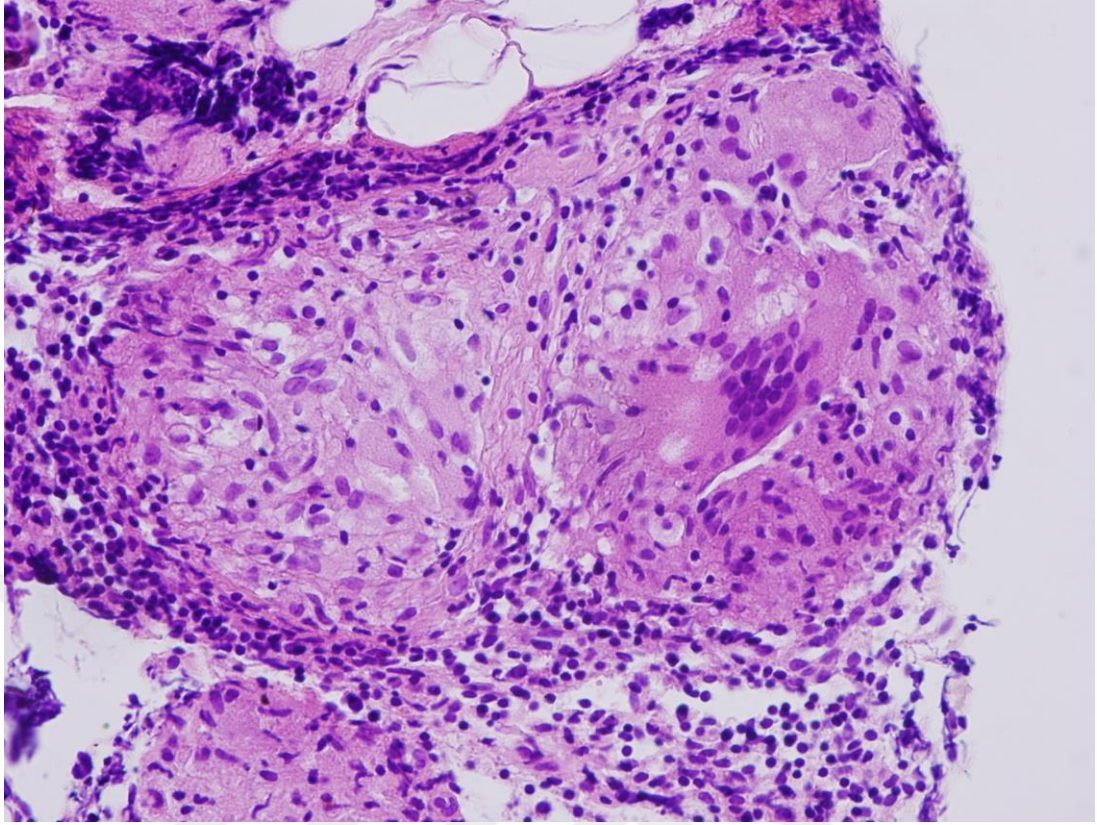
Birbirleriyle olan direkt ilişkilerinin yanı sıra bu hücrelerden salınan sitokinlerde inflamasyonun oluşumunda önemli role sahiptir. Granülamatoz inflamasyon, lokal doku hasarı oluşturur, normal yapıyı bozar, sitokinler ve mediatörler aracılığıyla da organ fonksiyonlarında patolojik değişiklikler meydana getirir (4,24). Bu fenomenin öncü hücresi yardımcı T lenfosit-1 (Th1) lenfositlerin aktivasyonu ile immun kompetan hücrelerin dokuda birikimi, granülom oluşumuna sebep olan olaylar serisinin ilk basamağıdır. Periferik kandan akciğere göç ve hücre içi proliferasyon olmak üzere iki mekanizma ile dokulardaki hücre birikimi açıklanabilir. İlk mekanizmadan, kemoatraktan sitokinler (IL-8, IL-15, IL-16, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)); ikinci mekanizmadan ise Th1 lenfositlerinden salgılanan IL-2 sorumludur. Yapılan bir çok çalışmada, IL-2'nin sarkoid dokuda lenfosit sayısında lokal artışa neden olduğu gösterilmiştir (13).

Etyolojisi bilinmeyen bir antijenik uyarı alveolar makrofajları (AM) uyarır. Aktive olan alveolar makrofajlardan salınan IL-1, CD4+ lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN- γ salınır. IL-2'nin AM'leri aktive etmesiyle makrofajlardan IL-6, IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), insulin benzeri growth faktör (IGF), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), transforming growth faktör- β

(TGF- β), alveolar makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (AM-DGF) gibi birçok sitokin serbestleşir. Tüm bu mediatorlerin etkisiyle lezyon alanında toplanan CD4+ lenfositler ve alveolar makrofajlar; AM'lerin diferansiasyonu ile oluşan epitelooid histiositler; birkaç epitelooid histiositin birleşmesiyle oluşan Langerhans tipi dev hücreler; çevrede de az sayıda CD8+ lenfositlerin interstisyuma toplanmasıyla granülomlar oluşur (4,25,26). Şekil 1 ve 2'de sarkoidozdaki tipik granülomlar hem transbronşiyal biyopsi hem de EBUS ile alınan transbronşiyal iğne aspirasyonlarında görülmektedir.



Şekil 1. Bronkoskopik transbronşiyal biyopsi ile örneklenen non-kazeifiye granülom (X200) (Kaynak: Afyon Kocatepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)



Şekil 2. Endobronşiyal Ultrasonografi ve Transbronşiyal İğne Aspirasyonu uygulanan lenf nodu örneklerinde non-kazeifiye granülom görünümü (X200) (Kaynak: Afyon Kocatepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)

Sarkoidozun patolojik belirleyicisi bu granülomlardır ancak granülomlarda sarkoidoz için spesifik ya da tanısal bir özellik bulunmaz. Nekroz içermeyen, lenfosit ve fibroblastlardan oluşan bir çerçeve ile düzgün sınırlı uniform granülomlar karakteristik lezyon olarak tarif edilmekle birlikte değişen oranlarda nekroz bulunabileceği de bildirilmektedir (24).

Granülomların santralinde yerleşen dev hücreler ve epitelioid hücreler iki tipte inklüzyon cisimciği içerirler. Schaumann cisimcikleri 100 mikrometre çapa ulaşır. Kalsiyum ve demir içeren, genellikle inflamatuvar odağın etrafında konsantrik olarak yerleşmiş, tabakalı bazofilik inklüzyonlar şeklindedir. Asteroid cisimler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup, genellikle dev hücreler içinde bulunur ve başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur (25). Oluşmuş granülom ya

spontan olarak rezolüsyona uğrar ya da ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibrozis gelişir. Antijenik uyarının kalkması ile sitokin dengesinin sağlanması granülomda regresyonu başlatır. Sarkoid granülomda nekrotik epiteloid histiositlerin oluşturduğu apopitotik cisimciklerin bulunması, granülom rezorbsiyonunda sorumlu esas mekanizmanın apopitoz olduğunu düşündürmektedir (4,25).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER VE ORGAN TUTULUMU

Sarkoidoz, birden çok organ tutulumu yapabilen bir hastalıktır. Klinik bulgular, hastalığın görüldüğü etnik gruba, hastalık süresine, organ tutulumunun yeri ve yaygınlığına göre; ayrıca granülamatöz olayın aktivitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Tutulum sıklıkları; akciğerler % 90, periferik lenf düğümleri % 50-75, cilt-karaciğer % 60-80, göz % 17, dalak % 15, kemik % 1-35, eklemler ve kalp % 30, tükürük bezleri % 5, üst solunum yolu tutulumu % 5-10 şeklindedir. Morbidite ve mortaliteden başlıca sorumlu ve en sık tutulan organ akciğerdir. Hastaların % 30-60'ının tanı sırasında asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Semptomsuz kişilerde akciğer grafisi tanı için ilk anahtardır. Çocuklukta sıklığın çok az olması, hastalığın genellikle semptomsuz olmasına ve akciğer grafisinin çok az çekilmesine bağlıdır. Ateş, halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Ateş genellikle hafiftir, ancak bazen 39-40 °C' ye kadar yükselebilir. Nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında sarkoidoz mutlaka düşünülmelidir. Genellikle 2-6 kg kadar kilo kaybı olur, gece terlemesi seyrekir.

2.6.1. AKCİĞER TUTULUMU

Solunum sistemi ile ilgili semptom ve belirtiler, diğerlerine göre daha sık ve daha önce görülür. Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma hissi hastaların 1/3' ünde bulunur ve en sık görülen üç semptomdur. Nefes darlığı, hava yolu bstrüksiyonu alveolar hastalığın bulgusudur. Öksürük çoğunlukla kuru ve şiddetlidir, diffüz hava yolu tutulumuna sekonder gelişir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal alana sınırlıdır; inflamasyonun ya da skarın oluşturduğu sinir irritasyonuna ve lenfadenopatilere bağlıdır; nadiren şiddetli olabilir ve kardiyak ağrıdan net olarak ayırtedilemez. Balgam ve hemoptizi nadirdir, fibrokistik

sarkoidoza bağlı bronşektazi ve tekrarlayan infeksiyonlara ikincil gelişebilir. Hemoptizi varlığında miçetoma düşünölmelidir (1,4,24).

Radyolojik bulgulara rağmen çoğunlukla göğüs muayenesi normaldir. Hastaların 1/5' inden azında raller saptanır. Az sayıda hastada bronşial daralma ya da distorsiyona bağlı ronküsler duyulabilir. Şiddetli ve yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, sağ ventriköl S3'ü, S2/P2 şiddetlenmesi, juguler dolgunluk, alt extremitelerde ödem bulguları sıkça görülür (4,24,26,27).

Hastalığa bağlı intratorasik değişiklikler 5 radyolojik evrede incelenir.

EVRE	Akciğer grafisi bulgusu
0	Normal akciğer grafisi
1	Bilateral hiler lenfadenopati (BHL)
2	BHL ile birlikte pulmoner infiltrasyon
3	Yalnızca pulmoner infiltrasyon
4	Son dönem pulmoner fibrozis

Sarkoidozda hastalığın başlangıç şekli, prognozu etkileyen bir faktördür. Hastalığın başlangıcı 3 şekilde olabilmektedir (4,24).

Akut form; akut olarak eritema nodozum (EN) ve bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ile başlayabilir. Genellikle bu tabloyu, Löfgren sendromu olarak bilinen; ateş, poliartirit, eritemanodozum ve BHL oluşturur. EN, alt ekstremitelerde birkaç santimetre büyüklüğünde kırmızı ve hassas nodüller şeklindedir. Poliartirit şiddetli olup, genellikle hareketleri kısıtlar. Tipik olarak ayak bilekleri, ayak ve dizler etkilenirken; el ve el bileği seyrek etkilenir. Hastaların % 10' unda akciğer grafisi normaldir. Prognoz iyi olup tipik olarak birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden düzelir.

Heerfordt sendromu (Üveo-parotid Ateş); anteriorüveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizisi ve ateş olarak bilinen akut tablodan oluşur.

Subakut form; iki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı semptomlarından oluşur.

Kronik form; iki yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları ya da semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygındır.

Subakut ve kronik form ayırımı için kullanılan süre, tahmini bir süredir; remisyonların tama yakını (% 85-90) iki yıl içinde olduğundan, bu süre iki yıl olarak tayin edilmiştir (4).

2.6.2. AKCİĞER DIŞI ORGAN TUTULUMLARI

Cilt tutulumu; %20-35 oranında görülür. Lezyonlar, histopatolojik olarak sarkoid granülomların gösterilebildiği spesifik deri lezyonları (lupus pernio vs.) ve deride reaktif değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan nonspesifik deri lezyonları (eritema nodosum, iktiyoz, eritema muliforme gibi) olmak üzere kabaca ikiye ayrılır. En sık görülen lezyonlar, kırmızı-mor, kahverengi veya hipopigmente olabilen küçük papüller ya da düz yüzeyli plaklardır. Spesifik cilt lezyonlarından olan lupus pernio, kronik sarkoidozda görülür; burundan başlayarak yanak, çene ve kulak memelerine doğru genişleyebilen morumsu papül veya plaklardır. Eritema nodosum, akut sarkoidozun işareti olup, bacakların ön yüzünde, bilateral görülebilen kırmızı, hassas nodüller şeklindedir. Eritema nodosum sarkoidoza özgü bir cilt lezyonu olmayıp, sarkoidoz dışında bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel infeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, ülseratif kolit ve ilaçlara bağlı olarak görülebilir. Lezyona komşu eklemler genellikle ağrılı ve şiştir. Eritema nodosum genellikle 6-8 haftada kendiliğinden düzelir, tekrarlayan epizodları nadirdir. Eritema nodosum, sarkoidozda iyi prognostik faktörlerden biri olması açısından önemlidir (4,24,28).

Göz tutulumu; sarkoidozlu hastaların % 11-83'ünde görülebilir. Hastalık, göz ve orbitanın herhangi bir kısmını etkileyebilir ancak en sık görülen oküler lezyon akut veya kronik anterior üveittir; bazen ilk semptom olarak da görülebilir.

Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroid tedavisi ile geriler. Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara yol açarak katarakt, glokom ve görme azlığına neden olabilir. Diğer göz lezyonları; konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, kerato-konjunktivitis sikka, dakrokist, makula ve optik sinir ödemi, korioretinit ve retinal vaskülitir (24).

Karaciğer tutulumu; sarkoidoz hastalarında karaciğer tutulumu siktir. Karaciğer biyopsilerinde % 50-80 oranında granülomlar bulunmasına rağmen hepatomegali hastaların % 20'sinden azında görülür. Hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğudur. Aktif hepatik tutulum, ateş ve hassas hepatomegali ile kendini gösterebilir. Karaciğer enzimleri sıklıkla spontan olarak veya steroid tedavisi sonrası normale döner. Portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olarak artmış mortalite nadirdir (1,4).

Periferik lenf nodu; sarkoidozlu hastaların yaklaşık üçte birinde periferik lenf nodu tespit edilebilir. En sık tutulum servikal, aksillar, epitrokleal ve inguinal lenf bezlerinde görülür. Lenf bezleri palpasyonla hareketlidir, hassasiyet yoktur, ülserasyon ve akıntı görülmez.

Dalak; splenik genişleme hastaların % 20-30'unda ortaya çıkabilir; sıklıkla hepatomegali ile birliktelik gösterir. Splenomegali genellikle minimaldir ve sessiz seyreder, ancak anemi (% 4-20), lökopeni (% 40) ve trombositopeni eşlik edebilir. Dalakta büyüme olmaksızın hastada lökopeni görülmesi, kemik iliği tutulumuna işaret edebilir ama çoğunlukla lökopeniye sebep olan mekanizma kandaki T hücrelerinin hastalığın olduğu yerlere göçüdür.

Sinir sistemi; en sık kranial sinir tutulumları, facial paralizi, hipotalamik ve hipofizer lezyonlar görülür; genellikle hastalığın erken evresinde ortaya çıkarlar ve tedaviye cevapları iyidir. Nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık % 50-75'inde nörolojik bulgular ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (4). Serebral lezyonlar grand-mal

epilepsiye yol açabilir ve metastatik karsinom ile karışabilirler. Deliryum, depresyon, kişilik değişiklikleri ve psikoz gibi psikiyatrik değişiklikler görülebilir (1).

Nörolojik semptom ve bulguları olan hastaya bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır. Godolonium ile çekilen MRI, parankim tutulumu, meninksler ve spinal kordu görüntülemeye kullanılabilir. Serebrospinal sıvıda lenfositöz ve protein yüksekliği olguların yaklaşık % 80'inde tespit edilir; ACE yüksekliği, lizozim, β 2 makroglobulinler ve CD4/CD8 oranında artma gözlenebilir. Serebrospinal sıvı bulguları tüberküloz ve fungal enfeksiyonları dışlamak açısından önemlidir.

Kardiyovasküler sistem; klinik olarak vakaların %5-10'undan daha az oranda gözlenirken, ABD'de yapılan otopsi çalışmaları prevalansın %20'lerin üzerinde, Japon otopsi çalışmaları ise bu oranın %50'ler civarında olduğunu göstermektedir. Başlangıç bulguları iletim sisteminin invazyonuna bağlı olarak; aritmiler, kalp blokları ve ani ölüm olarak karşımıza çıkabilmektedir. Miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomyopatiye neden olabilmekte, konjestif kalp yetmezliği, lokal akinezi veya anevrizmalar gözlenebilmektedir. Miyokardiyal kitle, papiller kas tutulumuna bağlı kapak yetmezlikleri, perikardit ve miyokardiyal iskemi nadir görülen diğer bulgulardır (29,30). Tanısal güçlükler nedeniyle hastaların tanısı gecikmekte, bu da prognoza olumsuz yönde etki etmektedir. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile konulsa da, oldukça invaziv olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Elektrokardiyografi (EKG), holter monitörizasyonu, ekokardiyografi (EKO), talyumlu miyokardperfüzyonsintigrafisi, galyum sintigrafisi tanıya yardımcı tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18 F-fluoro-2-deoxyglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) güncel olarak kullanıma giren, kardiyak sarkoidoz tanısında üzerinde en çok çalışılan yöntemlerdir (31). Ateroskleroz sarkoidozun nadir tutulumlarındanıdır. Kardiyak ve diğer sistemlerin (örneğin santral sinir sistemi) vasküler tutulumları da eşlik edebilmektedir.

2.7. TANI

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, bu bulguların bir veya daha fazla organda gösterilecek non-kazeifiye epiteloid granülomlarla desteklenmesi ve aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulur (32). Sarkoidoz ön tanısı olan bir hastada tanısız tetkik ve girişimler yapılırken;

1. Histopatolojik olarak tanının doğrulanması
2. Organ tutulumlarının yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
3. Hastalığın stabil veya progresyon eğilimli olduğunun belirlenmesi
4. Hastanın tedaviden fayda görüp görmeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmalıdır.

Sarkoidoz tanısı Löfgren sendromu kliniği ile başvuran hastalarda biyopsi olmadan da konulabilmektedir. Ancak diğer tüm hastalardan, klinik durum göz önünde bulundurularak, tutulan organların en uygun olanından ve mümkün olduğunca az invaziv işlem yaparak (deri, periferik lenf nodu, lakrimal bez veya konjonktiva gibi) biyopsi alınmalıdır. Şayet tanı için akciğer dokusu gerekli ise ilk planda bronkoskopik yöntemler denenmelidir. Bronkopsi yapılarak; bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılabilmektedir. Bronkopsi yardımıyla çoklu segmentlerden yapılan TBB'nin yaklaşık %35-85 oranında tanısız değeri olduğu bilinmektedir (33).

Bronkoskopik biyopsinin negatif olduğu ve diğer organlarda aşikâr bir tutulumun olmadığı durumlarda, sarkoidoz hastalarında genellikle büyümüş olarak saptanan mediastinal lenf nodlarından yapılacak biyopsi ile tanının doğrulanması gerekebilmektedir. Bu olgularda endobronşiyal ultrasonografi (EBUS)-TBNA, mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenekleri kullanılabilmektedir (34). Hastaya yapılacak invaziv girişime karar verilirken, lokalizasyon ve büyüklüğün aydınlatılmasında tomografi görüntüleri oldukça faydalı olmaktadır. Genel olarak belirgin adenopatisi olan

hastalarda mediastinoskopi, minimal adenopatili hastalarda ise VATS tercih edilmektedir. Son yıllarda tanısal değerinin %82'lerde olduğu rapor edilen endoskopik ultrason (EUS) kılavuzluğunda intratorasik lenf nodlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tanısal değeri %85-94 olduğu rapor edilen EBUS kılavuzluğunda yapılan TBNA da diğer yöntemlerdir (35,36). Bu yöntemler sayesinde daha invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi gereksiniminin de azaltılması sağlanabilmektedir.

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sarkoidoz tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Klinisyenlerden bazıları tek başına BAL'ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken diğer bir kısmı ise kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır. Ancak BAL'ın sarkoidozdaki tanısal değerinin bu iki uç noktanın arasında bir yerde olduğu bilinmektedir. BAL'da CD4/CD8 oranının 3,5-4'ten yüksek olduğunda sensitivite %52-59, spesifite %94-96 olarak bildirilmektedir. Uygun klinik görünüm varlığında, BAL'da CD4/CD8 oranının artmış bulunması tanıyı destekler ve ilave biyopsiye gerek kalmayabilir. Çünkü transbronşiyal akciğer biyopsisinin sarkoidoz ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında spesifitesi %89 civarındadır. Günümüzde bu oranın CD4/CD8 oranının gösterdiği spesifiteden fazla olmadığı bilinmektedir (37,38).

Sarkoid granülomların kendilerini diğer granülomlardan ayırt ettirecek özgül histolojik bulguları bulunmamaktadır. Dolayısıyla ayırıcı tanıda granümatöz hastalık yapan tüm etkenler düşünülmelidir. Bu nedenle tüberküloz ve mantarlar için özel boyamalar ve kültürlerin yapılması tanı için mutlak gereklidir (39).

Sarkoidoz ön tanısıyla izlenen hastalardan biyopsi almak; hastanın rızasının olmaması veya klinik durumun uygun olmaması gibi nedenlerden dolayı her zaman mümkün olmayabilmektedir. Ancak özellikle evre 1 ve 2 hastalarda klinik ve radyolojik tanının güvenilirliğinin (sırasıyla %98 ve %89) oldukça yüksek olduğu da akılda tutulmalıdır. Ancak Evre 3'te bu oran %52'ye, evre 0'da ise %23'e kadar düşmektedir (40).

Sarkoidoz hastaları, özgül olmayan semptomlarla başvurma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle çoğu zaman geç tanı almaktadırlar. Özellikle deri bulguları olmayan hastaların tanı evrelerinin daha ileri olması da bununla açıklanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarının semptomlarının tanı almalarından ortalama 6 ay önce başladığı rapor edilmektedir. Sarkoidoz hastalarının daha erken dönemde tanı alması, hastalığın ön tanılar arasında düşünülmesi ve buna yönelik tetkiklerin planlanmasıyla mümkün olabilmektedir. Kesin tanımlayıcı tanısal görüntülemeler, sıvı analizleri ve kan testleri olmadan, sarkoidoz tanısı ekartasyon tanısı olmaktan öteye gidememektedir. Günümüzde sarkoidoz ön tanısıyla izleme alınan hastalarda ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler aşağıda özetlenmiştir (41,42).

Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi;

1. Hikaye (Çevresel veya mesleki maruziyet ve aile hikayesi önemsenmeli)
2. Fizik muayene
3. Etkilenen organa ait biyopsi, özel kültür ve boyamalar
4. Ön-arka ve yan akciğer grafisi
5. Solunum fonksiyon testleri (Spirometri, TLC, DLCO)
6. Elektrokardiyografi
7. Tam kan sayımı
8. Serum biyokimyası (Kalsiyum, kreatinin, Üre, ALT, AST, ALP)
9. Tam idrar tetkiki
10. Serum ACE düzeyi (Yüksek olduğu durumlarda hasta uyumu monitörizasyonunda kullanılabilir)
11. Göz muayanesi (Tonometrik, fundoskopik ve slit-lamp muayenesi)
12. Tüberkülin deri testi

Organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler;

1. Kalp; Holter monitorizasyonu, ekokardiyografi, kardiyak PET, MRG, indüklenabilir aritmiler açısından elektrofizyolojik çalışmalar
2. Akciğer; TLC(total akciğer kapasitesi), DLCO(karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi), pulmoner hipertansiyon açısından sağ kalp kataterizasyonu
3. Santral sinir sistemi; Gadolinium'lu MRG ve serebrospinal sıvı analizi

İdrar tetkiki interstisyel akciğer hastalığı şüphesinde yapılması gereken standart tetkiktir, özellikle vaskülit ve nefrit bulguları açısından bilgi vermektedir. Elektrokardiyografide saptanacak aritmi veya ileti gecikmeleri ise latent sarkoidoz tanısı için yol gösterici olabilmektedir. Biyokimyasal incelemeler ise sarkoidoz seyrinde izlenebilen hiperkalseminin saptanmasında ve hepatik, renal veya hematolojik bulgularla, organ tutulumları hakkında ipucu sağlayabilmektedir (43).

Serum ACE düzeyleri sarkoidozlu hastaların %30-80'inde yükselmiş olarak bulunmaktadır. Diğer pulmoner hastalıklarda da %20 oranında yanlış pozitiflikler saptandığı rapor edilmiştir. Başlangıçta granülomlardan, ancak daha sonra makrofajlardan salınmaya başlayan ACE, total granülom yükünün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak ACE düzeyleri aktif hastalığı olan hastalarda normal sınırlarda da bulunabilmektedir. Bu nedenle; diyabetes mellitus (DM), osteoartrit, tüberküloz, fungal infeksiyonlar, leproz, Gaucher hastalığı, kronik berilyoz, silikoz, Hodgkin lenfoma ve hipertiroidide de yüksek saptanabilecek ACE, sarkoidoz için tanısız değildir. Ancak sarkoidoz tanısının belirsiz olduğu durumlarda destekleyici bulgu ve aktivasyon kriteri olarak kullanılabilir (44,45).

Tüberkülin deri testi sarkoidozlu hastalarda klasik olarak negatif olarak bulunmaktadır. Bunun nedeni aktive T hücrelerinin akciğerde toplanması ve periferik kanda azalmasıdır. Testin pozitif olduğu durumlarda akla tüberküloz gelmeli, bu durum hızlı bir şekilde ekarte edilmelidir.

Kveim-Siltzbach testi, sarkoidoz tanısında yıllarca kullanılmış ancak günümüzde yapımında insan dokularının kullanılıyor olması ve preparata ulaşımın zorlaşması gibi nedenlerle önemini yitirmiştir. Test, insan sarkoid doku ekstresinin intradermal verilmesinden 4 hafta sonra enjeksiyon yerinde gelişen papülden alınan biyopsinin incelenmesi esasına dayanmaktadır. Teste ulaşmanın mümkün olduğu durumlarda, özellikle biyopsi yapmanın kolay olmadığı ve 4 haftalık süreç içinde immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duymayan hastalarda tanısız olarak oldukça kullanışlı bir testtir. Ianuzzi ve ark.'nın 50 yıllık ve 10.000 Kveim-Siltzbach testi üzerindeki tecrübeleri dikkate alındığında; testin pozitif prediktif değerinin %50,

yanlış pozitiflik oranının ise sıfır civarında olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca aynı grup, test uygulanan hastalarda tek yan etki olarak biyopsiye bağlı gelişen 3-4 mm'lik skarları rapor etmiştir (33).

Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemesinde akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda akciğer BT'sine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve araştırmacıların tecrübelerine göre sarkoidoz tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'unda akciğer BT'si gerektiren durumlara rastlanmaktadır. Bu durumlar şöyle özetlenebilir (32);

1. Atipik klinik seyir ve/veya akciğer grafisi bulguları
2. Klinik olarak sarkoidoz şüphesiyle birlikte normal akciğer grafisi
3. Akciğer komplikasyonlarını (bronşektazi, aspergilloma, amfizem vs) düşündüren akciğer grafisi bulguları
4. Enfeksiyon veya malignitenin ekarte edilemediği durumlarda, torax BT çekilme endikasyonu vardır (32).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), pulmoner sarkoidozlu hastalarda parankimal, hiler ve mediastinal yapıların gösterilmesi, parankimal lezyonların detaylandırılması ve inflamasyonun fibrozisten ayrılması noktasında konvansiyonel akciğer grafisine üstünlükler göstermektedir. Sarkoidoz hastalarının BT'lerinde karakteristik olarak; mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati, hava bronkogramı ile birlikte olan nodüler opasiteler, bronkovasküler dallanma boyunca seyreden mikro nodüller, üst ve orta zonları tutma eğilimi, plevral ve subplevral nodüller, septal ve non septal bantlar gibi bulgular gözlenmektedir. Yapısal distorsiyon, hiler retraksiyon, fibröz bantlar, bronşiektazi, kistik radyolüseni, büller ve genişlemiş pulmoner arterler genellikle ilerlemiş hastalık bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastalık başlangıcında çekilen BT'nin prognostik değerleri sınırlıyken, aktif inflamasyon ve fibrozis ayırımında oldukça etkilidir. Nodüller, buzlu cam görünümü, interlobüler septal kalınlaşma, konsolidasyon ve nodüler opasiteler granümatöz inflamasyon lehine yorumlanır ve genellikle tedaviyle gerilerler. Öte yandan bal peteği görünümü, kistler, yaygın bantlar, traksiyon veya distorsiyon bronşektazileri, büller, üst loblarda hacim kaybı ve miçetoma (son dönem sarkoidoz hastalarının %10'unda görülen kaviter lezyon öncülü) geri dönüşümsüz fibrozisin göstergesidir.

Sarkoidoz tanısında kullanılabilen diğer bir görüntüleme yöntemi de Galyum sintigrafisidir. Galyum sintigrafisi vücuttaki inflamasyonu belirlemede oldukça faydalı bir yöntemdir. Akciğer hilusunda ve sağ paratrakeal lenf nodlarında tutulum ile karakterize lambda işareti ve lakrimal bezlerdeki pozitif tutulumu gösteren panda gözü bulguları sarkoidoz için karakteristiktir.

2.8. TEDAVİ

Tıpkı sarkoidoz etyopatogenezinde olduğu gibi tedavi endikasyonları da sarkoidozun tartışmalı konularındandır. Genel olarak sarkoidoz tedavisi ile ilgili tartışmalarda “ne zaman?” ve “nasıl?” soruları üzerinde durulmaktadır. Hastalığın doğal seyrinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin olmaması ve tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı tedaviye ne zaman başlanacağını belirlemek oldukça zorlaşmaktadır [46]. Sarkoidozlu olguların tedavi kararları genellikle hastalığın akut, kronik veya dirençli olmasına göre farklılıklar göstermektedir (47).

Akut hastalık; aktif inflamasyonun tanı konulduktan sonraki 2-5 yıl içerisinde düzeldiği, rezidüel olarak fibrozisin olabildiği olgulardır.

Kronik hastalık; tanı konulduktan 5 yıl sonra hastalık aktivitesinin devam ettiği olgular için kullanılır.

Dirençli hastalık; yeterli sistemik tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden kronik hastalığı tanımlamak için kullanılır.

Sarkoidoz hastalarında tedavi planı genellikle semptom bazlı olarak yapılmaktadır. Sarkoidozda potansiyel olarak tehlikeli olabilecek; nörosarkoidoz, kardiak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır. Genel olarak diğer bir endikasyonda hastalığın progresyon gösterdiği durumlardır. Bunların dışında, hastalığın yüksek spontan remisyon oranları ve tedavinin yan etkilerinden dolayı, asemptomatik veya hafif seyirli vakaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca genel yaklaşım olarak lokal tedavi şansı olan klinik durumlarda mutlaka öncelikle lokal steroidler denenmelidir (48). Semptomatik tedavide parasetamol veya nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılmalıdır.

Akciğer sarkoidozunda tedavi relatif bir endikasyondur. Bu nedenle asemptomatik ve hafif seyirli vakalar (evre 1, 2 ve 3) tedavi edilmemelidir. Evre 1 hastalıkta belirgin ekstrapulmoner organ tutulumu ve semptom olmadan tedavi gereksinimi çok nadirdir. Semptomatik evre 2 ve 3 hastalarda klinik şartlar uygunsa 6-12 aylık izlemden sonra tedavi açısından değerlendirilmelidir. Öte yandan izlem sırasında veya başlangıçta ciddi semptomların, SFT bozukluğunun, diffüz infiltrasyon ve alveolit düşündüren bulguların varlığında beklenmeden tedavi başlanmalıdır (48,49). Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ay içinde görülse de 2-5 yıla kadar da görülebilmektedir. Bu nedenle akut hastalık durumlarında tedavi başlama kararı açısından daha konservatif davranmak gerekmektedir.

Kronik olgularda genellikle ilerleyici ve tedavi gerektiren hastalık söz konusudur. Bu nedenle hastalığın 2 yıldan daha uzun sürdüğü ve son 3 ay içinde solunum fonksiyonlarında progresif kayıp saptanan hastalar tedaviye alınmalıdır. Son 3 aylık izlemde; FVC'de bazal değere göre % 10'dan fazla azalma, DLCO'da % 20'den fazla düşme, alveoloarteriyel O₂ gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO₂>80 mmHg ise PaO₂ değerinde 15 mmHg, PaO₂ 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO₂<55 mmHg ise 5 mmHg düşme saptanması solunum fonksiyonlarındaki kaybın objektif kriterleri olarak kullanılabilir.

Evre 4 olgular steroid ve immünsüpresif tedaviye genellikle yanıt vermezler. Bu grup hastalara genel tedavi yaklaşımını destekleyici olmakla birlikte, fonksiyonel düzelmenin olup olmayacağının gözlenmesi açısından bir süre tedavi verilebilmektedir (50).

Ekstrapulmoner sarkoidoz için belirlenen mutlak tedavi endikasyonları dışında; eşlik eden ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular; fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu; hipersplenizm; üst solunum sistemi tutulumu; görünümü bozan cilt lezyonu veya lenfadenopati varlığı; miyopati; ağız ya da göz kuruluğu ile seyreden parotis ya da lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünülmelidir (50).

2.8.1. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Güncel olarak sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaç sistemik kortikosteroidlerdir. 50 yılı aşkın süredir kullanımda olmalarına rağmen; kortikosteroidlerin (KS) kullanım endikasyonları, uygun dozu, kullanım süresi ve hastalığın doğal seyri ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılammıştır. KS tedavisi, ciddi ve progresif (pulmoner veya ekstrapulmoner) sarkoidoz vakalarında yarattığı dramatik etki ve rezolüsyon nedeniyle halen tedavinin esas elemanıdır (46).

Uygun dozun tespiti açısından yapılan randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda kullanılan KS dozunun 20 ila 60 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir (51). Bu konuda yayınlanan iki önemli kılavuz ATS/ERS/WASOG (American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease) ve BTS (British Thoracic Society) kılavuzlarıdır. ATS/ERS/WASOG önerilerine göre sarkoidoz hastalarında başlangıç KS dozu 20-40 mg/gün olarak önerilerken, BTS kılavuzunda biraz daha yüksek doz olarak 0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir (49,52). Nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum durumlarında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilmektedir.

Hastalarda steroid dozunun azaltılma hızıyla ilgili genel yaklaşım dozun hastalığın seyrine ve gözlenen yan etkilere göre ayarlanması şeklindedir. KS tedavisine cevap genellikle tedaviye başlandıktan sonraki 4-8 hafta içinde alınmaktadır. ATS/ERS/WASOG önerilerinde tedaviye yanıtın 1-3. Aylar içinde değerlendirilmesi, tedaviye yanıt alınan hastalarda KS dozunun günaşırı azaltılarak 5-10 mg/gün'e kadar düşülmesi ve sonrasında tedaviye en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. BTS kılavuzunda ise değerlendirmenin tedavinin 1. Ayında yapılması, hastalığın stabil olduğu ilaç dozunda tedaviye 6-24 ay idame olarak devam edilmesi önerilmektedir (49,52).

 lk değerlendirme sırasında tedaviye yanıt vermediği görülen vakalarda; uyumsuzluk, inflamasyon olmadan fibrotik hastalık, hastalığa ikincil gelişen komplikasyon (pulmoner hipertansiyon, hidrosefali, katarakt vs), tedaviye ikincil komplikasyon veya steroid direnci d ş n lmeli ve hasta bu açılardan tekrar değerlendirilmelidir.

2.8.1.1. Steroid Yan Etkileri

Yapılan birçok çalışma, steroidlerin kilo alımı, ciltte incelme, uyku bozuklukları, osteoporoz ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi yan etkilerinin düşük dozlarda dahi hiç de nadir olmadığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmalarda yan etkilerin steroidin kullanım dozu ve süresiyle ilgili olduğu, özellikle uzun süreli kullanımlarda infeksiyon ve steroid ilişkili diyabet için de anlamlı bir risk faktörü olduğu da görülmüştür.

Hali hazırda sarkoidoz hastalarında steroid kullanımına bağlı yan etkilerin izlemi ile ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır. The American College of Rheumatology günlük 5 mg veya 3 ay süre ile steroid kullanan hastalarda gözlenebilecek kemik kaybı ve kırıklarının  nlenmesine yönelik olarak çalışmalar yaparak, kalsiyum (1500 mg/gün), D vitamini (800 IU/gün) ve haftalık bifosfonat tedavilerinin kullanımını önermiştir.

2.8.2. İNHALE KORTİKOSTEROİDLER

Sarkoidozlu hastalarda inhale kortikosteroid (İKS) kullanımı ile ilgili olarak literatür verileri gözden geçirildiğinde, İKS'lerin hastalık üzerine etkisinin oral steroidlere göre düşük kaldığı görülmektedir. İKS'lerin esas etki yerinin parankimden ziyade havayolu olması bu sonucun tahmin edilebilir bir nedenidir. Bu nedenlerden dolayı İKS'lerin sarkoidoz hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak İKS'lerin idame tedavide veya steroid koruyucu ajan olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca endobronşiyal sarkoidozlu ve inatçı öksürüğün ön planda olduğu hastalarda tedavi edici değere sahiptir.

2.8.3. ALTERNATİF TEDAVİLER

Genel olarak sarkoidoz hastalarının izleminde, prednizon/prednizolon ile kontrol altına alınamayan, doz azaltılırken relaps gözlenen ve ciddi toksisite gelişimi izlenen durumlarda steroid-koruyucu alternatif ilaçların kullanımı gündeme gelmektedir. Akut veya kronik hastalık izleminde, 10 mg ve altı dozlarda stabilite sağlanabildiğinde, bu dozlarda beklenen yan etkilerin kabul edilebilir boyutta olması nedeniyle tedaviye steroid ile devam edilmesi önerilmektedir.

Günümüzde steroidlerin yan etkilerinden korunmak amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda steroidlere alternatif birçok yeni immünsüpresif ilaç tanımlanmıştır. Alternatif ilaç sayısının artması, klinisyenlere tedavilerini hastaya özgü olarak şekillendirme imkanı da tanımıştır. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildiği gibi steroidlerle kombine olarak ta kullanılabilmektedir.

Alternatif olarak kullanılabilecek ilaçlar çok geniş bir spektruma sahiptir. Bunlar; metotreksat, azatioprin, hidroksiklorokin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin A ve kloroambusil veya daha çok TNF- α üzerinden etki gösteren pentoksifilin, talidomid, infliksimab ve etanersept gibi ilaçlardır. Literatürde bu ilaçlar ile ilgili çalışmalar küçük vaka serilerinden öteye gitmemektedir. Sıklıkla kullanılan ajanlar aşağıda özetlenmiştir (46).

2.8.3.1. Metotreksat

Metotreksat (Mtx); dihidrofolat redüktaz ve transmetilasyon reaksiyonlarını inhibe eden bir folik asit analogudur. Romatoid artrit hastalarında uzun yıllardır, steroid koruyucu ajan olarak kullanılan ilaç, son yıllarda sarkoidoz tedavisinde ikinci seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır.

Baughman ve ark. Tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, 24 sarkoidoz hastasına prednizolon tedavisine ek olarak 6 ay boyunca haftalık 10 mg Mtx verilmiş, plasebo alan grupla karşılaştırıldığında, Mtx grubunun ikinci altı ayda steroid ihtiyacının plaseboya göre anlamlı oranda azaldığı gözlenmiştir (53). Öte yandan Mtx tedavisi sonrası nükslerin arttığını destekleyen çalışmalar da rapor edilmiştir. Kullanımı sırasında ilacın teratojen olduğu, kemik iliğini baskılayabileceği ve hepatotoksitesisi akılda tutulmalı ve bu açıdan izlenmelidir.

2.8.3.2. Siklofosfamid

Siklofosfamid; alkilleyici bir ajandır. Vaka serileri siklofosfamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjktival sarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu ve steroid koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. En korkulan yan etkisi tedavi kesiminden yıllar sonra bile ortaya çıkabileceği bilinen mesane kanseri ve hematolojik malignansilerdir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir (54).

2.8.3.3. Siklosporin-A

Siklosporin A; T hücre baskılayıcı ajanlardandır. T hücre ile ilişkili mekanizmaları etkilediği için sarkoidoza bağlı granümatöz inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle iki retrospektif çalışmada nörosarkoidoz vakalarındaki etkinliği gösterilmiştir. Pulmoner sarkoidoz vakalarında kullanımı önerilmemektedir (46).

2.8.3.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF); tıpkı AZA(azatioprin) gibi antiproliferatif ve immünsüpresan bir ajandır, ancak aktif metaboliti olan mikofenolik asit AZA'ya göre daha selektif etki göstermektedir. MMF'in lenfositlerdeki pürin sentezini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Tipik olarak günde 500-3000 mg arasında iki dozda kullanılabilir. Yan etkiler genellikle doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. MMF'in steroid koruyucu ajan olarak ve ekstrapulmoner sarkoidoz vakalarında başarılı olduğu gösterilmiş olsa da, akciğer tutulumunda kullanımı ile ilgili olarak kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir (46).

2.8.3.5. Pentoksifilin

Pentoksifilin; pürin türevi bir vazodilatördür. Pulmoner ve kutanöz sarkoidoz vakalarında TNF- α inhibisyonu etkisinden faydalanılmaktadır. Sarkoidozlu hastaların alveolar makrofajlarından salınan TNF inhibisyonunda steroidler kadar etkilidir. Daha önce tedavi almamış 18 sarkoidoz hastası üzerinde yapılan çalışmada, pentoksifilin 11 hastada düzelme sağladığı gösterilmiş, 7 hastanın stabil kaldığı, hiçbir hastada kötüleşme olmadığı rapor edilmiştir (55,56). Genel anlamda steroide büyük bir üstünlüğü olmamakla beraber hafif ve orta şiddette vakalarda steroid koruyucu olarak kullanımları mantıklı görünmektedir.

2.8.3.6. TNF-A İNHİBİTÖRLERİ

İnfliximab; TNF- α 'ya karşı monoklonal antikordur. Özellikle, tedaviye refrakter sarkoidoz vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir (57). 138 hasta ile yapılan geniş çift kör randomize bir çalışmada infliximab ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmış, hastaların FVC(zorlu vital kapasite) ölçümlerinde anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Öte yandan 6 metre yürüme testi ve dispne skorlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (58). Diğer vaka serilerinin sonuçları da infliximab'ın nörolojik, oküler, kutanöz ve kemik sarkoidozunda etkili olduğunu göstermektedir (57).

Etanersept; diğer TNF- α antagonistlerinden farklı olarak, TNF'i bağlayarak ve endojen reseptörleri ile yarışarak etki gösteren solubl reseptörlerdir. Sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilgili olarak küçük vaka serilerinde olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak ilginç olarak başka nedenlerle etanersept kullanan hastalarda sarkoidoz gibi granülomatöz inflamatuvar lezyonların gelişimi rapor edilmektedir (59). Bu nedenle seçilmiş vakalar dışında, sarkoidoz hastalarında kullanımı etkili bir seçim gibi görünmemektedir.

TNF- α inhibitörlerinin tüberküloz ve fungal etkenlerle oluşan fırsatçı infeksiyonlar açısından ciddi risk oluşturduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle tedavi öncesi hastaların tüberküloz açısından taramaları çok önemlidir. Latent tüberküloz vakaları tedavi açısından relatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Bu vakalarda görülen reaktivasyon, atipik veya dissemine seyir göstermekte ve tanının gecikmesine bağlı mortalite artışına neden olmaktadır (60).

Eritema nodosum, poliartirit, akut üveit, foliküler konjonktivit gibi sarkoidozun akut eksudatif formlarında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir.

Öte yandan bir antifungal olan ketakonazol; 1,25(OH)2D sentezi üzerine gösterdiği inhibitör etkisi sayesinde hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilen bir ajandır. Antimalaryal ilaçlardan olan klorokin ve hidroksiklorokin özellikle deri lezyonlarının ön planda olduğu hastalarda kullanılabilir. Ayrıca klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)2D üretimini inhibe ederek, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tedavisinde de etkili olduğu bilinmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkan nörosarkoidozlu olgularda alternatif tedavi olarak ta kullanılabilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir.

2.8.4. TRANSPLANTASYON

Transplantasyon tedaviye dirençli, progresif vakalarda denenebilecek diğer bir tedavi yöntemidir. Uluslararası organ nakil oranları dikkate alındığında tüm akciğer

transplantasyon vakalarının %3'ünün, kalp transplanstasyon vakalarının ise %1'den azının sarkoidoz hastalarına yapıldığı görülmektedir. Ayrıca sarkoidoza bağlı akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık yaşam sürelerinin diğer nedenlerle transplantasyon yapılanlarla benzer olduğu görülmüştür. "United Network for Organ Sharing on Orthotopic Heart Transplantation" verilerine göre 1987 ile 2005 yılları arasında transplantasyon yapılan 65 hastanın, kısa ve orta dönem surveylerinin diğer transplantasyon gruplarının çoğuna oranla daha iyi olduğu rapor edilmiştir (61). Akciğer allograftında sarkoidozun tekrarlayabileceği, ancak bu durumun survey veya komplikasyon riskini arttırmadığı sonucuna da varılmıştır.

2.9. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sarkoidoz hastalarının klinik izleminde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Potansiyel olarak sarkoidoz hastalığının aktivitesini yansıtacak bir marker bulabilmek amacıyla serumda (ACE, lizozim, neopterin, soluble IL-2 reseptörü, interselüler adhezyon molekülü-1, IFN- γ) veya BAL sıvısında (lenfositöz, CD4/CD8 oranı, TNF- α , kollejenaz, prokollajen III, vitronektin, fibronektin, hyaluronan) olmak üzere birçok çalışmalar yapılmıştır. Ancak serum ACE düzeyi dışındakilerin hiçbiri rutin kullanım için önerilmemiştir. Serum ACE düzeylerinin herhangi bir prognostik önemi yokken, Kortikosteroid tedavisinden birkaç hafta sonra düzeylerinin azalmaya başlaması özellikle tedavinin izleminde kullanımını da uygun hale getirmiştir (39).

Günümüzde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en iyi ve sık kullanılan yöntem klinik aktivitenin değerlendirilmesidir. Klinik aktivite değerlendirmesi; tedavi altında veya tedavisiz olarak sarkoidoz tanısı ile izlenmekte olan hastaların, tanı anındaki klinik bulgularına göre semptomlarının persiste etmesi, kötüleşmesi ve cilt lezyonlarının varlığı gibi durumlarda, SFT ve akciğer grafisindeki değişikliklerle birlikte semptom bazlı olarak yapılan değerlendirme olarak tanımlanabilmektedir (39).

2.10. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere sarkoidoz hastalığının klinik seyri oldukça farklılıklar göstermektedir. Ancak hastalığın en önemli özelliği etnik ve coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte; spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde seyrederken, kronik seyrin hastaların sadece %10-30'unda gözlenmesidir (39). Prognoz, özellikle Löfgren sendromu gibi akut başlangıçlı hastalıkta oldukça iyidir. Ciddi ekstrapulmoner organ tutulumları hastalık başlangıcında %4-7 oranında görülürken, hastalık süresi uzayıp kronikleştikçe bu oranların arttığı görülmektedir.

Sarkoidoz genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu hastalıklar grubunda değerlendirilir. Sıklıkla solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere sarkoidoza bağlı ölüm oranları %1-5 arasında değişmektedir (62).

Geniş serilerle yapılan çalışmalar, tüm sarkoidoz hastalarının %30-50'sinin hastalık seyrinin herhangi bir döneminde KS tedavisine gereksinim duyduğunu göstermiştir.

Sarkoidozlu hastaların, hastalıklarının kronik ve progresif seyir göstermesiyle ilişkili olarak kötü prognostik faktörler aşağıda listelenmiştir (39,63).

Kötü prognostik faktörler:
• Lupus pernio • Kronik üveit • Başlangıç yaşı > 40 yaş • Kronik hiperkalsemi • Nefrokalsinozis • Siyah ırk • Progresif pulmoner sarkoidoz • Nazal mukoza tutulumu • Kistik kemik lezyonları • Nörosarkoidoz • Miyokardiyal tutulum

Spontan remisyon gösteren hastalarda geç relaps ise %2-8 oranında rapor edilmiştir. İlk 24 ay içinde remisyon göstermeyen hastaların kronik veya persistan seyir gösterme eğiliminde oldukları da gösterilmiştir (39).

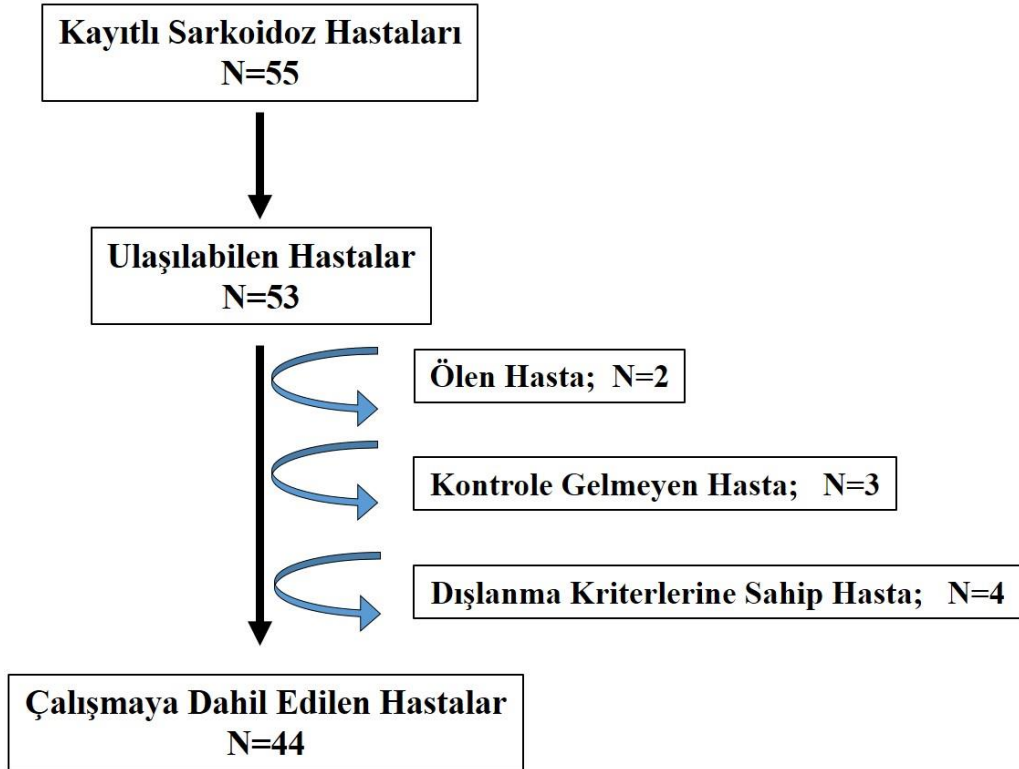
2.11. İZLEM

Sarkoidoz hastalarının klinik takibinde; fizik muayene, akciğer grafisi, seri SFT değerlendirmeleri ve organ tutulumu olan vakalarda organ spesifik tetkikleri mutlaka yapılmalıdır. Evre 1 hastalar için 6 ayda bir yapılan takipler yeterli iken diğer evrelerdeki hastaların daha sık takip edilmesi (3-6 ayda bir) önerilmektedir. KS tedavisi sonrası remisyona giren hastaların izlemlerinin; %17-74 arasında değişebilen yüksek relaps oranları nedeniyle çok daha sıkı tutulması gerekliliği önerilmektedir. Prednizolon kesildikten sonraki 3 yıl içinde, asemptomatik olan vakaların hiçbirinde relaps saptanmadığı rapor edilmiştir (64). Bu nedenle sarkoidoz hastaları tedavileri kesildikten sonraki 3 yıl mutlaka izlenmelidir. Şayet yeni veya kötüleşen semptom veya ekstrapulmoner organ tutulumu yoksa tedavi kesiminden 3 yıl sonra izlem gerekli değildir. Öte yandan persistan ancak stabil hastalığı olanların takip sürelerinin daha uzun, hatta ömür boyu olması gerektiği önerilmektedir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza 06.10.2017 tarihli 255 nolu etik kurul kararı ile başlanmıştır. Çalışmada 10.10.2017-10.02.2018 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran; daha önceden girişimsel tanı yöntemleri ile histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı konulan ve diğer granülomatöz hastalıklar dışlanmış olan kliniğimiz takibindeki sarkoidoz olguları telefonla ulaşılarak kontrolleri sağlandı. 55 sarkoidoz hastasından 53'üne telefonla ulaşılabildi. Bu hastalardan iki tanesinin son 3 ay içinde pulmoner hastalık dışı bir nedenden hayatını kaybettiği öğrenildi. Üç hasta kontrole davet ettiğimiz halde çeşitli nedenlerden dolayı kontrole gelemedi, Dört hastanın da daha önceden antihiperlipidemik ilaç kullanması ve diğer dışlanma kriterlerine sahip olması nedenleriyle çalışmaya dahil edilmemesine karar verildi. Hasta alma akış şeması Şekil 3'de belirtilmiştir.



Şekil 3. Çalışmaya alınan sarkoidoz tanılı hastaların akış şeması

Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, histopatolojik olarak “nekroz içermeyen granülamatoz iltihap” gösterilen ve mikobakterial enfeksiyonu dışlanan(balgam örnekleri, bronkoskopi lavaj ve EBUS-TBNA ile alınan örneklerin mikobakteri incelemesi sonuçlarıyla (Aside rezistan boyama (ARB) ve Mikobakteri kültürleri)) hastalar çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca diğer granülamatoz iltihaba sebep olabilecek diğer tanıları dışlamak amacıyla berilyum, organik madde, çevresel toz maruziyeti, sürekli ilaç kullanımı, atopi varlığı, mantar enfeksiyonu açısından tüm hastalar tekrar sorgulandı. Bu özelliklerden herhangi birinin olması (başka nedenle granüloamatöz iltihap düşünülmesi), hastaların çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması, kronik olarak antihiperlipidemik ilaç kullanması, ek hastalık olarak, sistemik arterial hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, vasküler yetmezlikleri olması durumunda hastalar dışlandı.

Yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrol grubu için 55 kişi çalışmaya alındı ancak bu kişilerden 2’si uygulanacak testleri tamamlamadığı için çalışmadan çıkarıldı ve 53 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya alınan sarkoidoz ve sağlıklı kontrol gruplarının her ikisinin de tıbbi öyküleri, ilaç anamnezleri sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı, her iki gruptan da hemogram, rutin biyokimyasal testler(glukoz, bun, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor), serum lipid paneli (trigliserit (TG), high density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL),very low density lipoprotein(VLDL) Total kolesterol), C-reactive protein (CRP), tiroid fonksiyon testleri (Tirodi sitümüle eden hormon (TSH), serbest T3, serbest T4) numuneleri alındı ve her iki gruba da solunum fonksiyon testi (SFT), 6 dakika yürüme testi (6DYT) uygulandı. Ayrıca tüm katılımcılara lineer prob ile karotis renkli Doppler USG uygulandı ve sağ CCA(Common carotis arter) in tunika intima-media kalınlığı ve tepe sistolik akım hızı (peak systolic velocity-PSV) hesaplandı.

3.2. . UYGULANAN TESTLER VE YÖNTEMLER

3.2.1. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları solunum fonksiyon testi laboratuvarında deneyimli bir teknisyen tarafından; en az üç kez zorlu vital kapasitesi manevrası yaptırılarak GOLD rehberine uygun olarak solunum fonksiyon testleri ZAN GPI.3.00 (Almanya) marka spirometre cihazı ile uygulandı.

3.2.2. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Deneyimli bir solunum laboratuvarı teknisyeni tarafından hastalara işlem öncesi işlemin nasıl yapılacağı anlatıldıktan sonra test 30 metrelik bir koridorda hastaların başlangıç oksijen satürasyonları ve kan basınçları değerlendirildikten sonra 6 dakika boyunca yürümeleri istenerek uygulandı. İşlem sırasında hastalara herhangi bir uyarı veya motivasyon verici telkinler yapılmadı. Hastaların süre boyunca istedikleri zaman dinlenmelerine izin verildi. İşlem boyunca parmak probu ile oksijen değerleri monitörize edildi. Oksijen değerlerinde düşme, hastanın kendini iyi hissetmemesi gibi durumlarda testin sonlandırılması planlandı. Aksi takdirde 6dk boyunca hastalar yürütüldü ve 6. Dakika sonunda yürünen toplam mesafe, bitiş oksijen satürasyon değerleri ve nabızları kaydedildi.

3.2.3. LABORATUAR İNCELEMELERİ

Venöz kan örnekleri potasyum etilendiamintetraasetikası (dipotasyum EDTA) tüplere alındıktan sonra 1 saat içinde Sysmex-XE 2000i (Sysmex, Kobe, Japan) otomatik kan hücre analizatörü tarafından CBC değerleri sonuçlandı. Bu süre üniversite hastanemiz için standarttır ve EDTA hemolizi önlemeye yardımcı olur. Serum glukoz, ve diğer biyokimyasal testler, serum trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ölçümleri standart laboratuvar prosedürleri ile Roche Cobas

C501 (Almanya) ile spektrofotometrik yöntemlerle gerçekleştirildi. CRP seviyeleri, Beckman Coulter Inc. Immage 800® (ABD) cihazı ile ölçüldü.

3.2.4. ATEROJENİK İNDİSLER

Elde edilen laboratuvar sonuçları kullanılarak;

- *Aterojenik Sabit* (Atherogenic Coefficient (AC)): $[(TK-HDL)/HDL]$;
- *Kardiyojenik risk oranı* (Cardiogenic Risk Ratio (CRR)): $[TK/HDL]$ formülleri
- *Aterojenik indeks* (Atherogenic Index (AI)): www.biomed.cas.cz%2Ffgu%2Faip%2Fcalculator.php&usg=AOvVa_w20ffH3KI7oT6tBbM447nQy sitesindeki logaritmik hesaplama bulundu. Lipid değerleri mg/dl cinsinden girildi.

3.2.5. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Karotis Doppler Ultrasonografisi Terason (U-SMART 3200T) marka portable ultrason cihazı ile tecrübeli radyoloji uzmanı tarafından hasta sırt üstü yatar durumda, baş hiperekstansiyonda, boyun nötral ya da değerlendirilen tarafın tersine 30-45° açı verilecek şekilde yapıldı. Tüm hastalarda sağ Common Carotis Arterin (CCA) B-Mod ultrasonografi yardımıyla intima-media kalınlığı ve Pulse Wave Doppler kullanılarak Tepe Sistolik Akım Hızları değerlendirildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 06.10.2017 tarihli 255 sayılı karar ile onay alınmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences for Windows Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Devamlı değişkenlerin dağılımlarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n (%)) olarak ifade edildi. Ki kare testi grupların oranlarının karşılaştırılmasında kullanıldı. Devamlı değişkenler normal dağılmıyorsa median (minimum- maksimum), normal dağılıyorsa ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım varsa student T-test, normal dağılım yoksa Mann-Withney U testi kullanıldı. Normal dağılan parametreler için verilerin korelasyonu için Person Korelasyon Katsayısı, normal dağılmayan verilerin korelasyonunun değerlendirilmesinde ise Spearmann Korelasyon Katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 44 sarkoidoz hastası ve cinsiyet ve yaş olarak benzer olan 53 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Sarkoidoz hastalarının 31'i (%70.5) kadın, kontrol grubunda ise 34'ü (%64.2) kadın idi ($P=0,511$). Sarkoidoz hastalarının yaş ortalaması 35.36 yıl, kontrol grubunun ise 33,58 yıl idi ($P=0,191$). Sigara kullanan hasta sayısı ve sigara tüketim miktarları her iki grupta benzer bulundu. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların vücut kompozisyonlarında vücut kiloları ve vücut kitle indeksleri benzer idi (sırasıyla $P=0,380$ ve $P=0,066$), ancak gruplar arasında boy kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0,039$). Sarkoidoz hastalarının büyük çoğunluğu erken evre (Evre 1 ve Evre 2) hastalardan oluşmakta idi (Tablo 1).

Kontrol grubu ve sarkoidoz hastalarının rutin kontrollerde alınan hemogram, kan serum biyokimyasal değerleri ve CRP değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Hemogram testinde, MPV değeri sarkoidoz grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken RDW (%) değeri sarkoidoz grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla $P=0,001$ ve $P=0,018$). Diğer tam kan sayımı test sonuçlarında iki grup için farklılık saptanmadı. Sarkoidoz grubunda kan glukoz değeri ortalama 97,05 gr/dl iken kontrol grubunda bu değer 89,90 gr/dl olarak değerlendirilmiştir ($P<0,001$). C-Reaktif protein değeri sarkoidoz grubunda daha yüksek olarak saptandı ($P<0,001$).

Gruplar arası kan lipid parametreler değerlendirildiğinde tüm lipid panelinde gruplar arasında farklılık saptanmıştır (Tablo 3). HDL kolesterol değeri sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken diğer lipid paneli sonuçlarında sarkoidoz hastalarında daha yüksek değerlerde saptanmıştır.

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet, yaş ve vücut kompozisyonlarının dağılımı.

	Sarkoidoz N=44	Kontrol N=53	P
Cinsiyet			
Erkek, N (%)	13 (29.5)	19 (35.8)	0,511
Kadın, N (%)	31 (70.5)	34 (64.2)	
Yaş, yıl (Ortalama±SD)	35.36±7.18	33.58±8.13	0,191
Sigara içen hasta, N (%)	9 (20,5)	14 (26,4)	0,492
Paket-yılı	15.50±7,76	16.93±7.43	0,647
Kilo, kg	76,39±14,18	74,84±14,01	0,380
Boy, cm	164,68±9,74	168.68±8,84	0,039
VKİ, kg/m²	27,84±5,20	26,22±4,23	0,066
Sarkoidoz evresi			
Evre 1, N (%)	21 (47.7)		
Evre 2, N (%)	13 (29.5)		
Evre 3, N (%)	8 (18.2)		
Evre 4, N (%)	2 (4.5)		
Steroid tedavisi alma durumu			
Steroid tedavisi almakta olan	5 (11,4)		
Daha önceden steroid alan	21 (47,7)		
Organ Tutulumları			
Akciğer	44 (100)		
Lenf nodu	37 (84,1)		
Cilt	10 (22,7)		
Göz	3 (6,8)		
Kardiyak	1 (2,3)		
Nörolojik tutulum	1 (2,3)		
Diğer	2 (4,6)		

Tablo 2. Çalışma gruplarının tam kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları

Laboratuvar parametreleri	Sarkoidoz	Kontrol	P
Tam Kan sayımı			
WBC, 10³/ul	8,18±3,23	7,40±1,98	0,147
HGB, g/dL	13,66±1,70	14,00±1,67	0,320
MCV, fL	86,45 (63,10-99,70)	88,50 (63,70-102,70)	0,063
MPV, fL	9,45±1,04	10,17±1,07	0,001
RDW, %	14,10 (12,40-21,20)	13,50 (12,20-18,20)	0,018
Plt, 10³/ul	274,07±77,89	263,74±63,80	0,474
PDW, fL	15,94±0,43	16,08±0,36	0,075
PCT (plateletcrit), %	0,24 (0,10-0,41)	0,25 (0,17-2,21)	0,323
Biyokimyasal parametreler			
Glukoz, mg/dl	97,05 (71,40-126,70)	89,90 (66,20-104,00)	<0,001
Üre, mg/dl	27,65 (14,00-66,00)	24,60 (14,20-48,40)	0,029
Kan Üre Azotu (BUN), mg/dl	12,92 (6,54-31,12)	11,50 (6,64-22,60)	0,031
Kre, mg/dl	0,75 (0,46-1,51)	0,79 (0,54-1,20)	0,264
AST, U/L	17,20 (10,90-49,00)	17,40 (11,00-36,50)	0,510
ALT, U/L	16,90 (9,90-46,20)	14,10 (7,70-40,90)	0,101
Sodyum, mmol/L	140,70±2,58	139,49±2,66	0,026
Potasyum, mmol/L	4,48±0,40	4,49±0,34	0,957
Klorür, mEq/l	101,43±2,45	101,78±2,58	0,498
C-Reaktif Protein (CRP), mg/dl	0,57 (0,10-21,90)	0,23 (0,11-0,80)	<0,001

Tablo 3. Kontrol grubu ve sarkoidoz hastalarının lipid profili sonuçları

Serum Lipid Değişkenleri	Sarkoidoz	Kontrol	P
Kolesterol, mg/dl	191,62±37,99	171,31±24,18	0,002
VLDL, mg/dl	35,23±17,82	20,27±8,64	<0.001
LDL, mg/dl	127,12±32,21	106,02±20,08	<0.001
HDL, mg/dl	44,49±10,92	51,00±14,65	0,017
Trigliserit, mg/dl	175,72±89,37	101,35±43,22	<0.001

Çalışma gruplarına uygulanan spirometrik testlerde FVC (%), FEV₁ (%), FEV₁/FVC (%) ve FEF₂₅₋₇₅ (%) değerleri sarkoidoz grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, **P<0,001**, **P=0,002**, **P<0,001** ve **P<0,001**) (Tablo 4). Hastaların egzersiz kapasiteleri karşılaştırıldığında 6 dakika yürüme testinde sarkoidoz grubundaki hastalarda yürüme mesafesinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (P=0.002).

Tablo 4. Çalışma gruplarının spirometrik ölçümleri ve egzersiz kapasitesi sonuçları

Sft değerleri	Sarkoidoz	Kontrol	P
FVC, lt	3,07±1,18	4,14±0,99	<0,001
FVC, %	84,29±20,44	98,96±14,15	<0,001
FEV ₁ , lt	2,43±0,96	3,42±0,81	<0,001
FEV ₁ , %	86,89±22,51	95,72±13,99	0,020
FEV ₁ /FVC, %	80,50 (55,00-100,00)	82,00 (72,00-97,0)	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ , lt	63,70±10,66	95,00±6,19	<0,001
6 dk yürüme testi (6 DYT), m	372,50 (120,00-550,00)	480,00 (300-740)	<0,001
Erkeklerde 6 DYT, m	450,00 (120,00-540,00) ^Y	480,00 (360,00-740,00) ^Y	
Kadınlarda 6DYT, m	360,00 (120,00-550,00)	450,00(300,00-660,00)	

^Y Sarkoidoz grubunda cinsiyetler arası 6 DYT mesafesi için P= 0,098

^Y Kontrol grubunda cinsiyetler arası 6 DYT mesafesi için P= 0,174

Katılımcıların tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerlendirildiğinde tiroid hormonlarının her iki grupta da benzer olduğu görüldü (Tablo 5). Cinsiyetlere göre tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında kadın ve erkek cinsiyet için her iki grupta da tiroid fonksiyon testleri benzer olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların tiroid fonksiyon test sonuçları

Tiroid hormon değerleri	Sarkoidoz	Kontrol	P
Serbest T3, pg/mL	3,08±0,52	3,18±0,32	0,257
Serbest T4, ng/dL	1,27±0,18	1,29±0,16	0,611
TSH, uIU/mL	1,88±0,99	1,85±0,76	0,879

Tablo 6. Cinsiyetlere göre tiroid fonksiyon testleri

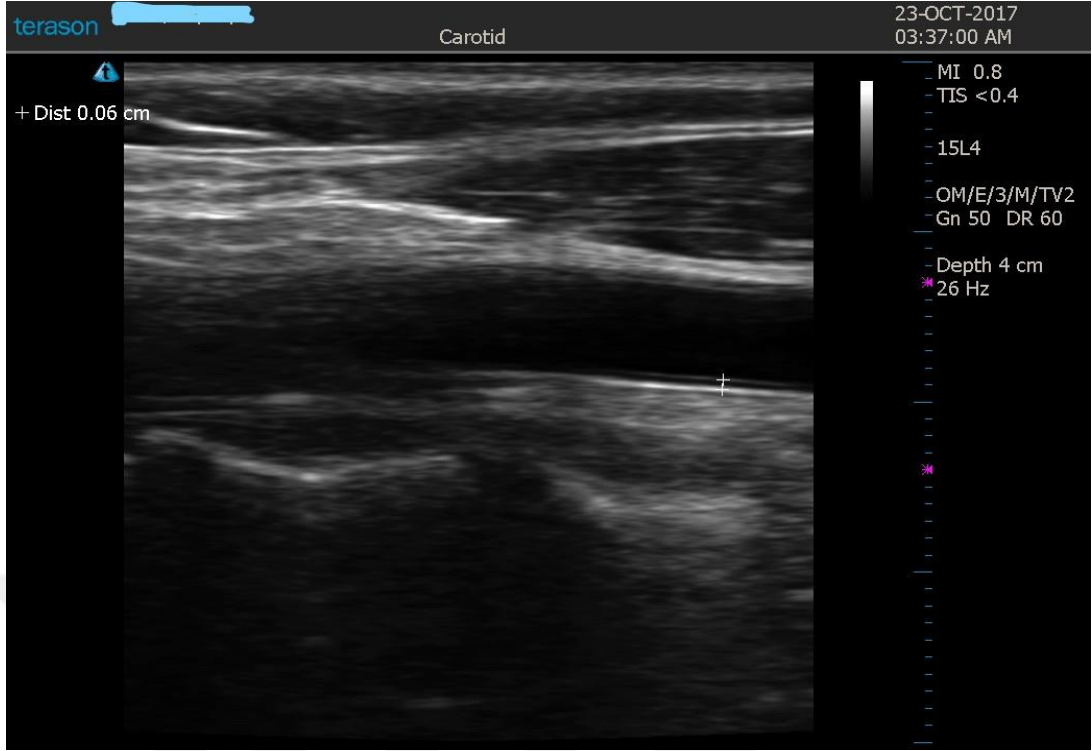
Tiroid Fonksiyon Testleri	Kadın Cinsiyet		P
	Sarkoidoz	Kontrol	
Serbest T3, pg/mL	3,27 ± 0,57	3,25 ± 0,35	0,921
Serbest T4, ng/dL	1,30±0,18	1,31±0,19	0,823
TSH, uIU/mL	2,01±1,13	1,69±0,71	0,318
	Erkek Cinsiyet		
Serbest T3, pg/mL	3,01±0,48	3,14±0,30	0,173
Serbest T4, ng/dL	1,26±0,18	1,28±0,14	0,701
TSH, uIU/mL	1,82±0,94	1,94±0,79	0,568

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara yapılan karotis arter yüzeyel ve renkli Doppler ultrasonografisinde (Şekil 4 ve Şekil 5); sarkoidoz hastalarında intima-media tabakasının kalınlığı (0,56±0,10 mm) kontrol grubunda (0,48±0,09mm) ölçülen kalınlıktan anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,001$). Ayrıca, hastaların tepe sistolik akım hızları (peak systolic velocity-PSV) kontrol grubunda daha düşük olarak saptandı ($P=0.009$) (Tablo 7).

Ayrıca grupların aterojenik göstergeleri (aterojenik indisler); Aterojenik indeks (AI), aterojenik coefficient (atorejenik katsayı, AC) ve kardiyojenik risk oranı (cardiogenic risk ratio (CRR)) değerleri de Tablo 7’de verilmiştir. Tüm göstergelerin sarkoidoz grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4. Çalışma grubundaki olguya karotis Doppler USG uygulaması



Şekil 5. Çalışma grubundaki olgunun sağ CCA tunika intima-media kalınlık ölçümü

Tablo 7. Çalışma gruplarının yüzeyel karotis arter ultrasonografisi ve renkli Doppler Ultrasonografi ile değerlendirilen intima-media tabaka kalınlığı ve Tepe Sistolik Akım Hızı (Peak Systolic Velocity- PSV) ve aterojenik risk öngörüsünde kullanılan Aterojenik göstergeler; Aterojenik İndeks (AI), Aterojenik katsayı (AC) ve Kardiyojenik Risk Oranları (CRR)

	Sarkoidoz	Kontrol	P
Karotis arter Ultrasonografik Değerlendirme			
İntima-media tabaka kalınlığı, mm	0,56±0,10	0,48±0,09	<0,001
Tepe Sistolik akım hızı (PSV), cm/sn	82,73±20,80	73,52±12,84	0,009
Aterojenik İndisler			
Aterojenik index (AI)	0,55±0,28	0,28±0,25	<0,001
Aterojenik katsayı (AC)	3,51±1,25	2,56±0,94	<0,001
Kardiyojenik risk oranı (CRR)	4,51±1,25	3,55±0,94	<0,001

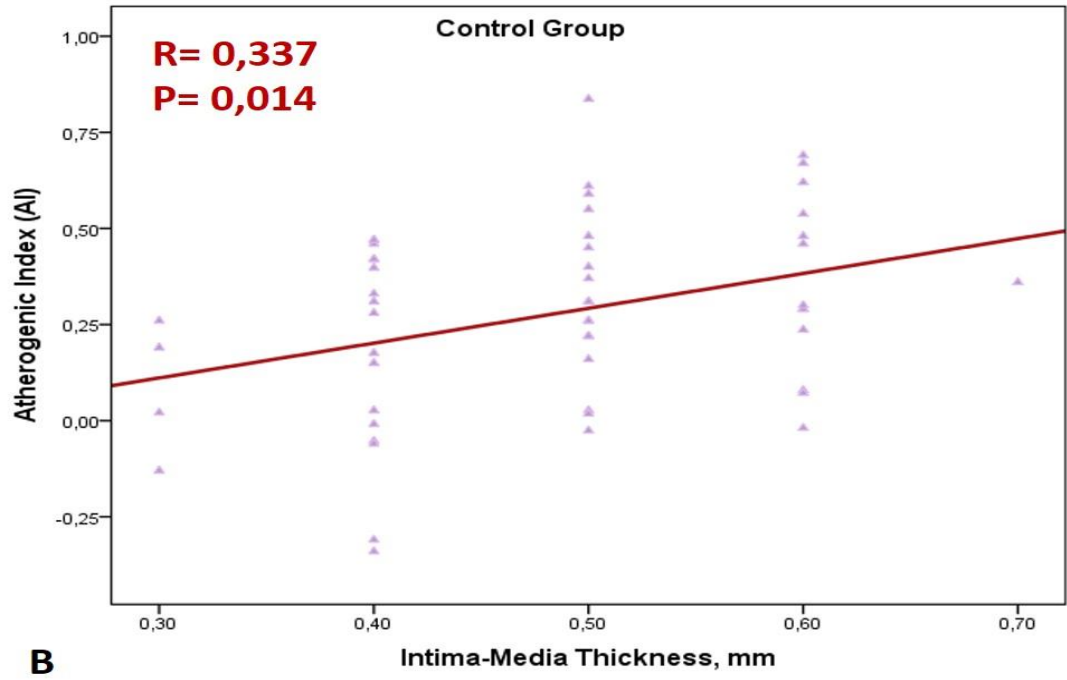
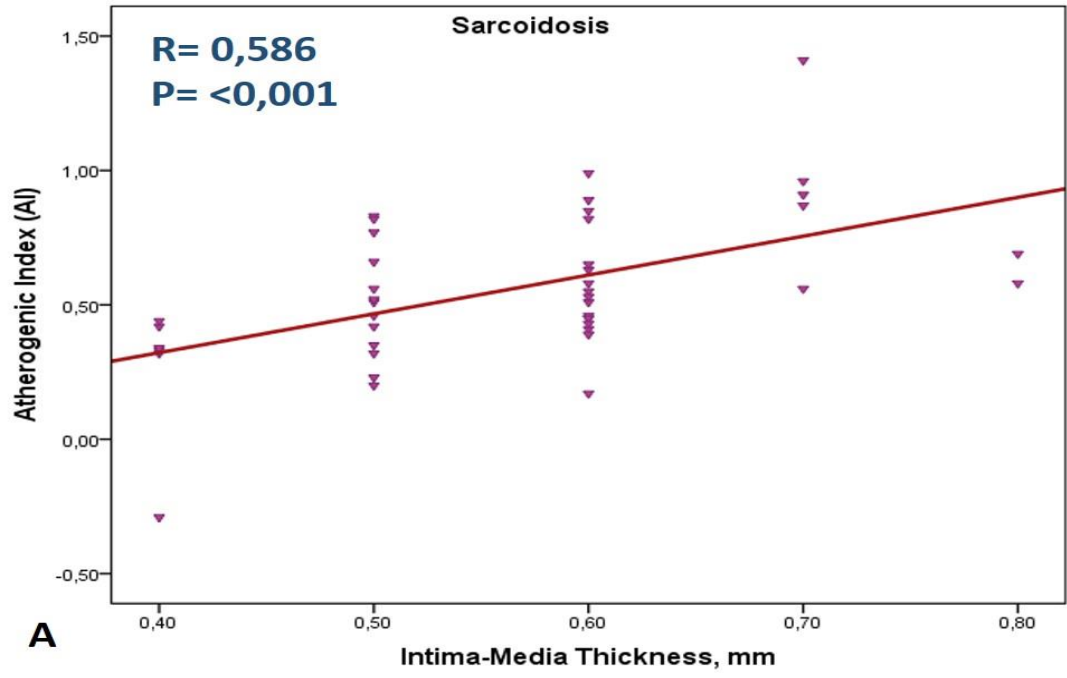
Sarkoidoz hastaları ve kontrol grubundaki katılımcıların yüzeyel karotis arter ultrasonografisi, ile aterosklerotik indeksler, sigara tüketim miktarları (paket-yılı) ve laboratuvar bulguları (lipid profili ve CRP) ile korelasyonu incelendiğinde sarkoidoz hastalarında İntima-Media tabakasının kalınlığı ile a. common karotis PSV (Tepe sistolik akım hızı) arasında negatif yönlü bir korelasyon ($R=-0,524$, $p<0.0001$), Aterosklerotik indeks (AI) ile pozitif korelasyon ($R=0,353$, $P=0.019$) tespit edildi. Ayrıca PSV ile AI ($R=-0,419$, $P=0,005$) ve sigara tüketim miktarı ($R=-0,775$, $P=0,008$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Gruplar için korelasyon verileri Tablo 8’de ve Tablo 9’da verilmiştir. Ayrıca sarkoidoz hastalarının ve kontrol grubunun Aterosklerotik indeks (AI) ve ultrasonografi bulguları (İntima Media Tabakası Kalınlığı ve Tepe Sistolik Akım Hızları (PSV) arasındaki korelasyonlar için Şekil 6 ve Şekil 7 aşağıda verilmiştir.

Tablo 8. Sarkoidoz ve Kontrol grubu için common karotis arter (CCA) linear ultrasonografisi (İntima-Media tabakası kalınlığı) bulguları ile diğer değişkenlerin korelasyonları

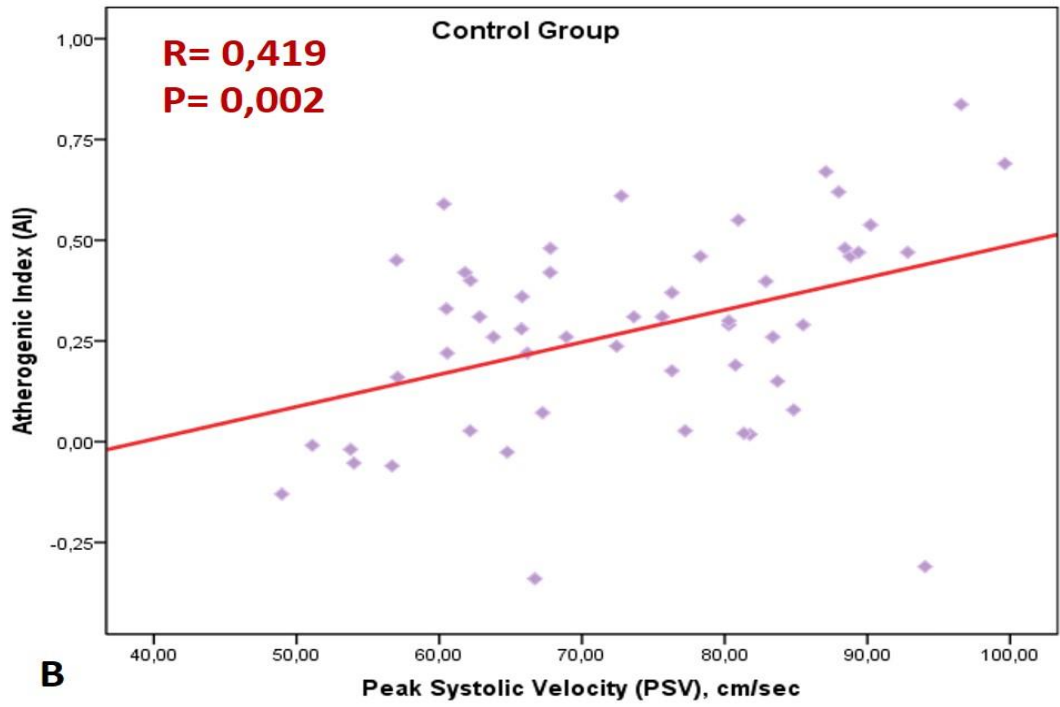
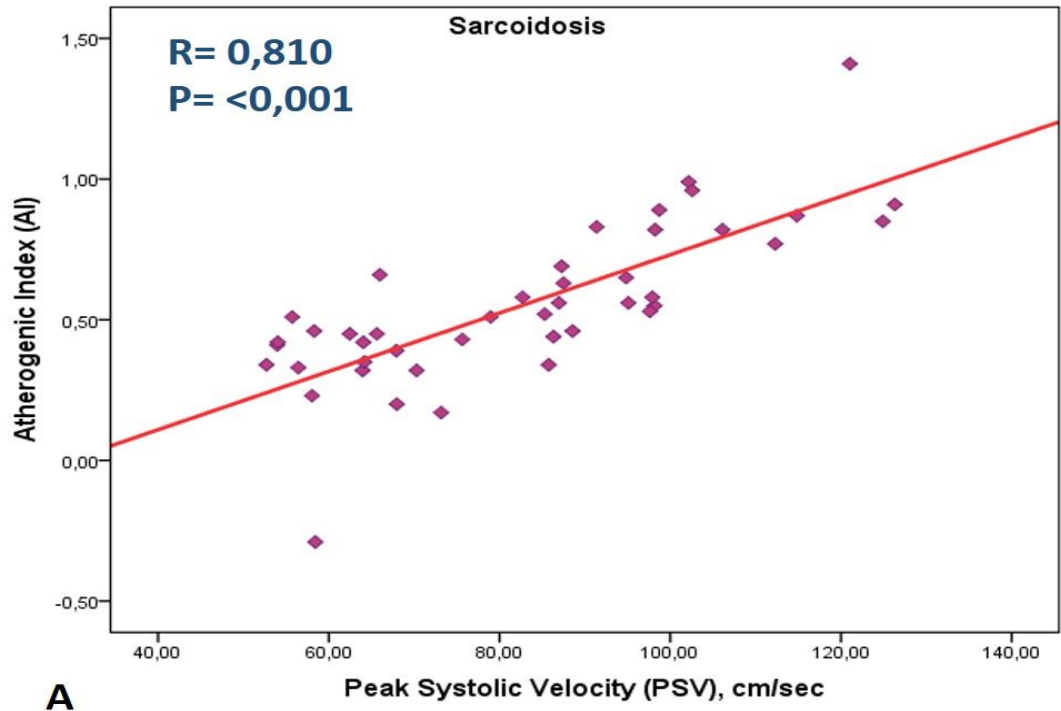
	Sarkoidoz		Kontrol	
	R	P	R	P
BMI	-0,077	0,621	0,146	0,297
6 DYT	-0,286	0,060	-0,155	0,266
Sigara Tüketim	0,640	0,046	-0,010	0,970
Tepe Sistolik Akım Hızı (PSV)	0,586	<0,001	0,214	0,123
AI	0,586	<0,001	0,337	0,014
CRR	0,302	0,046	0,512	<0,001
AC	0,302	0,046	0,512	<0,001
CRP	0,068	0,660	-0,139	0,320
HDL	-0,364	0,015	-0,420	0,002
TG	0,496	0,001	0,153	0,275
Total Kolesterol	-0,067	0,666	0,092	0,510
VLDL	0,496	0,001	0,153	0,275
LDL	-0,168	0,276	0,191	0,170

Tablo 9. Sarkoidoz ve Kontrol grubu için common karotis arter (CCA) renkli doppler ultrasonografisi PSV (Tepe Sistolik Akım Hızı) değeri ile diğer değişkenlerin korelasyonları

	Sarkoidoz		Kontrol	
	R	P	R	P
BMI	-0,100	0,520	0,126	0,369
6 DYT	0,035	0,823	-0,231	0,096
Sigara Tüketim	0,401	0,250	-0,441	0,099
Tunika-Media kalınlığı	0,586	<0,001	0,214	0,123
AI	0,810	<0,001	0,419	0,002
CRR	0,665	<0,001	0,228	0,100
AC	0,665	<0,001	0,228	0,100
C-Reaktif Protein	0,218	0,156	-0,175	0,210
HDL	-0,685	<0,001	-0,185	0,185
TG	0,642	<0,001	0,384	0,005
Total Kolesterol	0,004	0,981	0,041	0,773
VLDL	0,641	<0,001	0,384	0,005
LDL	-0,007	0,962	-0,056	0,693



Şekil 6. Sarkoidoz (A) ve Kontrol grubunun (B) Aterojenik İndeks (AI) ve a. common karotis intima media tabakalarının korelasyon grafiği



Şekil 7. Sarkoidoz (A) ve Kontrol grubunun (B) Aterojenik İndeks (AI) ve a.common karotis Tepe Sistlik Akım Hızı (PSV) değerlerinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza sarkoidoz hastaları (N=44) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteki sağlıklı katılımcılar (N=53) dâhil edildi. Sarkoidoz hastalarının kardiyak tutulumlarının olmadığı ilk tanı anındaki testlerde incelenmişti. Biz de kontrol grubu ile çalışma grubunun bazı biyokimyasal belirteçler ve karotis arter renkli Doppler ultrasonografisi ve yüzeysel vasküler ultrasonografi incelemesi ile ateroskleroz açısından risklerini değerlendirmeyi amaçladık. Bunun için özellikle önceki çalışmalarda ateroskleroz öngörüsünde geçerliliği kanıtlanmış indeksler (aterojenik indeks (AI), aterosklerotik sabit (AC) ve kardiyak risk oranı (CRR) ve kantitatif değerlendirme için karotis arter intima-media tabaka kalınlığı ve sağ common karotis arter peak sistolik velositesini kullanarak sarkoidoz hastalığında ateroskleroz birlikteliğinin önceden öngörülüp öngörülemediğinin incelenmesi amaçlandı (8-10,65,66). Çalışmamızda sarkoidoz hastalarının olduğu grupta lipid profilinde yüksekliklerin olduğu, ateroskleroz öngörüsünde kullanılan indislerin (AI, AC ve CRR) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, yüzeysel ultrasonografi incelemesinde karotis arterin intima-media tabakasının sarkoidoz hastalarında daha kalın olduğu ve PSV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük hızlarda olduğu saptanmıştır.

Sarkoidoz tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de görülebilen sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, özellikle İskandinav ülkeleri ve Japonya’da yaşayan kadınlarda insidansın 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür. Musellim ve ark. (TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu) tarafından Türkiye’de 293 sarkoidoz hastası üzerinde yapılan çalışmada, hastalığın kadınlarda daha sık (kadın/erkek:2,08) olduğu ve kadınların tanı yaşlarının erkeklere kıyasla 10 yıl daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,001$) (3). ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında kadın/erkek risk oranının 1,77, İngiliz çalışmasında ise 1,11 olduğu görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda TTD çalışmasına benzer olarak hastaların %70,5’inin kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür. Cinsiyet eğilimindeki bu farklılığın coğrafi farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür (3).

Yapılan çalışmalarda sadece hiler adenopati olan evre 1 sarkoidoz hastalarının yaklaşık %20'sinde, parankimal infiltratı olanların (evre 2, 3 ve 4) ise %20-80'inde SFT bozukluğunun eşlik ettiği rapor edilmektedir.. Hastaların %20-30'unda başlangıçta restriktif patern izlendiği değişik serilerde rapor edilmiştir. Öte yandan obstrüktif paternin de benzer sıklıkta olduğu, özellikle fibrokistik hastalık ve endobronşiyal hastalıkta daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (67,68). Bizim çalışmamızda, sarkoidozlu hasta gurupları ve kontrol guruplarının tamamına tanı anında SFT yapıldığı ve kontrol grubunda sft bozukluğu izlenmezken sarkoidoz hasta gurubunda, hastaların %25'inde değişik derecelerde SFT bozukluğu saptandığı görüldü. Ayrıca bizim çalışmamızda FEF₂₅₋₇₅ değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubu hastalarına göre sarkoidoz hastalarında düşüklük izlenmiştir (p<0.001). Bu bulguya göre sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla küçük havayolu hastalığı görüldüğü söylenebilir.

Literatür verilerinde sarkoidoz hastalarının %85-95'inde akciğer tutulumu gözlendiği rapor edilmektedir (68). Ekstrapulmoner tutulum oranlarında literatür verilerinde farklılıklar olmakla beraber TTD çalışmasında %40,6, ACCESS çalışmasında ise %36 olduğu görülmektedir. Ekstrapulmoner tutulumlar arasında en sık tutulumun cilt tutulumu olduğu, hastaların %25-35'inde görüldüğü ve başlıca cilt lezyonunun hastaların %10'unda görülebilen eritema nodosum olduğu rapor edilmektedir. Bizim çalışmamıza ait verilere bakıldığında hastalarımızın %100'ünde akciğer tutulumu mevcuttu. En sık ekstrapulmoner tutulumun %84,1 ile lenf nodu tutulumu ve %22,7 ile cilt tutulumu idi. Liteartürle karşılaştırıldığında çalışmamızdaki ekstrapulmoner tutulumlar açısından benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Sadece bir (%2,3) hastada kardiyak tutulum (ritim düzensizliği) tespit edilmiştir. Hastaların kardiyak muayenelerinde, EKG ve Ekokardiyografik değerlendirmelerinde patoloji saptanmamıştır.

Egzersiz intoleransı; KOAH, astım, difüz parankimal akciğer hastalıkları, pulmoner arteriyel hipertansiyon, ve kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner hastalıklarda ve solunum sıkıntısı ve solunum yetmezliği nedeni olan nöromüsküler hastalıklar önemli ve başlıca semptomdur. 6 DYT, American Thoracic Society

(ATS) uzlaşısı raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan KOAH, pulmoner hipertansiyon gibi akciğer hastalıkları olan hastaların egzersiz kapasitesini yansıtan bir alan testidir. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada, fonksiyonel durum belirleme, mortalite ve morbidite tahmininde kullanılır (69-71). Yapılan çalışmalarda KOAH tanılı hastaların ortalama 6 DYT mesafeleri 238-388 m olarak ölçülmüş ve 2008’de Cote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 350 m’den kısa mesafeli yürüyenlerde mortalite riski %66 olarak saptanmıştır (72). Sol kalp yetmezliğinde ise, 300 m’den daha kısa mesafeli yürümenin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Pulmoner hipertansiyonda, 250 m altında yürümenin ve %10’dan fazla oksijen saturasyonunda düşme olmasının pulmoner arterial hipertansiyonda ve difüz parankimal akciğer hastalıklarında kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir. 6 DYM’inde azalma; diffüzyon kapasitesinde azalma, FVC’de azalma, pulmoner arter basıncında artış, hayat kalitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (73). İPF’de, 300 m altında yürüyenlerde mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer interstisyel akciğer hastalıkları ile karşılaştırıldığında sarkoidoz hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde 6 DYT’nin kullanımına ilişkin çalışma sınırlı sayıdadır. Sarkoidozlu olgularda 6 DYT birçok nedenden dolayı etkilenir. Baughman ve arkadaşlarının sarkoidoz tanılı hastaların tedavisi ve monitörizasyonu ve sağlık statülerini değerlendirdikleri iki orijinal çalışmada, sarkoidoz hastalarının 6 DYT ile elde edilen yürüme mesafesi ortalama 396 m olarak bulunurken hastaların %51’inde 400 m altında, %22’sinde 300 m altında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda, 6 DYT ile kontrol grubunda hesaplanan ortalama yürüme mesafesi ortalama 480,00 m (ortalama 473,96 m) iken sarkoidoz grubunda ise ortalama 372.50 m (ortalama 375,57 m) idi. Yürüme mesafelerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda hastaların, Baughman ve ark.’nın çalışmasındaki olgulara göre egzersiz testi sonunda daha kısa mesafe yürüdükleri görüldü. Sarkoidozda 6 DYT’inde yürünen mesafe birçok faktörden etkilendiği göz önüne alınırsa, farklı mesafeler çıkmasında kas-iskelet tutulumu, eklem bulguları vb başka nedenler olabileceği de unutulmamalıdır (73). Çalışmamızda erkek hasta sayısı az olmakla beraber, hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, kadınların erkeklere göre daha kısa mesafe yürüdüğü saptandı. Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında da kadınların daha kısa mesafe yürüdüğü görülmüştür.

Otoimmün tiroid hastalıkları ve sarkoidoz ilişkisi daha önceleri pek çok çalışmada belirtilmiştir (74-76). Her iki hastalığın (sarkoidoz ve otoimmün tiroidit) patogenezinde otoimmünite sorumludur. Antonelli ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubuna oranla kadın hastalarda otoimmün tiroidit daha sık saptanmıştır (74,76). Genel olarak çalışmalarda sarkoidozlu hastalarda otoimmün tiroidit kontrol grubundan daha sık olarak saptanmıştır. Bu nedenle hastaların (özellikle kadın hastaların) otoimmün tiroidit açısından hormon testlerinin ve gerekirse tiroid ultrasonografisi ve antikor tiroid peroksidaz antikoru ile tetkik edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Kliniğimizde de sarkoidozlu hastalarda bu otoimmün hastalığın eşlik etmesi durumunu değerlendirmede tiroid fonksiyon testi rutin olarak uygulanmaktadır. Hastalarımızın hiç birinde otoimmün tiroidit önceki tetkiklerinde ve kontrollerinde saptanmamıştır. TSH, serbest T3 ve Serbest T4 sonuçları her iki grupta ve cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında her iki grup için benzer bulunmuştur.

Sarkoidoz hastalarında lipoprotein profilinde değişikliklerin eşlik ettiği bilinmektedir. Bu değişiklikler tüm sarkoidoz hastalarında tedavi (özellikle steroid tedavisi) almasa da görüldüğü bilinmektedir (77,78). Özellikle HDL kolesterolde tedavi alsın almasın sarkoidoz hastalarında daha düşük değerler olduğu, Total Kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliseridde belirgin değişiklik olmadığı bildirilmiştir (77). Ivanišević ve ark.'nın çalışmasında sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde HDL kolesterol düzeylerinde düşme ve Trigliserid düzeylerinde de anlamlı düzeyde artma olduğu bildirilmiştir (79). Bizim çalışmamızda ise HDL kolesterol önceki çalışmalarda belirtildiği gibi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca Ivanišević ve arkadaşlarının belirttiği sonuçlara benzer şekilde Trigliserid düzeyi kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda diğer serum kolesterol düzeyleri (Total Kolesterol, LDL ve VLDL) düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar sarkoidoz hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Lipid metabolizmasındaki bu değışiklikler ve eşlik eden artmış oksidatif stres önceki pek çok çalışmada belirtildiğı gibi plazma membranında, bronşiyal ve akciğer kapiller endotelinde hasara neden olmaktadır (80-82). Mochizuki ve ark. solunum örneklerinin incelenmesi sonucunda endotel hücrelerinde hastalığın erken evresinde bile hastalığın gelişiminde rol oynadıklarını belirtmektedir (81). Elde edilen örneklerin histolojik incelemelerinde kapiller endotelinde doymuş ve doymamış yağ asitlerine ait damlacıklar (droplet) izlendiğini belirtmişlerdir. Sarkoidoz hastalarının vasküler endoteliumdaki bu lipid değışiklikleri son zamanlarda yayımlanan çalışmalarda ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir (83,84).

Simonen ve ark. histopatolojik olarak kardiyak sarkoidoz olduğu tespit edilen 39 hasta ile rastgele seçilmiş 124 kontrol grubunu değerlendirdiğinde aterosklerozun göstergesi olan yüksek kolesterol absorpsiyon markerları (örneğin serum campesterol/ serum total kolesterol oranı gibi) ve hemodinamik yükün göstergesi olan düşük kolesterol sentez markerları (örneğin serum lathosterol/serum kolesterol oranı) kardiyak sarkoidozda aterosklerozun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda aterojenik riski ve aterosklerozu ön görmede etkinliğı daha önceki çalışmalarda diğerk pek çok hastalıkta değerlendirilmiş olan aterojenik belirteçler (indisler) kadarıyla sarkoidoz için ilk kez çalışmamızda kullanılmıştır (8-10,65,66). Sonuçlarımıza bakacak olursak; Aterojenik İndeks (AI), Aterojenik Katsayı (AC) ve Kardiyojenik Risk Oranı (CRR) sarkoidozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda (KOAİ, Ailesel Akdeniz Ateşİ (FMF), gebelerde indüklenen hipertansiyon hastalarına ve non-obez kadın hastalarda androjenik alopesi gibi) aterosklerozu ön görmede kullanılan bu indisler çalışılan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da aterojenik indislerdeki yükseklik önceki çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde sarkoidoz hastalarında yüksek bulunmuştur.

Steroid tedavisi proinflatuvar sitokinlerin baskılayarak anti-inflatuvar etki göstermesinin yanında vasküler sistemde ve endotel tabakasında istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Steroid kullanımı ile endotelial nitrik oksit sentaz

enziminin inhibe olduğu ve sonuçta nitrik oksitte azalmaya nedeni olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Nitrik oksit düzeyinde azalma arterial basıncıta ve nrepinefrine vasokonstrktr yanıtta artışa neden olmaktadır (85). Ayrıca, sarkoidozda kortikosteroid kullanımının metabolik sendroma yatkınlığı arttırdığı da bildirilmiştir (86). Ancak steroid kullanımı ile vasküler parametreler değerlendirildiğinde herhangi bir ilişkinin olmadığı ve bu parametrelerin sarkoidoz ve kontrol grubu ile benzer özelliklerde olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (87). Çalışmamızda steroid tedavisine devam eden sadece 5 (%11,4) hasta mevcuttur. Hasta sayısının az olması nedeniyle hala steroid tedavisi almayan hastalarla karşılaştırması yapılamamıştır.

Kardiyovasküler, inme, periferel vasküler hastalıkların gelişmesinde nc role sahip olan ateroskleroz koroner arterler ve karotis arterler dahil tüm arterial ağacı etkileyebilmektedir. Sarkoidoz hastalarında oluşan aterosklerotik değeriklikler sonucunda koroner akım rezervinin sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin derecede azaldığı bilinmektedir (88-90).

Intima-media kalınlığı, genelde lineer ultrasonografinin B-Modunda değerlendirilebilen, karotis arterin kombine intima ve media tabakasının kalınlığının ölçülmesi ile elde edilen ölçümdür. Bu kombine tabakaların yalnız başına veya ikisinin beraber kalınlaşması ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda rol oynamaktadır. Bu kalınlaşmadan hüresel veya moleküler mekanizmalar sorumludur (91).

Ultrasonografi ile karotis arter intima-media kalınlığının değerlendirilmesinin subklinik ve asemptomatik aterosklerotik vasküler hastalıkları saptamada kullanılabileceği ve primordial ateroskleroz gelişimini erken safhada yakalayabileceği bildirilmiştir. Çalışmalarda, ayrıca, karotis arter intima-media kalınlınlığı ile vücudun diğer bölgelerindeki aterosklerotik değerikliklerin korele olduğu bildirilmiştir (91,92).

Bizim çalışmamızda sarkoidoz grubunda karotis arter intima-media kalınlığı sağlıklı kontrol grubundan daha kalın olarak değerlendirilmiştir (sırasıyla $0,56 \pm 0,10$ mm ve $0,48 \pm 0,09$ mm; $p < 0,001$). Ayrıca, sarkoidoz hastalarında aterojenik belirteçler (AI, AC ve CRR) ile intima media kalınlığı arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla, $R=0,586$ $P < 0,001$, $R=0,302$ $P=0,046$ ve $R=0,302$ $P=0,046$). Bu da sarkoidoz hastalarında aterojenik indislerin ultrasonografik olarak ölçülebilen ve objektif bir veri olan intima-media kalınlığı gibi ateroskleroza ön görmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Ultrasonografik olarak karotis arter stenozunun değerlendirilmesi son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle tepe sistolik akım hızı arterial çapın daralması ile artış göstermektedir. Akım hızı ile daralmış olan vasküler yatak çapı arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki ilk kez karotis arterin stenoz ile daralması ve Doppler ultrasonografisinden elde edilen akım hızlarıyla ilişkisi prensibine (Hagen-Poiseuille kanunu) dayanarak Spencer ve Reid tarafından tanımlanmış ve “Spencer Eğrisi (Spencer Curve)” olarak adlandırılmıştır (93,94).

Darlıktan geçen kanın oluşturduğu akım hızı bu prensibe göre artmaktadır (95). Yong ve ark.’nın yakın zamanda kabul edilmiş olan meta-analiz çalışmasında sarkoidoz hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı aortik sertleşme (stiffness) için kullanılan pulse wave velocity (PWV) değeri sarkoidoz hastalarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (96). Çalışmamızda da Yong ve ark. çalışmasına benzer olarak PSV (Tepe sistolik akım hızı) değerinin sarkoidoz hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca PSV ile B-Mod ultrasonografide değerlendirilen intima-media kalınlığı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($R=0,586$ ve $P < 0,001$). Bu sonuç ultrasonografik aterojenik belirteçler arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Ancak literatürde, karotis arter PSV değerinin karotis darlığının belirlenmesinde tek başına kullanılamayacağı bunun yerine “end-distolik velocity” ve PSV’nin beraber değerlendirildiği NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) indeksinin darlık derecesini daha doğru gösterdiğine dair pek çok çalışma mevcuttur (95,97-99).

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI

Çalışmamızda 44 sarkoidoz hastası dahil edilmiştir. Ancak sarkoidoz evrelerine bakıldığında ileri evre sarkoidoz hastası toplam hastaların yaklaşık %22'sini oluşturmaktadır (evre 3 olan N=8 (%18,2) ve evre 4 olan N=2 (%4,5) hasta). Bu nedenle aterojenik durumun evre ile olan ilişkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmamızda hala steroid tedavisi alan hasta sayısının az olması (N=5 (%11,4)) çalışmamızın diğer bir kısıtlamasıdır. Steroid alan ve steroid almayan hastalarda aterojenik belirteçler ve ultrasonografi bulgularının değerlendirildiği daha çok sayıda hastanın olduğu geniş popülasyonlarda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir başka kısıtlaması ateroskleroza ön görmede karotis arter sistolik tepe akım hızının (PSV) değerlendirilmiş olmasıdır. Ancak “end-diastolik velocity” ve PSV’nin beraber değerlendirildiği NASCET indeksinin kullanıldığı ve bu indeks ile değerlendirilen stenoz derecesi ile aterojenik indislerin karşılaştırıldığı ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sarkoidoz hastalarının değerlendirildiği çalışmamızda; sarkoidoz hastaların çoğunluğunu (%70,5) kadın hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen sarkoidoz hastalarının %20,5'i sigara kullanmaktadır. Radyolojik olarak evrelendirildiğinde olguların %47,7'si Evre 1, %29,5'i Evre 2 ve geri kalan %22,7'si Evre 3 ve 4 hastalardan oluşmaktadır. Hastaların sadece 5'i (%11,4) kontrolleri esnasında hala stroid tedavisi olmaktadır. Organ tutulumları incelendiğinde en sık tutulan üç organın literatürde de bildirildiği gibi sırasıyla akciğer, lenf nodu ve cilt tutulumu olduğu saptanmıştır.

Hastaların tam kan sayımı değerlendirildiğinde MPV (Mean Platelet Width) ve RDW (Red cell Distribution Width) değerlerinde kontrol grubu ile farklılık olduğu görülmüştür. Biyokimyasal testlerde serum glukoz değeri ve C-Reaktif Protein değeri kontrol grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır. Lipid profili değerlendirildiğinde sarkoidoz tanılı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HDL kolesterolün kontrol grubundan daha düşük seviyelerde iken diğer kolesterol değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Tiroid fonksiyon testleri her iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Yine tiroid fonksiyon testleri cinsiyetler içinde de farklılık göstermemiştir.

Solunum fonksiyon testi parametreleri de kontrol grubundan farklılık göstermektedir. Ayrıca egzersiz kapasitelerinin sarkoidoz hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır.

Lineer vasküler ultrason ile değerlendirilen common karotis arter intima-media kalınlığı ile tepe sistolik akım hızı (PSV) değerleri sarkoidoz hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (sırasıyla, $P<0,001$ ve $P=0,009$).

Ateroskleroza ön görmede kullanılan Aterojenik belirteçler (AI, AC ve CRR) sarkoidoz hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca aterojenik belirteçler

ultrasonografi sonuçları ile (İntima-media kalınlığı ve PSV) korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, sarkoidoz hastalarında ateroskleroz gelişimine yatkınlık mevcuttur. Asemptomatik hastalarda oluşabilecek aterosklerotik hastalıklar (Koroner arter hastalığı ve inme gibi) gelişmeden önce bu hastalıklar için taramada yüzeysel vasküler ultrasonografik incelemeler (karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü ve Tepe sistolik akım hızı değerlendirmesi) ve aterojenik indisler (AI, CRR ve AC) kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak steroid tedavisi kullanımının ve sarkoidoz evresinin ateroskleroz gelişmesine etkisini değerlendirildiği çok sayıda hastanın alındığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Sarkoidoz; nedeni tam olarak bilinmeyen, tutulan bölgelerde non kazeifiye granüloamatöz inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ise; toplumda çok yaygın görülen, büyük ve orta boy arterlerin daralmasına veya tıkanmasına yol açan bir hastalıktır. Bu çalışmada asemptomatik sarkoidoz hastalarında aterosklerozun önceden ön görülmesinde aterojenik belirteçlerin ve ultrasonografik değerlendirmenin (intima-media kalınlığı ve tepe sistolik akım (PSV)) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 10.10.2017-10.02.2018 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan 44 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 53 sağlıklı kontrol grubunu alındı. Katılımcıların laboratuvar, solunum fonksiyon testi ve karotis ultrasonografi değerleri incelendi.

Çalışmamıza dâhil edilen sarkoidoz hastalarının %70,5'i kadın idi ve yaş ortaaaması $35,36 \pm 7.18$ yıl idi. Kontrol grubunun %64,2'si kadın ve yaş ortalaması 33.58 ± 8.13 yıl idi. Sarkoidoz hastalarının %20,5'i kontrol grubunun %26,4'ü sigara kullanıyordu ($P=0,492$). Hastaların %77,2'si Evre 1 ve Evre 2 hastalar iken sade 10 hasta (%22,7) Evre 3 ve Evre 4 idi. Hastaların sadece 5'i hala steroid tedavisi alıyordu. C-Reaktif Protein sarkoidoz hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P<0,001$). Sarkoidoz grubunda HDL kolesterol düzeyi kontrol grubundan daha düşük iken, diğer kolestroller daha yüksek düzeyde saptandı. Tiroid fonksiyon testi her iki grupta benzer olarak saptandı. Intima-media kalınlığı sarkoidoz hastalarında daha yüksek idi. Yine Tepe Sistolik akın hızı (PSV) değeri sarkoidoz hastalarında daha yüksek saptandı. Aterojenik belirteçler (Aterojenik İndeks (AI), Aterojenik Sabit (AC) ve Kardiyojenik Risk Oranı (CRR)) sarkoidoz hastalarında daha yüksek olarak saptandı. Intima-media kalınlığı ile PSV, AI, AC, CRR, Trigliserid ve VLDL arasında pozitif bir korelasyon varken HDL ile negatif korelasyon saptandı. PSV ile aterojenik belirteçler (AI, AC, CRR) ve kolesteroller (TG ve VLDL) arasında pozitif korelasyon ve HDL ile negatif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; sarkoidoz hastalarında ateroskleroza yatkınlık mevcuttur. Asemptomatik sarkoidoz hastalarında ateroskleroza öngörmede aterojenik belirteçler (AI, AC ve CRR) ve karotis arter intima-media kalınlığı ve PSV kullanılabilir. Yine hastalık evresinin ve kortikosteroid kullanımının ateroskleroz gelişimine etkisinin inceleneceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology characterized by non-caseating granulomatous inflammation. Whereas, atherosclerosis is a very common disease leading to narrowing or occlusion of large and medium-sized arteries. In this study, we aimed to investigate the efficiency of atherogenic indices and ultrasonographic evaluation (intima-media thickness and peak systolic velocity (PSV)) on predictive value of diagnosis of atherosclerosis in patients with sarcoidosis.

This study was carried out at the Afyon Kocatepe University Medical Faculty Hospital Chest Diseases Clinic between 10.10.2017-10.02.2018. We included 44 patients which were followed with diagnosis of sarcoidosis and 53 healthy subjects—for control group- matched with age and gender. Laboratory findings, pulmonary function tests and carotis artery ultrasonography data of all participants were evaluated.

Of all patients with sarcoidosis 70.5% was female and mean age was 35.36 ± 7.18 years. 64.2% of the control subjects were female and the mean age was 33.58 ± 8.13 years. 20.5% of the patients with sarcoidosis and 26.4% of the control group were smoker ($P = 0.492$). 77.2% of the patients were stage 1 and stage 2, while only 22.7% were stage 3 and stage 4 ($N=10$). Only 5 patients were still on steroid therapy. C-Reactive Protein was significantly higher in patients with sarcoidosis ($P < 0.001$).

High-density lipoprotein (HDL) cholesterol level in the sarcoidosis group was significantly lower than the control group, while other cholesterol levels were higher than the control subjects. Thyroid function test was observed similar in both groups. Intima-media thickness and peak systolic velocity (PSV) was higher in patients with sarcoidosis. Atherogenic indices (Atherogenic Index (AI), Atherogenic Coefficient (AC) and Cardiogenic Risk Ratio (CRR)) were calculated much greater in patients with sarcoidosis than control. While there is a positive correlation between Intima-Media thickness and PSV, AI, AC, CRR, Triglyceride and VLDL, it is detected a

negative correlation with HDL. A positive correlation between PSV and atherogenic indices (AI, AC, and CRR) and cholesterol levels (TG and VLDL) and a negative correlation with HDL is also detected.

In conclusion; there is a predisposition to development of atherosclerosis in patients with sarcoidosis. Atherogenic indices (AI, AC, and CRR), intima-media thickness of carotid artery and PSV could be considered as a useful predictor for atherosclerosis and cardiovascular diseases in asymptomatic sarcoidosis patients. Nevertheless, prospective studies concerning the effects of diseases stage and corticosteroid usage in the development of atherosclerosis are warranted.



9. KAYNAKLAR

1. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018.
2. Pandhi D, Sonthalia S, Singal A. Mortimer's Malady revisited: a case of polymorphic cutaneous and systemic sarcoidosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 ;76:448.
3. . Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Celik G, Okumus G, Annakkaya AN, Altiay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoclu A, Ogus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009; 103:907-912.
4. Fritz J, Fishman EK, Maksimovic O, Horger M. [Typical and atypical HRCT findings of thoracic sarcoidosis]. *Rofo*. 2010 ;182:835-839.
5. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular Players in the Immunopathogenesis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 ;36:549-560.
6. Heikkilä HM, Trosien J, Metso J, Jauhiainen M, Pentikäinen MO, Kovanen PT, Lindstedt KA. Mast cells promote atherosclerosis by inducing both an atherogenic lipid profile and vascular inflammation. *J Cell Biochem*. 2010 ;109:615-623.
7. Simonen P, Lehtonen J, Gylling H, Kupari M. Cholesterol metabolism in cardiac sarcoidosis. *Atherosclerosis*. 2016 ;248:210-215.
8. Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respir Care*. 2016 ;61:1481-1487.
9. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, Ozkececi G, Demir K, Ozuguz U, Yuksel S, Acarturk G. Atherogenic index as a predictor of atherosclerosis in subjects with familial Mediterranean fever. *Medicina* 2014 ;50:329-333.

10. Singh M, Pathak MS, Paul A. A study on atherogenic indices of pregnancy induced hypertension patients as compared to normal pregnant women. *J Clin Diagn Res* 2015 ;9:BC05-BC08.
11. Waldenström JG. Some observations of uveoparotitis and allied conditions with special reference to the symptoms from the nervous system. *Acta Medica Scandinavica*. 1937 ;91:53–68.
12. Kveim A. En ny og specifik kutans-reaksjon ved Boecks sarcoid, en forelobig meddelelse. *Nord Med* 1941 ;9:169-172.
13. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, Judson MA, Wolff G. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ;13:1244-1252.
14. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Grubanovic A, Müller A, Jochens A, Tittmann L, Schnerch J, Olivieri C, Fischer A, Jovanovic D, Filipovic S, Videnovic-Ivanovic J, Bresser P, Jonkers R, O'Reilly K, Ho LP, Gaede KI, Zabel P, Dubaniewicz A, Marshall B, Kieszko R, Milanowski J, Günther A, Weihrich A, Petrek M, Kolek V, Keane MP, O'Beirne S, Donnelly S, Haraldsdottir SO, Jorundsdottir KB, Costabel U, Bonella F, Wallaert B, Grah C, Peroš-Golubičić T, Luisetti M, Kadija Z, Pabst S, Grohé C, Strausz J, Vašáková M, Sterclova M, Millar A, Homolka J, Slováková A, Kendrick Y, Crawshaw A, Wuyts W, Spencer L, Pfeifer M, Valeyre D, Poletti V, Wirtz H, Prasse A, Schreiber S, Krawczak M, Müller-Quernheim J. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2018 ;51.
15. Panayreas S, Theodorakopoulos P, Bouras A, Constantopoulos S. Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet*. 1991 ;338:510-511.

16. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;164:2085-2091.
17. Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, Grutters JC, Spagnolo P, van den Bosch JM, Maier LA, Newman LS, Nagai S, Izumi T, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet*. 2010 ;19:4100-4111.
18. Drake WP, Newman LS. Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 ;12:359-363.
19. Newman KL, Newman LS. Occupational causes of sarcoidosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 ;12:145-150.
20. Freemer M, King TE Jr. The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;164:1754-1755.
21. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 ;4:108-116.
22. Foley PJ, McGrath DS, Puscinska E, Petrek M, Kolek V, Drabek J, Lympny PA, Pantelidis P, Welsh KI, Zielinski J, du Bois RM. Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 ;25:272-277.
23. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol*. 2001 ;2:797-801.

24. Broos CE, Koth LL, van Nimwegen M, In 't Veen JCCM, Paulissen SMJ, van Hamburg JP, Annema JT, Heller-Baan R, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Wijsenbeek MS, Hendriks RW, van den Blink B, Kool M. Increased T-helper 17.1 cells in sarcoidosis mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J*. 2018 ;51.
25. Patterson KC, Chen ES. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment. *Chest*. 2017.
26. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1224-34. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 ;337:139.
27. Sharma OP. Sarcoidosis: clinical, laboratory, and immunologic aspects. *Semin Roentgenol*. 1985 ;20:340-355.
28. Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Carnicero Iglesias M, Olivé A. [Löfgren syndrome: a study of 80 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2014 ;143:166-169.
29. Dudziak M, Jankowska H, Dorniak K. [Cardiac sarcoidosis: diagnostics, treatment and follow-up]. *Pol Merkur Lekarski*. 2018 ;44:124-129.
30. Uchida W, Tokuda Y, Mutsuga M, Usui A. Aortic sarcoidosis complicated by a pulmonary artery aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018.
31. Holmes J, Lazarus A. Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon*. 2009 ;55:675-692.
32. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ;160:736-755.

33. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007 ;357:2153-2165.
34. Plit M, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Intern Med J*. 2012 ;42:434-438.
35. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, Porter JC, Janes SM. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011 ;16:467-472.
36. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, Moritani S. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 ;143:1324-1329.
37. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J*. 1997 ;10:2699-2700.
38. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med*. 1997 ;18:787-797.
39. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci*. 2008 ;335:26-33.
40. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001 ;32:56-68.

41. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J. 1999 ;14:735-737.
42. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999 ;16:75-86.
43. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. BMJ. 2009 ;339:3206.
44. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. Eur Respir Rev. 2017 ;26.
45. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007 ;28:53-74.
46. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010 ;31:501-518.
47. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008 ;29:533-48.
48. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med. 2004 ;25:521-530.

49. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999 ;16:149-173.
50. Dubaniewicz A. [The diagnostic algorithm of practice in pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis]. *Pol Merkur Lekarski.* 2018 ;44:101-109.
51. Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 ;5:575-584.
52. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, Hirani N, Hubbard R, Lake F, Millar AB, Wallace WA, Wells AU, Whyte MK, Wilsher ML; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63:51-58.
53. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000 ;17:60-66.
54. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 ;2:CD001157.
55. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ;155:1665-1669.

56. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008 ;102:1-9.
57. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med.* 2009 ;103:268-273.
58. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, Iannuzzi MC, Rose C, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rybicki B, Weinberger SE, Wilkins PC, Cherniack R; ACCESS Research Group. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 ;22:147-153.
59. Kudrin A, Chilvers ER, Ginawi A, Hazleman BL, Griffiths MH, Thiru S, Ostor AJ. Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA. *J Rheumatol.* 2007 ;34:648-649.
60. Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008 ;25:76-89.
61. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2007 ;26:714-717.
62. Sugie T, Hashimoto N, Iwai K. [Clinical and autopsy studies on prognosis of sarcoidosis]. *Nihon Rinsho.* 1994 ;52:1567-1570.
63. James DG. Life-threatening situations in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998 ;15:134-139.

64. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998 ;15:52-58.
65. Caminhotto Rde O, Fonseca FL, Castro NC, Arantes JP, Sertié RA. Atkins diet program rapidly decreases atherogenic index of plasma in trained adapted overweight men. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 ;59:568-571.
66. Bakry OA, El Farargy SM, Ghanayem N, Soliman A. Atherogenic index of plasma in non-obese women with androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2015 ;54:339-344.
67. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Kumbasar OO, Celik G, Annakkaya AN, Altiay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoclu A, Ogus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I, Ongen G. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011 ;16:446-450.
68. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis. *Chest.* 1991 ;99:301-309.
69. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ;166:111-117.
70. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007 ;29:535-540.
71. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004 ;23:28-33.

72. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2008 ;32:1269-1274.
73. Baughman RP, Lower EE. Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 ;13:439-444.
74. Antonelli A, Fazzi P, Fallahi P, Ferrari SM, Ferrannini E. Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. *Chest*. 2006 ;130:526-532.
75. Papadopoulos KI, Hörnblad Y, Liljebladh H, Hallengren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol*. 1996 ;134:331-336.
76. Nakamura H, Genma R, Mikami T, Kitahara A, Natsume H, Andoh S, Nagasawa S, Nishiyama K, Chida K, Sato A, Yoshimi T. High incidence of positive autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin in patients with sarcoidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 ;46:467-472.
77. Salazar A, Mañá J, Pintó X, Argimón JM, Hurtado I, Pujol R. Corticosteroid therapy increases HDL-cholesterol concentrations in patients with active sarcoidosis and hypoalphalipoproteinemia. *Clin Chim Acta*. 2002 ;320:59-64.
78. Salazar A, Pintó X, Mañá J. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest*. 2001 ;31:1070-1077.
79. Ivanišević J, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Jelić-Ivanović Z, Spasić S, Videnović-Ivanov J, Vučinić-Mihailović V, Ilić J. Dyslipidemia and oxidative stress in sarcoidosis patients. *Clin Biochem*. 2012 ;45:677-682.

80. Mochizuki I, Kubo K, Honda T. Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis. *Mitochondrion*. 2011 ;11:601-606.
81. Mochizuki I, Kubo K, Hond T. Widespread heavy damage of capillary endothelial cells in the pathogenesis of sarcoidosis--Evidence by monoclonal von Willebrand factor immunohistochemistry in the bronchus and lung of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014 ;31:182-190.
82. Psathakis K, Papatheodorou G, Plataki M, Panagou P, Loukides S, Siafakas NM, Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2004 ;125:1005-1011.
83. Tuleta I, Pingel S, Biener L, Pizarro C, Hammerstingl C, Öztürk C, Schahab N, Grohé C, Nickenig G, Schaefer C, Skowasch D. Atherosclerotic Vessel Changes in Sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol*. 2016 ;910:23-30.
84. Bargagli E, Rosi E, Pistolesi M, Lavorini F, Voltolini L, Rottoli P. Increased Risk of Atherosclerosis in Patients with Sarcoidosis. *Pathobiology*. 2017 ;84:258-263.
85. Siasos G, Tousoulis D, Gialafos E, Oikonomou E, Zaromitidou M, Aggeli C, Korompelis P, Kallianos A, Rapti A, Zisimos K, Marinos G, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Association of sarcoidosis with endothelial function, arterial wall properties, and biomarkers of inflammation. *Am J Hypertens*. 2011 ;24:647-653.
86. Tuleta I, Skowasch D, Biener L, Pizarro C, Schueler R, Nickenig G, Schahab N, Schaefer C, Pingel S. Impaired Vascular Function in Sarcoidosis Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2017 ;980:1-9.

87. Hellmann M, Dudziak M, Dubaniewicz A. Increased pulse wave velocity in pulmonary sarcoidosis: a preliminary study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 ;125:475-477.
88. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 ;364:937-952.
89. Santos-Gallego CG, Weiss AJ, Sanz J. Non-cardiac sarcoid actually affects the heart by reducing coronary flow reserve. *Atherosclerosis.* 2017 ;264:74-76.
90. Kul S, Kutlu GA, Guvenc TS, Kavas M, Demircioglu K, Yilmaz Y, Yakar HI, Kanbay A, Boga S, Caliskan M. Coronary flow reserve is reduced in sarcoidosis. *Atherosclerosis.* 2017 ;264:115-121.
91. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 ;21:93-111.
92. Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 ;18:13-22.
93. Spencer MP, Reid JM. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke.* 1979 ;10:326 –330.

94. Alexandrov AV. The Spencer's Curve: clinical implications of a classic hemodynamic model. *J Neuroimaging*. 2007 ;17:6-10.
95. Von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong LK, Yasaka M; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012 ;43:916-921.
96. Yong WC, Sanguankee A, Upala S. Association between sarcoidosis, pulse wave velocity, and other measures of subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017.
97. Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: a new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 ;26:68-75.
98. Eliasziw M, Rankin RN, Fox AJ, Haynes RB, Barnett HJ. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 1995 ;26:1747–1752.
99. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003 ;229:340-346.