



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZ HASTALARINDA NUTRİYONEL DURUMUN
SOLUNUM KAS GÜCÜNE ETKİSİ**

**DR. ŞEYMA TUNÇ
GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE -2024



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SARKOİDOZ HASTALARINDA NUTRİYONEL DURUMUN SOLUNUM KAS GÜCÜNE ETKİSİ

**DR. ŞEYMA TUNÇ
GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. PINAR YILDIZ

DÜZCE -2024

Önsöz

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, saygıdeğer tez hocam Doç.Dr.Pınar Yıldız'a, uzmanlık eğitimim boyunca bizlere eğitim veren bu mesleği ve uzmanlığı sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. Peri Meram Arbak, Prof.Dr. Ali Nihat Annakkaya, Prof. Dr. Ege Güleç Balbay ve Prof. Dr.Öner Abidin Balbay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık yolculuğunda yanımda olan birlikte güzel anılar biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman destek olan, sonsuz sevgi ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım anneciğim ve babacığım,

Çok sevgili biricik canım kardeşime ve,

Bu yolculuğu başarı ile tamamlayan kendime sonsuz ve içten teşekkür ederim.

Mayıs,2024

Şeyma TUNÇ

ÖZET

Sarkoidoz, etiyojisi bilinmeyen sistemik granüloamatöz bir hastalıktır. Yorgunluk en sık görülen şikayetlerden biridir. Nedeni hala araştırılmaktadır. Azalmış akciğer fonksiyonu ve solunum kas gücü, fiziksel dekonidyon, kortikosteroid kaynaklı miyopati gibi faktörler yorgunluğa neden olabilir. Hastaların beslenme durumunun, solunumun sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde önemi giderek artmakta olup sarkoidoz hastalarında periferik kas kuvveti, solunum kas gücü ve efor kapasitesininin düşmesinde nutrisyonel değerlendirmenin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu prospektif, vaka kontrollü çalışmaya sistemik steroid tedavisi almayan 31 sarkoidoz hastası ve yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara 6 dakikalık yürüme testi (6MWT) ile fonksiyonel egzersiz kapasitesi, maksimum inspiratuvar (MIP) ve ekspiratuvar basınçları (MEP) kullanılarak solunum kas gücü, el kavrama dinamometrisi ile periferik kas gücü ve akciğer fonksiyon testleri uygulandı. Beslenme durumu Mini Beslenme Değerlendirmesi (MNA) anketi ve biyoelektrik empedans yoluyla vücut kompozisyonu analizi kullanılarak değerlendirildi.

Benzer akciğer fonksiyonu ve solunum kas gücüne rağmen sarkoidoz hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük 6MWT mesafeleri gösterdi. Sarkoidoz hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ kütlesi daha yüksekti. Yağsız kitle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi, sıvı ağırlığı ve periferik kas gücü hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Kontrol grubuna göre sarkoidoz hastalarında MIP, MEP ve beklenen yüzde değerlerinde anlamlı fark oluşmadı. MIP, MEP ve yağsız vücut kütlesi arasında pozitif korelasyonlar gözlemlendi. Sarkoidoz hastaları, kontrollerle karşılaştırıldığında prognostik beslenme indeksi (PNI) değerlerinde önemli bir fark göstermedi.

Bu çalışma, sarkoidozda yorgunluk için altta yatan inflamasyonun tedavi edilmesinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve fiziksel rehabilitasyon dahil olmak üzere bireyselleştirilmiş müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

Key words: Sarkoidoz, nutrisyonel durum, solunum kas gücü, yorgunluk, kas güçsüzlüğü

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. Fatigue is one of the most commonly reported symptoms, and its cause remains under investigation. Factors such as reduced lung function, diminished respiratory muscle strength, physical deconditioning, and corticosteroid-induced myopathy may contribute to fatigue. The importance of assessing nutritional status in evaluating respiratory system diseases has been increasingly recognized. This study aimed to investigate the impact of nutritional assessment on reduced peripheral muscle strength, respiratory muscle strength, and exercise capacity in patients with sarcoidosis.

This prospective, case-control study included 31 sarcoidosis patients who were not receiving systemic corticosteroid therapy and 24 healthy controls matched for age and sex. Participants underwent functional exercise capacity evaluation using the 6-minute walk test (6MWT), respiratory muscle strength assessment via maximum inspiratory (MIP) and expiratory pressures (MEP), peripheral muscle strength measurement using handgrip dynamometry, and pulmonary function tests. Nutritional status was evaluated using the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire and body composition analysis via bioelectrical impedance.

Despite similar lung function and respiratory muscle strength, sarcoidosis patients demonstrated significantly lower 6MWT distances compared to controls. Body mass index (BMI) and fat mass were higher in sarcoidosis patients, while lean mass, soft tissue mass, skeletal muscle mass, body fluid weight, and peripheral muscle strength were similar between the groups. No significant differences in MIP, MEP, or their predicted percentage values were observed between sarcoidosis patients and controls. Positive correlations were identified between MIP, MEP, and lean body mass. Sarcoidosis patients did not show significant differences in Prognostic Nutritional Index (PNI) values compared to controls.

This study highlights the importance of individualized interventions, including lifestyle modifications, nutritional support, and physical rehabilitation, in addressing fatigue in sarcoidosis, alongside treating the underlying inflammation.

Key words: Sarcoidosis, nutritional status, respiratory muscle strength, fatigue, muscle weakness

KISALTMALAR

6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi / 6 Dakika Yürüme Testi

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BIA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTS: British Thoracic Society

CRP: C-Reaktif Protein

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

DM: Diyabetes Mellitus

EBUS-TBİA: Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

EN: Eritema Nodosum

ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition

FEV1: Forse Ekspiratuvar Volüm 1. Saniye

FVC: Forse Vital Kapasite

GGT: Gama-Glutamil Transferaz

Hct: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastaları

IL: İnterlökin
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LAP: Lenfadenopati
LDH: Laktat Dehidrogenaz
MGP: Malnütrisyon Gösterge Puanı
MHC: Major Histocompatibility Complex
MIP: Maksimal İnspiratuar Basınç
MMRC: Modifiye Medical Research Council
MNA: Mini-Beslenme Değerlendirmesi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
PEF: Tepe Ekspiratuvar Akım
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNI: Prognostik Nutrisyon İndeks
SAA: Serum Amiloid A
SGA: Subjektif Global Değerlendirme
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
Th: T Helper (T Yardımcı Hücre)
Th-1: Tip 1 T Yardımcı Hücre
TLR: Toll Benzeri Reseptör
Treg: T Düzenleyici Hücreler
VKI: Vücut Kütle İndeksi
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

EKLER

EK-1. OLGU RAPOR FORMU

EK-2.MİNİ NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME (MNA) TESTİ



İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Ekler	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Sarkoidozda Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji.....	5
2.3.1. Genetik Faktörler.....	5
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.4. İmmunopatogenez ve Histopatoloji.....	7
2.5. Klinik Özellikler ve Organ Tutulumu.....	10
2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz.....	11
2.5.2. Ekstra Pulmoner Sarkoidoz.....	12
2.5.2.1. Lenf nodu Tutulumu.....	12
2.5.2.2. Cilt Tutulumu.....	12
2.5.2.3. Göz Tutulumu.....	13
2.5.2.4. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	13
2.5.2.5. Sinir Sistemi Tutulumu.....	15
2.5.2.6. Kardiyak Tutulum.....	15
2.5.2.7. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu.....	15
2.5.2.8. Böbrek Tutulumu.....	16
2.6. Sarkoidozda Tanı	17
2.7. Pulmoner Sarkoidozda Klinik Semptomlar.....	18
2.7.1. Yorgunluk.....	18
2.7.2. Dispne.....	19
2.7.3. Solunum Kas Güçsüzlüğü.....	19
2.7.4. Ağrı.....	20
2.7.5. Egzersiz Kapasitesinde Azalma.....	20
2.7.6. Yaşam Kapasitesinde Azalama.....	20
2.7.7. Psikolojik Semptomları.....	20
2.8. Sarkoidozun Tedavisi.....	21
2.8.1. Medikal Tedavi.....	21
2.8.2. Pulmoner Rehabilitasyon.....	22
2.9. Nutrisyonel Durumun Saptanması.....	23
2.9.1. Klinik Belirtiler ve sağlık öyküsü.....	23
2.9.2. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi.....	23
2.9.3. Biyokimyasal Bulgular.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	25
3.1. Çalışma Olguları	25
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	25
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	25
3.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	26

3.2.1. MMRC Dispne Skalası	26
3.2.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks.....	27
3.2.3. Mini Nutrisyonel Değerlendirme.....	27
3.2.4. Biyoelektrik Empedans Analizi.....	27
3.2.5. El Kavrama Kuvveti.....	28
3.2.6. Solunum Fonksiyonları.....	28
3.2.7. Solunum Kas Kuvveti.....	29
3.2.8. Fonksiyonel Egsersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	30
4. Bulgular.....	30
5. Tartışma.....	37
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	43
7. Kaynakça.....	44
8.Ekler.....	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen sistemik granümatöz bir hastalıktır. Esas olarak akciğerler ve lenfatik sistem olmak üzere cilt, gözler ve kas-iskelet sistemi de etkilenir. Sarkoidoz dünyanın herhangi bir bölgesinde, her yaş grubunda görülebilir. Ancak Afrika kökenli Amerikalılarda ve İskandinav ırkında daha sık rastlanmaktadır. Genellikle 20-50 yaş arası kişilerde görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan Türkiye'yi temsil edebilecek özellikte prospektif, çok merkezli bir kayıt çalışmasında yıllık insidansın 100.000 kişide 4 olduğu belirlenmiştir. En yaygın olarak orta yaş, sigara içmeyen kadınlarda olsa da, 50 yaş üstü kadınlarda ikinci bir pik yapar (1).

Sarkoidozun etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Hem genetik yatkınlığın hem çevresel, mesleki ve enfeksiyon etkenlerin hastalığın immunopatogenezinde rol aldığı kabul edilmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde önerilen birçok antijenden birine anormal bir immün yanıt sonucu granülom oluşumuyla karakterizedir. Tanısı çoğunlukla klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ile birlikte ilgili organlarda non-kazeifiye granülomların gösterilmesi ile beraber konulur.

Sarkoidozlu hastalarda klinik tablo asemptomatikten, ağır çoklu organ tutulumuna, spontan remisyondan, pulmoner fibroze kadar farklı şekillerde görülebilmektedir. Hastalarda sıklıkla genel halsizlik, artralji ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi spesifik olmayan semptomlar görülür (2). Sınırlı egzersiz toleransı, periferik kas zayıflığı ve yorgunluğun neden olduğu egzersiz intoleransı ile açıklanabilir ve her ikisine de akciğer fonksiyonunda azalma, fiziksel kondisyon kaybının olumsuz kısır döngüsü ve kortikosteroid kaynaklı miyopati gibi çeşitli faktörler neden olabilir (3). Hastalığın takibinde spirometri, diffüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi (6 DYM) kullanılmaktadır. Genellikle pulmoner sarkoidozda akciğerin tutulumunun ağırlık derecesi ile solunum fonksiyon testlerindeki azalma uyumluluk gösterir. Ancak sarkoidozlu bireylerde akciğer fonksiyonu normal olsa bile solunum kas gücü azalır ve solunum kas zayıflığı, dispne algısını artırır ve egzersiz kapasitesini bozar. 6 DYM, kas gücü, yorgunluk ve kardiyak fonksiyon bozuklukları gibi ekstrapulmoner faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (4). Çalışmalar sarkoidozlu hastaların %16,7 ile %45 arasında değişen inspiratuar kas zayıflığını ve ekspiratuar kas güçsüzlüğünün %40'a kadar azaldığını göstermektedir (3,5–7). Kabitz ve ark.

inspiratuar kas kuvvetinin dispne ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi için güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir (5).

Akciğer hastalarında kas zayıflığı; semptomlarda artma ve egzersiz kapasitesinde azalma ile kardiyorespiratuvar fonksiyonlar, sirkülasyon ve gaz değişiminde problemlere neden olmaktadır (8). Çalışmalarda sarkoidozlu hastaların çoğunda 6DYM'nin azaldığı (<400 m) gösterilmiştir. İki çalışmada bunun nedeni iskelet kası zayıflığı veya periferik kas kuvvetinin azalmasıydı ve sınırlayıcı faktörün iskelet kası zayıflığı veya azalmış periferik kas kuvveti olduğu bulunurken (4,9), Wirnsberger ve arkadaşları ise sınırlayıcı faktörün azalan solunum gücü ve dayanıklılık süresi olduğunu bulmuşlardır (7).

Beslenme ve solunum insan yaşamı için temel öğeler olduğu gibi aynı zamanda birbirini etkileyen durumlardır. Beslenme durumunun değişmesi solunum fonksiyonunu, egzersiz kapasitesini etkileyebilir. Malnutrisyon, solunum sistemi ve vücudun savunma sisteminde hasara yol açmanın yanı sıra diyaframın enerji arzı ve talebinde dengesizliğe neden olur. Yetersiz beslenme diyaframın kütlesinde azalmaya neden olabilir, bu da normal ventilasyonu sürdürme gücünü azaltır ve kas gücü ve dayanıklılığını azaltır (10).

Bu bilgiler ışığında sarkoidoz hastalarında kas gücünün ve efor kapasitesinin beslenme ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya bildiğimiz kadarıyla rastlanmamıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında iskelet kas kütlesi ve kas gücü kaybının kötü prognoz göstergesi olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber sarkoidoz hastaları ile ilgili veri bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda sarkoidoz hastalarında egzersiz kapasitesindeki azalmanın hastaların beslenme durumu, periferik kas kuvveti ve solunum kas gücü ile olan ilişkisi araştırmak ayrıca, vücut kompozisyonun verileri, biyokimyasal veriler ve klinik veriler toplanarak yapılan nutrisyonel değerlendirmenin solunum fonksiyon testleri, egzersiz testi ve solunum kas gücü ile olan ilişkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Sarkoidoz nedeni henüz tam olarak bilinmeyen, kazeifiye olmayan epitelioid hücre granülomları ile karakterize, birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Nedeni bilinmediğinden tanımlama hastalığın klinik, radyolojik, histopatolojik, immünolojik, biyokimyasal ve genetik özellikleri dikkate alınarak yapılmaktadır. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) ve World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) tarafından 1999 yılında yapılan tanımlama şu şekildedir; Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür ve sıklıkla bilateral hiler adenopati, pulmoner infiltrasyon, göz ve deri lezyonları ile kendini gösterir. Karaciğer, dalak, lenf nodları, tükrük bezleri, kalp, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve diğer organlar da tutulabilir. Tanı, klinik ve radyografik bulguların histopatolojik olarak ‘nonkazeifiye epitelioid hücre granülomu’ desteklenmesi ile konulur. Nedeni bilinmeyen granülomlar ve lokal sarkoid reaksiyonlar ekarte edilmelidir. Sıklıkla görülen immünolojik özellikler, kütanöz gecikmiş tip hipersensitivite immün yanıtın baskılanması ve hastalık bölgesinde artmış tip 1 T-yardımcı hücre (Th-1) immün yanıtıdır. B hücresi hiperreaktivite bulguları ile birlikte dolaşımda immün kompleksler de bulunabilir. Prognoz ve seyir, hastalığın başlangıç şekli ve yaygınlığı ile korele olabilir. Eritema nodosum ya da asemptomatik bilateral hiler adenopati ile ortaya çıkan akut bir başlangıç genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalığın habercisi iken, özellikle multiple ekstrapulmoner lezyonlarla sinsi bir başlangıç, akciğerin ve diğer organların ilerleyici fibrozisine neden olabilir (11).

On dokuzuncu yüzyılın başından önceki ve sonraki on yıllarda, birçok yayın birbirinden bağımsız olarak günümüzde sarkoidoz olarak kabul edilen hastalığa dikkat çekmiştir. Bu eğilim yirminci yüzyılın ikinci yarısında önemli bir ivme kazanmış ve yirmi birinci yüzyılın ilk yıllarında da durmaksızın devam etmiştir (12). Yaklaşık 150 yıl önce sarkoidoz hastalığı ilk olarak eller ve ayaklardaki “sarkoid” olarak adlandırılan dermatolojik lezyonları gösteren İngiliz dermatolog Jonathan Hutchinson tarafından “Mortimer’s malady” olarak isimlendirilmiştir. Hutchinson bu lezyonları ilk başta gut hastalığının bulguları olarak değerlendirmiştir (13). Asıl histopatolojik tanımlama 1899 yılında Norveçli, dermatolog Caesar Boeck tarafından “derinin

multipl benign sarkoid lezyonları” adı ile yapılmıştır (14). Daha sonraki yıllarda cilt tutulumlarının dışında birçok organda da tutulum olduğu anlaşılmıştır. 1914 yılında Jürgen Nilsen Schaumann, sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğunu tanımlamıştır. 1939 yılında hiperkalsiüri ve hiperkalseminin sarkoidoz ile bağlantısı tespit edilmiştir. 1951 yılında sarkoidoz hastaları için ilk tedavi seçeneği olan kortikosteroidler kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak, tedavi etkinliği, hastalığın kendi kendine düzelme eğilimden dolayı net anlaşılamamıştır. 1958 yılında Wurm ve arkadaşları, radyografik evrelendirme sistemini önermiştir. 1970’li yıllarda serum anjiotensin converting enzim (ACE) ve fiberoptik bronkoskopi tanıda ve hastalığın yönetimde yardımcı kaynaklar olarak geliştirilmiştir (14). 1987’de ise Dr. Geraint James tarafından Milano’da WASOG adında yeni bir komisyon kurulmuş olup halen aktif olarak görevine devam etmektedir (11,15).

2.2. Sarkoidozda Epidemiyoloji

Sarkoidoz, dünyanın herhangi bir yerinde her yaşı, cins ve ırkı etkilemekle birlikte, klinik prezentasyonda coğrafi ve ırksal farklılıklar gösteren heterojen bir hastalıktır. 1950 yılından beri sarkoidozun epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış pek çok çalışmada yaşı, cinsiyet, ırk ve ailesel birikim konusunda bilgiler elde edilmiştir. Sarkoidoz prevalansı bulunulan bölgeye göre değişmektedir. 1990 yılından sonra yapılan sarkoidoz insidans ve prevelansını bildiren çalışmalarda İsveç ve Kanada’da 100.000’de 140-160’a kadar çıkmakta iken Güney Kore, Tayvan ve Japonya’da 100.000’de 1-5’dir. Amerika Birleřik Devletleri’nde (ABD) sarkoidoz beyaz Avrupa orijinli olanlarda 100.000’de 5-11 iken, Afrikalı Amerikalılarda çok daha sık olup oran 100.000’de 40’lara çıkmaktadır. Hastalık Afrikalılarda beyaz Avrupalılara kıyasla daha ağır seyretmekte, daha sık hastane yatışları olmaktadır. Genel olarak, sarkoidoz insidansı en yüksek Afrikalı Amerikalı kadınlarda olup, ardından Afrikalı Amerikalı erkekler, beyaz kadınlar ve beyaz erkekler gelmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla sistemik hastalık ve daha şiddetli pulmoner tutulum olma olasılığı daha yüksektir (11,16,17).

Sarkoidoz, belli yaşlarda daha sık görülür özellikle erken erişkinlikte zirve yapar. Japonya ve İşkandinav  lkelerinde 50 yaşı üstü kadınlarda ikinci bir zirve yaptığı gösterilmiştir. Çocuklarda, gençlerde ve 70 yaşı üstünde görülmesi beklenmez (17). ABD’de 10 merkezin katıldığı ve 1997-1999 yılları arasında yeni tanı alan hastanın

alındığı “A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)” çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, yaklaşık 1/3’nün ise 50 yaş üzerinde olduğu bulunmuştur (18). Türkiye’de ilk pulmoner sarkoidoz vakası 1953’te S. Akkaynak tarafından bildirilmiştir (19). 2009 yılında yayınlanan Türk Toraks Derneği’nin yürüttüğü Türkiye’yi temsil edebilecek prospektif, çok merkezli 2 yıllık bir çalışmanın verilerine göre Türkiye’de tahmini yıllık sarkoidoz insidansı Avrupadaki ülkelerle benzer düzeyde 100 000 kişide 4 olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama yaşları 44 olarak bulunmuş olup erkek hastaların ortalaması 38, kadın hastaların ortalaması 48 yaştır. Kadın erkek oranı 2.08 olarak bulunmuştur (1). Sarkoidoz, klinik olarak asemptomatikten ölüme kadar değişken prognoz göstermektedir. Irk farklılıkları da hastalığın seyrini etkilemektedir. Hastalığın mortalitesi %1-5 olarak hesaplanmış olup, batı ülkelerinde ölümlerin çoğu akciğer fibrozuna bağlı ileri akciğer hastalığına bağlı solunum yetmezliği veya pulmoner hipertansiyondan olmaktadır. Buna karşın Japon hastaların neredeyse %80’i kardiyak ilişkili nedenlerle ölmektedir (13,19). Olguların bir çoğu sporadik olsa da hastalığın ailesel formları da tanımlanmış olup sarkoidozlu birinci derece akrabası olanlarda artmış risk gösterilmiştir (18).

2.3. Etiyoloji

Sarkoidoz hastalığı tanımlanmasından bu yana yapılan birçok çalışmaya rağmen kesin bir etyolojik ajan belirlenememiştir. Çevresel, mesleksi maruziyetler ve enfeksiyon etkenleriyle birlikte immünolojik ve genetik faktörlerin hastalığın etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir(17,19).

2.3.1. Genetik Faktörler

Irksal farklılıklar ve ailesel yığılmaların gösterilmesi genetik yatkınlığın hastalık için bir faktör olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada sarkoidozlu akrabaya sahip olmakla ilişkili 3,7 kat artmış risk gösterilmiş, en az bir birinci derece akrabada sarkoidoz geliştirme oranı %39 bulunmakla hastalığın genetik heterojenitesi kanıtlanmıştır (20). Ayrıca 2001 yılında yapılan ACCESS çalışmasındaki verilerine göre sarkoidoz hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski 4.6 kat artmıştır (21). Türkiye’de Müsellim ve ark.’nın yaptığı çalışmada ailesel sarkoidoz prevalansı %1,1 olarak gösterilmiştir (1).

1970’li yıllarda sarkoidoz duyarlılık geni araştırılmaya başlanmıştır. Bunun için

insan lökosit antijeni (HLA) alellerini serolojik olarak test eden vaka kontrol çalışmalarını kullanmışlar. Hücre yüzeyinde eksprese edilen HLA gen ürünleri, CD4+ T lenfositleri tarafından tanınır ve böylece immün cevap kaskadı başlar. Çeşitli ırksal ve etnik gruplar arasında HLA I ve HLA II sınıfları sarkoidozla ilişkilendirilmiştir. HLA sınıf I antijeni HLA-B8 akut sarkoidozla ilişkilendirilmiştir. Almanlarda yapılan genom taramasında, sarkoidoz için en güçlü bağlantıyı 6. kromozomun kısa kolunda bulunan MHC (Major Histocompatibility Complex) klas II bölgesi olduğunu ve sarkoidoz duyarlılığının lokus heterojenliğini gösterdi. Literatürde özellikle Sınıf II içindeki HLA genlerinden HLA-DRB1 ile ilişkisi üzerinde durulmakta ve bu genlerdeki varyasyonların bile sarkoidoza duyarlılığı ve prognozu etkilediği düşünülmektedir. HLA- DRB1*11, DRB1*12 ve DRB1*15 sarkoidoz için risk faktörleri iken DQB1*0201, DQB1*0202, DRB1*01 ve DRB1*04 hastalığın gelişmesine karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir. Başka bir genom çalışmasında Afrikalı Amerikalılarda 3p ve 5q11.2 kromozomları üzerinde sarkoidoza yatkınlık genleri ve 5p15.2 üzerinde koruyucu genler olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca HLA ilişkilerin hastalık şiddeti üzerine de etkili olabileceği düşünülmüş olup, HLA DRB1*03 iyi bir prognoza sahip akut sarkoidoz formu (Löfgren sendromu) ile ilişkili iken DRB1*1501 ise daha kronik bir hastalık seyri ve ciddi akciğer tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,19,22).

Birçok çalışmada immün sistem fonksiyonlarında yer alan MHC olmayan gen ilişkileri (BTNL2, ANXA11, RAB23, NOTCH4, ACE, CC kemokin reseptör 2 ve 5, KFTR, IL-1 β , TNF- α , TGF- β , vitamin D reseptörü) de bildirilmiştir. Farklı popülasyonlarda sarkoidozla ilgili yapılmakta olan genetik çalışmalar hastalığın potansiyel patolojik mekanizmasını aydınlatmakta, henüz tanımlanmayan nadir değişkenleri göstermektedir (23,24) .

2.3.2. Çevresel Faktörler

Sarkoidoz hastalığı genetik faktörlerin yanı sıra çevresel, genetik olmayan etkenlerle de ilişkili bulunmuştur. Çevresel etkenlerin doğrudan granülomatöz inflamasyonu tetiklediği gibi sarkoidoz riskini değiştiren epigenetik ve immünolojik değişiklikleri indükleyerek sarkoidoz patogenezinde rol oynamaktadır. Çok merkezli yapılan ACCESS çalışmasında; çevresel ve mesleki faktörler retrospektif olarak araştırılmış ve küflü ortamlar, böcek ilaçlarına mesleki maruziyet ve tarımsal istihdam da dahil

olmak üzere sarkoidoz ile ilişkili çoklu çevresel maruziyetleri tespit etmiştir. Yine birçok kohort çalışmasında sağlık çalışanları ve itfaiyeciler de dahil olmak üzere mesleki maruziyetler sarkoidozla ilişkilendirilmiştir. Çevresel ajanların suçlandığı dikkat çeken bir örnek ise Dünya Ticaret Merkezi terör saldırısında kurtarma görevlilerinin nekrotizan olmayan epiteloid granülomların oluşumunu da içeren 'sarkoidoz benzeri akciğer hastalığı' geliştirme riski altında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca silika ve berilyum dahil olmak üzere diğer inorganik maruziyetlerin sistemik sarkoidoz için bir tetikleyici olduğu düşünülmektedir (25,26).

Çeşitli mikrobiyolojik ajanların, özellikle mikobakteriler ve propionibakterilerin sarkoidoz etyolojisinde etken olabileceği öne sürülmüştür. Çok uluslu bir çalışmada, 108 sarkoidoz lenf bezinin 106'sında propionibakteriyel DNA tespit edilmesine rağmen M. tbc DNA'sı için pozitiflik %0-9 olarak bulunmuş, sarkoidozun immün sisteminde kalıtsal veya edinilmiş anormalliği olan bir kişide bir veya daha fazla propionibakteri antijenine karşı Th1 immün tepkisinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (27). Yine insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalara uygulanan yüksek seviyeli aktif antiretroviral tedavi'nin, immün kontrol noktası inhibitörlerinin, anti- tümör nekroz faktörü (TNF) ajanlar gibi biyolojik tedavilerinin Th-1 immün yanıtında artışa neden olarak sarkoidoz gelişimine veyahut sarkoidoz benzeri ilaç reaksiyonuna neden olabileceği düşünülmüştür (25).

Dikkat çekici bir şekilde, sigara içmek birçok çalışmada azalmış risk ile ilişkili görünmektedir. Türkiyede yapılan çalışmada hem kadın hem de erkek sarkoidozlu hastalarda sigara içme sıklığı normal popülasyona göre daha azdır. Yine ACCESS çalışmasında sarkoidoz ile sigara kullanımı arasındaki negatif korelasyon desteklenmiştir (1). Sigara içmenin çeşitli sitokinler aracılığıyla granülom oluşumunu baskıladığı düşünülmektedir (28,29).

2.4. İmmunopatogenez ve Histopatoloji

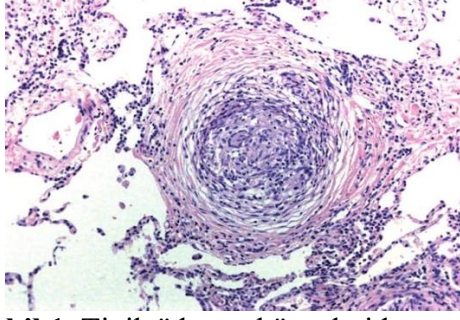
Sarkoidoz genetik olarak duyarlı kişilerde nedeni henüz bilinmeyen bir antijenik uyarı ile etkilenen organlardaki makrofajlar veya dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin (APC) karşılaşmasıyla başlar. Sonrasında bu muhtemel antijenik uyarana karşı abartılı bir immün reaksiyon oluştuğu düşünülmektedir. Bozulan immünsupressif mekanizma granülom oluşumuna katkıda bulunarak, akciğerin fibrozise doğru ilerlemesine neden olabilir (32). Sarkoidozdaki granüloamatöz yanıt, oldukça polarize

bir Th1 sitokin yanıtı ile karakterize edilir. T hücresinin varsayılan antijeni tanımasının ardından, CD4+ 'e farklılaşan T helper (Th) lenfositlere sunulur bunlar interlekin (IL)-2, interferon (IFN) gama ve TNF-alfa gibi Th1 tipi sitokinleri salgılar ve bağışıklık tepkisini yükselten T düzenleyici hücreler (Treg'ler) tarafından desteklenir. IFN gama ve TNF alfanın salınması makrofaj birikimini, aktivasyonunu ve agregasyonunu teşvik ederek granümatöz enflamasyonun gelişmesine neden olur. Transkripsiyon faktörü T-beta ve kemokin reseptörü CXCR3'ün artan ekspresyonu, Th1 oryantasyonuna katkıda bulunur. Sarkoidozda CD4+ T hücrelerine bağlı olarak CD4+/CD8+ oranı artar. Akciğer tutulumu sık görülür ve bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfositlerin artmış olduğu ,CD4+/CD8+ oranının normalde 2/1 iken 3-5/1 olduğu görülür. Th1 lenfositler aracılığıyla oluşan sarkoid oluşum sürecinin erken evreleri geri dönüşümlüdür. Th1 yanıtının net etkisi, aşırı duyarlılık reaksiyonunun yani granülomun gelişmesidir ve genel anlamda bu aşamada fibrojenetik süreçlerin inhibisyonu gözlenir. Bununla birlikte, konağın duyarlılığına bağlı olarak Th2 hücrelerine geçiş meydana gelebilir. Böylece IL-4ve IL-5 dahil diğer sitokinlerin salınımı sonucu hücre dışı matriks proteinlerin ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimi uyarılır sonuçta akciğer fibrozisi gelişir. Ancak hala sarkoidozun bazı hastalarda kendiliğinden düzeliş bazılarında ilerlemesinin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır.

Birçok sitokin Th1 bağışıklık tepkilerini destekler ve sarkoidoz hastalarının akciğerlerinde artar. Hastalık bölgesinden salınan IL-2; dokuya infiltre olan T lenfositler için büyüme faktörü görevi yapar aynı zamanda insan akciğer fibroblastları üzerinde de IL-2 bağlayan bölgeler gösterilmiştir. Hastalık bölgesindeki makrofaj ve fibroblastlar arasındaki bağlantının IL-2 ile desteklendiği düşünülmektedir. IL-15'in ise hücre aracılı immün yanıtları başlatmada IL- 2 ile işbirliği yaptığı bilinmektedir. Patogeneizde rol alan diğer sitokinler makrofaj kaynaklı sitokinler olup bunlar arasında en önemlisi IL-12'dir. IL-12 aktive olmuş sarkoid T lenfositlerin çoğalmasını stimüle eder. Diğer makrofaj kaynaklı sitokinler; IL-15, IL-18, IL-27, INF- γ , TNF- α 'dır. İnflamatuar hücrelerin hastalık bölgesine toplanmasında birçok kemokin de görev almaktadır. Bu kemokinler arasında monosit kemoatraktan protein-1- MCP-1/CCL2; monosit inflamatuvar protein 1alfa ve beta-MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4; MIP-3b/CCL19; RANTES/CCL5; CXCL8; CXCL10; CXCL11 ve CXCL16 sayılabilir.

Sarkoidozlu hastaların akciğer dokusunda ve bronkoalveoler hücrelerinde Th1 hücrelerinin yanı sıra Th17 polarizasyonu ile uyumlu fenotip taşıyan CD4⁺ T hücrelerinin de mevcut olduğu bildirilmiş ve Th17 efektör yanıtlarının hastalığın şiddetini ve klinik seyrini etkileyebileceğini gösterilmiştir. Ancak bugüne kadar, Th17 yanıtlarının sarkoidozun patogeneğinde yüksek düzeyde polarize TH1 yanıtlarının yerini alabileceğine veya bunlara baskın olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Sarkoidozun patogeneğinde doğal immün sistemin rolünü inceleyen az sayıda çalışma vardır. Çeşitli çalışmaların sonuçları Toll benzeri reseptör (TLR)'lerin sarkoidozlu hastalarda doğuştan gelen tepkinin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Veltcamp ve meslektaşları TLR2' deki (-16,934 A>T) bir polimorfizmin, sarkoidozlu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF, IL-12 ve IL-6' nın artan ekspresyon indüksiyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışma, sarkoidozlu bireylerde NOD2 uyarımının TLR2 kaynaklı IL-1 β ekspresyonu üzerinde sinerjistik bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Yine doğuştan gelen bir ligand olan Serum amiloid A (SAA) ile TLR2 uyarımının TNF, IL-18 ve IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Sarkoidoz hastalığının ana patolojik bulgusu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelioid hücre granülom yapılarıdır. Granülomlar makrofajlardan, epitelioid hücrelerden, çok çekirdekli dev hücrelerden ve CD4 pozitif olan T lenfositlerden oluşan sıkı bir şekilde paketlenmiş santral bir alana sahiptir. Santral alanlar, sırasıyla hiyalin kollajenin lamellar halkaları ile çevrelenen CD8 ve CD4 pozitif T lenfositleri, B lenfositleri, monositler, mast hücreleri ve fibroblastlar ile çevrilidir. Sarkoid graülomlarda periferden merkeze doğru ilerleyen fibrozis ve/veya hiyalinizasyon gelişebilir. Granülomlar rezolüsyona uğrayarak kendiliğinden kaybolabileceği gibi fibrozise de ilerleyebilir. Sarkoid granülomların en yaygın bulunduğu yerler lenf düğümleri (özellikle mediastinal ve hiler), akciğerler, karaciğer, dalak ve deridir. Granülomlar akciğerlerde çoğunlukla bronşiollerin çevresindeki bağ doku kılıflarda, subplevral veya perilobüler alanlarda yerleşir (17,30–34).



Şekil 1. Tipik "damgalı" sarkoid granülom. H&E (35).

2.5. Klinik Özellikler ve Organ Tutulumu

Sarkoidoz hastaları, hastalığın birçok organ ve dokuyu tutabilmesi nedeniyle çok çeşitli semptomlar ile tarafımıza başvurabilir. Olguların %90-95'inde akciğer ve intratorakal lenf bezi tutulumu olduğu için, esas olarak bir akciğer hastalığı olarak bilinir. Ancak cilt, karaciğer, dalak, lenf düğümleri, üst solunum yolu, kalp ve sinir sisteminin de bu hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir.

Semptomlar ve organ tutulumları hastaların, ırk, yaş ve cinsiyetine göre de farklılıklar gösterebilmektedir. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, ateş gibi nonspesifik semptomlar sık görülür ve bu semptomlar çoğu zaman subakut formda silik ve hafif bir şekilde izlenir. En sık görülen semptom sarkoidoz serilerine göre %90'lara varan oran ile yorgunluktur. Sarkoidozda ateş yüksekliği daha çok subfebril olsa da bazı olgularda 39- 40°C'yi bulabilir. Nedeni bilinmeyen ateşin etyolojisinde yer alır. Konsantrasyon bozuklukları da sarkoidozlu hastalarda sıklıkla bildirilen bir semptomdur ancak direkt sarkoidozla ilişkisi açıklanamamıştır. Semptomların özellikli olmamasından dolayı hastalar belirtilerin başlangıcından ortalama 3 ay sonra tanı alabilmektedir (17,36–38).

Sarkoidozdaki belirgin klinik durumlar ile karşımıza çıkan 2 hastalık tablosu bulunmaktadır. Bunlardan ilki sarkoidozun akut ve tipik bir formu olan, eritema nodozum, bilateral hiler adenopati, ayak bileği simetrik artriti ve anterior üveit ile karakterize Löfgren Sendromudur. Prognozu sıklıkla iyidir. Bir diğer akut sarkoidoz formu parotis ve submaksiller tükürük bezlerinin tutulumu, fasiyal paralizi(bell paralizi), anterior üveit ve ateş ile prezente Heerfordt Waldenstrom Sendromu'dur. Makülopapüler morumsu deri lezyonları ile karakterize akut bir klinik form olan lupus pernio da sarkoidoz için oldukça spesifik bir klinik tablodur. Sarkoidozlu hastaların

yaklaşık üçte ikisinin akut bir hastalık seyri vardır ve kendiliğinden düzelebilir. Daha az sıklıkta progresif pulmoner tutulum ve solunum fonksiyonlarında azalma ile seyreden kronik form görülür. Hastalık süresi iki yıldan uzundur. Remisyon oranları çok daha az olup nüksler sıktır (36,39–41). Sarkoidozda tutulan organlar, sıklığı ve kliniği Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sarkoidozda organ tutulumları(17).

Tutulan Organ	Sıklık
Akciğer	>%90
Mediastinal lenf nodu	%95-98
Periferik lenf nodu	%30
Egzokrin ve endokrin bezler	%20-50
Cilt	%20-30
Göz	%40
Kalp	%2-27
Böbrek	%5
Kemik- iskelet	%3-13
Karaciğer ve dalak	%10-18
Nörolojik tutulum	<%10

2.5.1.Pulmoner Sarkoidoz

Sarkoidoz; akciğer parankimi, interstisyel alan, hava yolları, mediastinal lenf nodları, plevra ve pulmoner vasküler yapılar dahil her yeri tutabilir. ACCESS çalışmasında, sarkoidozlu 736 hastanın %95'inde akciğer tutulumu olduğunu ve bu 736 hastanın yarısında eşlik eden ekstrapulmoner tutulum bulunduğunu göstermiştir (18). Hastaların %30-53’ünde başvuru sırasında solunum semptomları bulunmakla birlikte solunum semptomları spesifik değildir, en sık görülenler nefes darlığı ve öksürüktür, ancak wheezing ve göğüs ağrısı da mevcut olabilir. Daha az olarak da hemoptizi bulunabilir. Olguların %10’unda pulmoner fibrozis gelişebilir ve kronik dispneye neden olabilir (17,36). Fizik muayene bulguları genellikle normal olmakla birlikte hastaların %20’sinde ral duyulabilir. Ronküs ve wheezing endobronşial tutulum ya da lenf nodu basısı olduğunda duyulabilir.

Pulmoner sarkoidoz evrelendirilmesinde parankimal ve lenf nodu tutulumunun ciddiyetine göre hastalığın dört evresini içeren akciğer grafilerine göre Scadding sınıflandırması kullanılmıştır (Tablo 2). En sık tutulan lenf nodu perihiler lenf nodlarıdır. İkinci en sık tutulan mediastinal lenf nodu sağ paratrakeal lenf nodudur.

Evre	Akciğer grafi bulguları	Sıklık (%)	Rezolüsyon (%)
Evre 0	Normal	5–15	
Evre I	Bilateral hiler lenfadenopati	25–65	60–90
Evre II	Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon	20–40	40–70
Evre III	Lenfadenopati olmadan parankimal infiltrasyon	10–15	10–20
Evre IV	Pulmoner fibrozis	5	0

Tablo 2. Akciğer tutulumunun Scadding sınıflandırması (42).

Solunum fonksiyon testleri değişkendir. Normal, restriktif veya obstrüktif olabilir. Akciğerin tutulum derecesine bağlı olarak difüzyon kapasitesi de bozulabilir. Difüzyon kapasitesi akciğer tutulumuna göre orantısız bir şekilde azalırsa, altta yatan pulmoner hipertansiyon için araştırma yapılması gerekir. Sarkoidozda hem parankim tutulumu ve fibrozisin olması hemde granülomların damarlara bası yapabilmesi nedeniyle grup 5 pulmoner hipertansiyon sınıfındadır (17,39,41).

Plevral tutulum oldukça azdır. Plevral sıvı eksuda vasfındadır, plevral fibrozis ve pnömotoraks nadirdir. Üst solunum yolu tutulumu %3 oranında görülür. En sık epiglottis tutulumu olmaktadır. Bazen ciddi hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Larinkste granülomlar saptanabilir ve ses kısıklığına neden olabilir (41,43) .

2.5.2. Ekstrapulmoner Sarkoidoz

2.5.2.1. Lenf Nodu Tutulumu

Olguların yaklaşık dörtte birinde periferik lenfadenopati (LAP) görülebilir. En sık palpe edilebilenler aksiler, boyun ve inguinal lenf nodlarıdır. Lenf nodları genellikle hareketli, ağrısızdır. Ülser olmaz. Lenf nodu tutulumu olduğunda lenfoma, tüberküloz, metastazatik maligniteler gibi lenf büyümesi yapan hastalıkları da ayırmak gerekir (41,44).

2.5.2.2. Cilt Tutulumu

Yapılan çalışmalarda derinin en sık etkilenen ikinci veya üçüncü organ olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %25’inde sarkoidozun deri bulgularının meydana

geldiği tahmin edilmektedir ve granülomatöz inflamasyon gösterip göstermemelerine göre spesifik ve spesifik olmayan lezyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Yaygın olan spesifik deri lezyonları; papüller, papülonodüler, plaklar , lupus pernio ve subkutan nodüllerdir. Lupus pernio burun, yanaklar, dudaklar veya kulaklarda kalıcı, mavimsi parlak plaklarla karakterizedir ve genellikle kötü prognoz habercisidir. Sarkoidozun subkutan nodülleri, özellikle üst ekstremiteleri tutar. Lezyonlar tipik olarak asemptomatiktir. Klinik olarak en sık görülen deri lezyonları Eritema Nodosum (EN) ve lupus pernioidur. EN en sık görülen ancak sarkoidoza spesifik olmayan deri lezyonudur. Birkaç santimetre büyüklükte, kırmızı ve hassas nodüllerdir, sıklıkla alt ekstremitelerde görülür. Komşu eklemler genellikle ağrılı ve şiştir. Genellikle iyi prognozla ilişkilendirilmiştir, 6-8 haftada kendiliğinden kaybolurlar (45).

2.5.2.3. Göz Tutulumu

Yapılan çalışmalarda sarkoidozlu hastalardaki göz tutulumunun prevalansı %13 (Türk çalışması) ile %79 (Japon çalışması) arasında değişkenlik göstermektedir (46). En sık görülen göz tutulumu granülomatöz de olabilen, akut veya kronik anterior üveittir. Akut anterior üveit kendiliğinden veya lokal kortikosteroid tedavisiyle gerilerken; kronik üveit sonucu glokom, katarakt ve körlük oluşabilir (47). Sarkoid üveit şüphesi ile başvuran ve bilinen sarkoidozu olmayan hastalarda granülomatöz üveitin diğer nedenleri (örn. tüberküloz) ekarte edilmelidir. Sarkoidoz ayrıca konjonktiva, lakrimal bezler, ekstraoküler kaslar ve optik kılıf dahil orbital dokuları da etkiler ve yumuşak doku orbital kitlesi olarak da karşımıza çıkabilir. Sarkoidozda göz tutulumu acil tedavi gerektirebilir çünkü geri dönüşü olmayan görme bozukluğuna yol açabilir bu nedenle, Amerikan Toraks Derneği'nin fikir birliği kılavuzları, oküler sarkoidozu taramak için temel bir göz muayenesi önermektedir (17).

2.5.2.4. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sarkoidoz gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Mide, gastrointestinal (Gİ) yolunun en sık tutulan kısmı olarak kabul edilir, ancak ağız boşluğunda da eşit sıklıkta görülür. Daha az sıklıkla özofagus, ince bağırsak, apendiks, kolon, rektum, pankreas ve peritonda tanımlanmıştır. Gİ sistem tutulumu sarkoidozlu hastaların %1'inden azında görülürken, semptomatik karaciğer tutulumu %5-20'sinde

görülür. Sarkoidozlu hastaların karaciğerinde granülomlar tespit edilebilir. Karaciğer tutulumu asemptomatikten sarılığa, karın ağrısına, kaşıntıya kadar geniş bir yelpazede belirtilere neden olabilir. Laboratuvar tetkiklerinden alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), kolestaz markerlarında artış ve hipoalbuminemi görülebilir. Gİ sistemi ve karaciğer sarkoidozun kesin tanısı zor olabilir. Tanısı için doku granülomlarının gösterilmesinin dışında granümatöz hastalığın diğer nedenlerinin özellikle mikobakteriyel, mantar ve parazit enfeksiyonlarının dışlanması ve en az bir başka organ sisteminde sarkoidozun klinik, radyografik ve optimal olarak histopatolojik kanıtı gerekir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) karaciğer tutulumunda en sensitiv ve spesifik tanı yöntemidir. Hepatik sarkoidozun prognozu oldukça olumlu görünmekle birlikte inflamasyonun devam etmesi ile hastaların bir kısmında (%6-24) siroz gelişebilir (17,48,49).

2.5.2.5. Sinir Sistemi Tutulumu

Sarkoidozun nörolojik tutulumu %3 ile %10 arasında bildirilmektedir. Ancak otopsi serilerinde yapılan çalışmalara dayanarak nörolojik tutulumun daha fazla olduğu düşünülmektedir. Sinir sisteminin herhangi bir kısmı etkileyebilir, karşımıza çok çeşitli nörolojik semptomlarla başvurabilir. Akut bir şekilde veya yavaş, kronik bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir. En sık etkilenen bölgeler kranial sinirler, meninksler ve beyin parankimidir. Hipofiz bezi, omurilik ve periferik sinirlerin tutulumu çok daha az yaygındır.

Aktif sistemik sarkoidozlu bir hastada nörolojik sendromlar gelişirse tanı koymak genellikle kolaydır. Ancak, diğer bölgelerde sarkoidozun biyopsi kanıtı olmadan, sinir sistemi sarkoidozunun teşhis edilmesi zordur. Ayırıcı tanı yapılmasında BOS incelenmesi, gadolinyumlu MRG ve beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'den yararlanılır.

Sarkoidozun en yaygın nörolojik belirtisi yedinci sinir felci (Bell felci)'dir. İkinci en çok etkilenen kranial sinir optik sinirdir. Fasiyal sinir tutulumunda tedaviye yanıt genellikle iyi iken optik nörit tutulumunda tedaviye yanıt yüz güldürücü olmayabilir.

Nörosarkoidozun morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında çoğu yazar erken tedaviyi önermektedir. İlk tedavi seçenekleri kortikosteroidler olmakla birlikte kötü prognoz gösteren hastalarda TNF- α inhibitörleri akılda tutulmalıdır (48,50,51).

2.5.2.6. Kardiyak Tutulum

Klinik olarak aşikar kardiyak tutulum hastaların %5'inde görülebilmektedir. Otopsi serilerinde bu oran %25'lere kadar çıkabilir. Kardiyak tutulumun prevalansı, Japon postmortem çalışmalarında ise %50 ila %70 kadar yüksektir. Kardiyak sarkoidozun patolojisinde miyokardın granülomatöz inflamasyonu görülmektedir; bu da iletim bozuklukları, ventriküler disfonksiyon, kardiyomiyopati ve aritmiye yol açmaktadır. Hastalar, özellikle hastalığın erken evresinde asemptomatik olabilir veya çarpıntı, senkop ve hatta hastaların %15'inde ilk başvuru nedeni ani kardiyak ölüm olabilir. Özellikle akciğer tutulumu ile açıklanamayacak nefes darlığı olan hastalarda kardiyak tutulum düşünülmelidir. Semptomatik hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu derecesi sağkalımın en önemli göstergesidir. Tanıda altın standart endomiyokardiyal biyopsi ile histopatolojik olarak granülomların gösterilmesidir ancak oldukça invazivdir. Genellikle tanı anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları, ekokardiyogram ve holter izleme sonucunda konulmaktadır. Ayrıca hastalara kardiyak talyum-201 ve galyum-67 tarama, pozitron emisyon tomografisi (PET) veya MRG çekilebilir. Kardiyak MRG gadolinium ile görüntüleme, kardiyak sarkoidoz tanısında yüksek duyarlılık (%97) ve özgüllüğe (%100) sahiptir. PET/BT'nin spesifitesi kardiyak MRG'dan düşüktür ancak daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Kardiyak sarkoidozun yaşamı tehdit eden doğası nedeniyle çoğu uzman kılavuzu sarkoidoz tanısı alan tüm hastaların öykü, fizik muayene ve 12 derivasyonlu EKG kullanılarak kardiyak tutulum açısından taranması önerilmektedir (48,52,53).

2.5.2.7. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

İskelet kası tutulumunun sarkoidozlu bireylerin %50- 80'inde subklinik olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir, ancak %0.5-2.5'i semptomatiktir. Kas tutulumu sıklıkla fark edilmez ve kronik miyopati, akut miyozit veya psödotümör şeklinde ortaya çıkabilir. Kas hastalığı kadınlarda daha sık görülür; akut miyopati daha çok genç hastalarda (40 yaş altı), kronik miyopati yaşlı hastalarda (50-70 yaş) daha fazla görülür. Akut hastalık için kas bozukluğu sıklıkla ateş, miyalji, poliartralji ve eritema nodozum bulguları ile ilişkilidir. Sarkoid miyopati genellikle proksimal tutulum gösterir ancak diyafram, distal ve diğer kas tutulumları da gözlenmiştir. Görüntüleme çalışmaları, farklı miyopati türlerini tanımlamaya ve ayırt etmeye yardımcı olabilir. MRG, PET taraması duyarlı yöntemler olarak kullanılır. Ayrıca kas tutulumu olan hastalarda galyum

sintigrafi taraması ve BT de anormal olabilir. Sarkoidozda tutulum paterni eğer nodüler ise diğer inflamatuvar miyopatilerde genellikle bulunmadığından sarkoid miyopatiyi diğer inflamatuvar miyopatilerden ayırmaya yardımcı olabilir. Elektromiyografi (EMG) miyopatik bir paterni ortaya çıkarabilir, ancak nodüler tutulumu olan hastalarda EMG'ler normaldir.

Kemik tutulumu nadir görülür (%1-13). Genellikle kronik seyirli veya bilinen multisistem sarkoidozu olan hastalarda ortaya çıkar. Kemik tutulumunda radyolojik olarak MRG'da litik tutulum, miks litik-sklerotik lezyonlar dikkat çekicidir. Sarkoidozda bildirilen artrit prevalansı %10 ila %38 arasında değişmektedir. Klinik seyri ve prognozu farklı olan iki tip artrit tanımlanmıştır. Birincisi, tipik olarak eritema nodozum ve bazen de akut üveitin eşlik ettiği akut poliartrittir. İkinci tip ise daha az yaygın olmasına rağmen eklem deformitesine ilerleyebilen kronik sarkoid artrittir. Periartiküler yumuşak doku şişmesi ve tenosinovit gibi diğer eklem belirtileri de görülebilir.

Semptomları ve anormal bulguları proksimal kas zayıflığına bağlı olan sarkoidoz hastalarında sarkoid miyopati tedavisinden önce glukokortikoid ilişkili miyopati dışlanmalıdır. Kas güçsüzlüğü tanımlayan tüm hastalara, kas kuvveti ve dayanıklılığını korumak ve kas yorgunluğunu önlemek için düzenli egzersiz programı ve fizik tedavi değerlendirmesi önerilmelidir (17,54–57).

2.5.2.8. Böbrek Tutulumu

İzole böbrek tutulumu ekstrapulmoner sarkoidozun %5' inden azını oluştursa da hastalık seyri boyunca böbrek tutulum oranı muhtemelen çok daha yüksektir. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri nedeniyle böbrek yetmezliği olarak karşımıza çıkabilir veya granülomatöz tutulum olan veya olmayan tübülointerstisyel nefrit, hiperkalseminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen nefrokalsinoz ve/veya nefrolitiazis olara da karşımıza çıkabilir. Renal sarkoidoz genellikle asemptomatiktir. İlerleyici ve kalıcı renal disfonksiyon kötü prognozu gösterir. Bu nedenle serum kreatini, kan üre nitrojeni, glomerüler filtrasyon hızı, hem serumda hem de idrarda protein ve kalsiyum, tam idrar tetkiki (hematüri ve piyüri) testleri kontrol edilmelidir. Kalsiyum metabolizmasındaki kusur, aktif makrofajlar tarafından ekstrarenal kalsitriol üretimidir. Hiperkalsemi veya hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum düzensizliğinin derecesini ve nedenini değerlendirmek için 25-hidroksivitamin D3, 1,25-

dihidroksivitamin D3 ve paratiroid hormonu ölçülmelidir. Renal tutulum genellikle glukokortikoid tedaviye iyi yanıt verir. Tedavi edilmezse, renal kalsiyum birikimine bağlı kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı gelişebilir (17,58,59).

2.6. Sarkoidozda Tanı

Sarkoidoz tanısı için kesin bir kriter olmamakla birlikte, klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte bir veya daha fazla organda non-kazeifiye epiteliyoid hücre granülomlarının patolojik olarak gösterilmesi ile klinisyen kararına bağlı tanıya gidilmektedir (60). Ancak tüberküloz, histoplasmosis, lenfoma, vaskülit, nekrotizan sarkoid granulomatozis ve mantar enfeksiyonları gibi lenfadenopati ve parankim bulguları ile karakterize olan ve sarkoid benzeri reaksiyonların dışlanması gerekmektedir (61,62). Laboratuvar verileri, ACE düzeyinin sıklıkla yükseldiğini ve hastalık aktivitesiyle korele olabileceğini göstermektedir. Kan serumundaki CD4/CD8 oranı genellikle azalır. Bu veriler sarkoidoz tanısının konulmasını kolaylaştırır (62). Sarkoidoz tutulumu düşünülen her organdan biyopsi alınabilir. Ancak Löfgren sendromu, lupus pernio ve Heerfordt sendromu gibi veyahut B semptomları (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) olmayan bilateral hiler adenopatili hastalarda sarkoidoz tanısı güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Biyopsi alınacak bölge dikkatli fizik muayene ve uygun görüntüleme yöntemleri ile belirlenmelidir. Dudak, cilt, parotis bezi, periferik lenf nodu gibi kolay ulaşılabilen bölgeler öncelikle tercih edilmelidir. Ancak tanı için lenf nodu, akciğer parankim veya plevra biyopsisi gerekliliğinde, transbronşiyal biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi veya BT eşliğinde biyopsi veya cerrahi biyopsi tercih edilebilir. Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) örneklemesi tanı koymadaki yüksek başarısı ve düşük komplikasyon riski sebebiyle sarkoidoz tanı rehberlerinde ilk sırada yer almaktadır. Birçok araştırmacı, sarkoidozdaki klasik BAL sıvısı hücre formülünü “CD4/CD8 oranında yükselmeye yol açan T helper hücrelerde spesifik artış ile birlikte lenfosit artışı” olarak tanımlamıştır. CD4/CD8=4:1 oranının, sarkoidozu diğer hastalıklardan ayırmada kullanılabilir. Ancak, BAL’ın duyarlılığı düşüktür (%59) (17,39).

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, ALP, böbrek fonksiyon testleri, serum ve idrar kalsiyum ve D vitamini seviyeleri sarkoidoz tanısı için yardımcı olmakla birlikte sarkoidoz hastalarının takip değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Radyolojik görüntüleme, pulmoner sarkoidozun tanısı ve evrelemesinde önemli role sahiptir.

Akciğer grafi bulgularına dayalı Scadding sınıflandırması halen kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), ince kesit kalınlığı ve yüksek uzaysal çözünürlük algoritmaları ile akciğer grafisine göre nodüler ve retiküler opasiteleri, kalınlaşmış interlobuler septaları ve buzlu cam opasitelerini daha iyi tespit edebilmektedir. Özellikle akciğer parankim tutulumu, inflamasyon ve fibrozisin ortaya konmasında akciğer grafisine göre üstündür. Ancak BT bulgularının prognostik değeri henüz net olarak belli değildir (17,39). Solunum fonksiyon testleri sarkoidozlu çoğu hastada anormaldir fakat tanısal bir patern yoktur. Genellikle restriktif fonksiyon bozukluğu görülür. Vital kapasite ve DLCO azalır. Hastaların bir kısmında hava akımı obstrüksiyonu bulunabilir. En ciddi solunum fonksiyon bozukluğu evre IV hastalığı olanlarda görülür. Solunum fonksiyon testi, hastanın klinik seyrini izlemede önemlidir. 6 dakika yürüme testi olguların çoğunda azalır (4).

2.7. Pulmoner Sarkoidozda Klinik Semptomlar

Semptomlar ve organ tutulumları hastaların, ırk, yaş ve cinsiyetine göre de farklılıklar gösterebilmektedir. Multisistemik bir hastalık olması nedeniyle organ spesifik semptomlarla hastalar prezente olabileceği gibi akciğer dışı tutulum olduğunda semptomlar asemptomatik veya silik olabilir. Bu sebeple sarkoidoz hastaları değerlendirilirken çok yönlü değerlendirme gerekir.

2.7.1. Yorgunluk

Yorgunluk, romatoid artrit, malign hastalıklar ve bulaşıcı hastalıklar gibi çok sayıda tıbbi durumda yaygın bir semptomdur. Bununla birlikte sarkoidoz serilerinde yorgunluk %90'lara varan oran ile en sık görülen semptomdur. Yorgunluğun karmaşık ve çok yönlü etiyolojisine rağmen, birçok araştırmacı sarkoidozdaki yorgunluğun potansiyel nedenlerini aydınlatmaya çalışmıştır. Yorgunluğun nedeni için granülamatöz dokudan salınan inflamasyon ajanları suçlanmaktadır. TNF- α , IL-6 gibi sitokin ve kemokin gibi inflamatuvar belirteç seviyesindeki yükselme yorgunluk oluşumundan sorumlu gibi görülse de tek sebebin immün sistemdeki bu regülasyon bozukluğu olmadığı düşünülmektedir. İnce lif nöropatisi ve dispne ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, obstrüktif uyku apne ve nörolojik tutulum gibi faktörlerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yorgunluk ölçümleri sarkoidozlu hastalarda fiziksel aktivite ile tutarsız ilişkiler

göstermektedir. Yorguluğun egzersiz kapasitesi ve akciğer fonksiyonu ölçümleriyle büyük ölçüde ilgisiz olduğu ve sıklıkla immünsüpresif tedaviden etkilenmediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar yorgunluğu, ekspiratuar kas basıncı, inspiratuar kas dayanıklılığı ve kuadriseps tepe torku ile ölçülen kas zayıflığı, vücut ağırlığına göre daha düşük yağsız kütle oranı ile ilişkilendirmeye çalışmıştır (17,63–65).

2.7.2. Dispne

Sarkoidozlu hastaların büyük çoğunluğunda günlük yaşam aktiviteleri sırasında dispne tanımlanmaktadır. Sarkoidoz hastalarında görülen dispne tek bir patofizyolojik mekanizma ile açıklanamamakta, fiziksel dekonduzyon, yetersiz ventilasyon, akciğer kapasitesinde azalma ve solunum kas güçsüzlüğünün dispneye neden olduğu düşünülmektedir (6).

Dispnenin solunum fonksiyon testi değerlerinden bağımsız olarak genellikle inspiratuar kas gücündeki bozulmanın efor dispnesine ve yürüme kapasitesinde azalmaya neden olan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Solunum kas zayıflığı olan hastalarda eksternal yükü yenebilmek için kuvvetli kaslara göre daha fazla efor ortaya çıkmakta, bu durum dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (5,7).

2.7.3. Solunum kas güçsüzlüğü

Sarkoidoz hastalarıyla yapılan birçok çalışmada solunum kas zayıflığı rapor edilmiştir. Ancak sarkoidozlu hastalarda solunum kasları, diyafram tutulumu ve fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. Azalan inspiratuar kas gücü veya azalan diyafram fonksiyonu efor dispnesine, yorgunluğa ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin azalmasına katkıda bulunabilir.

Sarkoidoz hastalarında sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında solunum kas gücünde (maksimal inspiratuar ve ekspiratuar ağız basınçlarında azalma: MIP;MEP) ve dayanıklılık süresinde anlamlı bir azalma olduğunu gösterilmiş. Maksimum solunum basınçları, dispne seviyeleri ile spirometri ile ölçülen dinamik ve statik akciğer hacimlerine göre daha yüksek bir korelasyon gösterilmiştir (3,11). Akciğer fonksiyonu normal olsa bile sarkoidozlu hastalarda solunum kas gücünün azaldığı ve solunum kas zayıflığının dispne algısını artırırıldığı, egzersiz kapasitesini etkilediği düşünülmektedir. (3,5–7,66)

2.7.4. İskelet kas güçsüzlüğü

Sarkoidozlu hastalarda iskelet kas güçsüzlüğü gözlenen bir bulgudur. Nedeni net anlaşılamamakla birlikte iskelet kas zayıflığı sebebi oral kortikosteroid kullanımına bağlı olabileceği gibi, iskelet kas dokusundaki sarkoid granülomu sebebiyle de ortaya çıkabilir. İskelet kas güçsüzlüğü sonucunda egzersiz intoleransını oluşturur. Ayrıca sarkoidozlu hastalarda görülen yorgunluk ve sonrasında hareketsiz yaşam da iskelet kas güçsüzlüğüne neden olur (3,11,67).

2.7.5. Ağrı

Sarkoidoz hastalarında ağrı ile ilgili sınırlı bilgi bulunmakla birlikte hastalarda ağrı varlığı önemli bir problem olarak görülmektedir. Hollandalı ek hastalığı olmayan 821 sarkoidoz hastasının değerlendirildiği bir kohort çalışmasında hastaların %72'sinde ağrı rapor edilmiştir. Hastaların %54'ünde artralji, %40'ında kas ağrısı, %28'inde baş ağrısı ve %27'sinde göğüs ağrısı bildirilmiştir. Çalışma verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmadığı için ağrı prevalansı ile ilgili bilgiler net değildir. Ayrıca sarkoidozda ağrının nedenlerinden birinin ince lif nöropatisi olabileceği tartışılmaktadır (68,69).

2.7.6. Egzersiz kapasitesinde azalma

Sarkoidoz hastalarında egzersiz intoleransı sık görülen bir bulgudur. Sistemik inflamasyondan sorumlu sitokinler yorgunluk, genel güçsüzlük gibi semptomlara yol açarak egzersiz kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır. Solunum kas güçsüzlüğü nefes almayı zorlaştırırken, iskelet kas güçsüzlüğü de egzersizi zorlaştırır. Birbiriyle bağlantılı olan bu mekanizma sonucunda sarkoidozlu hastaların egzersiz kapasitesinde azalma gözlenir. Ayrıca normal spirometrik değerlere sahip olsalar bile egzersiz kapasiteleri etkilenmektedir. Sarkoidoz hastalarında azalan egzersiz kapasitesinin bir diğer sebebinin ise zayıf iskelet kas endüransı olabileceği düşünülmektedir (67,70,71).

2.7.7. Yaşam kapasitesinde azalma

Kronik hastalık değerlendirmelerinde yaşam kalitesinin önemi giderek artmaktadır. Sarkoidoz hastalarındaki yorgunluk, kas zayıflığı, egzersiz intoleransı, anksiyete veya depresyon gibi etkilenimler günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu birbirini besleyen durumlar negatif kısır bir döngüye neden olarak yaşam kalitelerini önemli ölçüde kötüleştirmektedir. Ayrıca hastalarda gözlenen uyku problemleri yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğuna ve bireylerin yaşam kalitesinin

etkilenmesine neden olmaktadır. Hastalara mümkün olduğunca aktif bir hayat sürmeleri konusunda eğitim verilmelidir. Uyku sorunları uygun şekilde tedavi edilmelidir (72–74).

2.7.8. Psikolojik semptomlar

Sarkoidozlu hastalar sıklıkla hafıza kaybı, konsantrasyon sorunları ve diğer zihinsel sorunlar gibi bilişsel işlev bozukluklarından şikayet ederler. Sarkoidoz hastalarının üçte birinden fazlasında bilişsel bozukluklar görülürken, sağlıklı gönüllülerde bu oran %14,3 olarak gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada anti-TNF- α tedavisinin sadece yorgunluğu azaltmakla kalmadığı aynı zamanda ilginç bir şekilde sarkoidoz hastalarının bilişsel işlevleri üzerinde de olumlu bir etki yarattığı vurgulanmıştır (75). Çok merkezli kesitsel bir çalışmada sarkoidoz hastalarında depresyon görülme oranı %60 olup, sosyodemografik ve hastalığa bağlı morbidite faktörlerinin depresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak kadın cinsiyet, düşük gelir, tıbbi bakıma ulaşım zorluğu, hastalık şiddeti depresyon ile ilişkili görülmüş, hastaların stres düzeylerinin daha düşük sağlık durumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (76) .

2.8. Sarkoidozun Tedavisi

Sarkoidoz hastalarında farklı organ tutulumları, hastalık prognozunun değişken olması, sık spontan remisyonların gözükmesi nedeniyle tedavi verme kararı, tedavinin şekli ve süresi tartışmalıdır. Ayrıca sarkoidoz tedavisi ile ilgili randomize, kontrollü çalışmalar da çok sınırlıdır. ERS rehberinde tedavi önerilerinin hepsinin kanıt düzeyi düşük veya çok düşük de olsa sarkoidoz tedavisi başlamak için 2 temel gerekçe gösterilmiştir: 1. Sarkoidoza bağlı ölüm veya ciddi organ tutulumları, 2. Yaşam kalitesinde ciddi bozulmadır (17,77).

2.8.1. Medikal Tedavi

Sistemik tedavi gereken olgularda birinci basamak tedavi kortikosteroid tedavisidir. Başlangıç steroid dozu için genel olarak kabul edilen günde 20-40 mg prednizon veya eş değeridir. Tedavi yanıtına göre başlangıç dozu yavaş yavaş azaltılarak 5-10 mg/gün gibi bir dozda idame tedavisinin uygulanması gereklidir. İdame tedavisi süresinin toplam süresi net olmamakla birlikte hastaya göre değişir. Ancak toplam tedavi süresinin 6-12 aydan kısa olmaması önerilmektedir. Tedavinin erken kesilmesinin hastalık nüksüne yol açacağı gösterilmiştir. Steroid başlanan hastalar diyabet,

hipertansiyon, kilo alımı, osteoporoz, glokom, katarakt, duygudurum bozuklukları gibi ilaç yan etkileri açısından yakından izlenmeli, tedavi başlanan olgular genellikle 3-6 ay aralarla kontrol edilmelidir. Bazı durumlarda başlangıç tedavisi olarak sistemik steroid dışı tedaviler denenebilir. Löfgren sendromunda eklem ağrısı için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir. Deri ve göz tutulumu için lokal steroid, öksürük için inhaler steroidler kullanılabilir. Orta düzeyde cilt tutulumu, hafif hiperkalsemi ve eklem ağrısı için hidroksikolorokin tedavi seçenekleri arasındadır (17,77-79).

Steroid dozunun azaltılamadığı, steroid tedavisine rağmen progrese olan, veya steroid kullanımına bağlı yan etkiler gözlenen hastalarda diğer immunsupresif ve immunmodülatör ilaçlar kullanılabilir. İkinci basamak ilaçlar olarak metotreksat, azatioprin, mikofenolat ve leflunamid sayılabilir. Metotreksat en sık kullanılan ikinci basamak ilaçtır. Metotreksat dozu ERS rehberinde 10-15 mg/hafta olarak önerilirken; British Thoracic Society (BTS) rehberinde 5-10 mg/hafta dozda başlanması 2 haftada bir doz artışı ile 15-20 mg/hafta dozuna artırılması önerilmiştir. Metotreksat ile birlikte folik asit desteği de verilmelidir. Hastada hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması gibi komplikasyonlar geliştirebilir. Metotreksattan sonra en sık kullanılan ikinci basamak ilaç azatioprin'dir. Azatioprin dozu ERS rehberinde 50-250 mg/gün olarak belirtilmiştir. Bir diğer seçenek olan mikofenolat için ERS rehberinde önerilen doz 2x500-1500 mg olarak belirtilmiş. Mikofenolat ile ilgili veriler yeterli olmasa da özellikle nörosarkoidozda, deri, göz tutulumunda etkinliği bildirilmiştir. Leflunamid özellikle romatoid artritli olgularda kullanılan metotreksat analogudur, toksisitesi daha azdır. Sarkoidozda etkili olduğunu bildiren sınırlı sayıda veri vardır; 10-20 mg/gün dozda kullanılmaktadır.

İkinci basamak tedavi ile etkin yanıt alınamadığı durumlarda üçüncü sıra ilaçlar olarak biyolojik ajanlar anti-TNF ilaçların kullanımı gündeme gelir. Anti-TNF'ler arasında infliksimab ve adalimumab sarkoidoz hastalığında etkili bulunmuşken etanersept ve golimumab etkisiz bulunmuştur (17,77,78).

2.8.2. Pulmoner Rehabilitasyon

Kronik akciğer hastalıklarında muldisipliner rehabilitasyon programları; hastalık eğitimi, egzersiz eğitimi, beslenme ve psikososyal destek, solunum kas eğitimi gibi komponentlerden oluşmaktadır. Pulmoner rehabilitasyonun amacı dispne ve

yorgunluğu azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Ek olarak hastaların psikolojik semptomlarında azalma gözlenir. Bilindiği üzere kronik obstrüktif akciğer hastalarında pulmoner rehabilitasyonun etkinliği kanıtlanmıştır. Restriktif akciğer hastalıklarında pulmoner rehabilitasyon ile ilgili çalışmalar ise sınırlı sayıda olmakla birlikte restriktif solunum bozukluğu ile seyreden interstisyel akciğer hastalarında (İAH) artmış dispne, egzersiz kapasitesinde kısıtlanma, yorgunluk, anksiyete, depresyon, düşük yaşam kalitesi gibi sorunlar sebebiyle solunumsal rehabilitasyonun etkili bir tedavi yöntemi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca İAH'larında aerobik ve dirençli egzersiz programları periferik kas kuvvet ve tonusunu arttırması nedeniyle önerilmektedir. Transplantasyon listesinde bekleyen sarkoidoz hastaları için post operatif dönemdeki komplikasyon riskini azaltmak için de pulmoner rehabilitasyonun değerli olabileceği vurgulanmaktadır (80–82).

2.9. Nutrisyonel Durumun Saptanması

Beslenme durumu, kronik solunum yolu hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek artan bir önem kazanmıştır. Solunum yolu hastalıklarının klinik seyirleri genellikle fiziksel aktivitede ilerleyici azalma, kas kondisyon kaybı ve sarkopeni ile karakterizedir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığında anormal beslenme durumu ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerle beraber iskelet kas kütlesi ve kas gücü kaybının kötü prognoz göstergesi olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber sarkoidoz hastaları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Son zamanlarda, düşük vücut kitle indeksinin ve kilo kaybının İAH hastalarında artan mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüş olmakla birlikte obezitenin ve kas gücünün azalmasının yaşam kalitesi ve sağlık sonuçları üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür (83,84).

2.9.1. Klinik belirtiler ve sağlık öyküsü

Sarkoidoz veya interstisyel akciğer hastalarının beslenme durumunu değerlendirmek için ideal bir beslenme belirteci bulunmadığından dolayı Mini-Beslenme Değerlendirmesi (MNA) gibi çeşitli tarama yöntemleri kullanılmaktadır. MNA sağlıkçılar ve hastalar arasında en yaygın kabul görmüş nutrisyonel testtir. Ayrıca yaşlılarda kullanılması “European Society of Parenteral and Enteral Nutrition” (ESPEN) tarafından da önerilmektedir. MNA, 4 bölümde toplanmış 18 öge içerir. Bu dört bölümü; antropometrik değerlendirme (VKİ, kilo, kol ve baldır çevreleri); genel

değerlendirme (hayat tarzı, ilaç, mobilite, depresyon ve demans belirtileri); kısa beslenme değerlendirmesi (öğün sayısı, gıda ve sıvı alımı, beslenmede özerklik) ve subjektif değerlendirme (sağlık ve beslenme konusunda benlik algısı) oluşur. MNA, hastaları normal beslenmiş (≥ 24), risk altında (17-23.5 arasında) veya belirgin malnütre (<17) şeklinde sınıflandırır.

2.9.2. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi

Vücut bileşenlerinin doğrudan in vivo ölçümü henüz mümkün değildir, bu sebeple dolaylı yöntemler ve modeller geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılan biyoelektrik impedans analizi (BIA)'dır. Kemik, kas, yağ ve su gibi vücut doku kompartmanlarının elektriksel akıma karşı dirençleri birbirinden farklıdır. Bu direnç farklılıklarının hesaplanması esasına dayanan BIA kinikte sık kullanılmaktadır. Vücutta yerleştirilen iletkenler yardımıyla rezistans belirlenir ve vücuttaki yağ yüzdesi, yağ miktarı, yağsız kas kütlesi ve oranı hesaplanmaktadır (85).

El kavrama gücü üst ekstremiteden gelen toplam kas gücünü yansıtır ve ayrıca diğer vücut kaslarının gücüyle de ilişkilidir. Ayrıca sarkopeni tanı algoritmasında ilk basamak kas gücünü değerlendirmesidir ve bunun için klinik pratikte en sık kullanılan test el kavrama gücü testi'dir. Genel popülasyonda mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kolay ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle el kavrama kuvvetinin ölçümü pulmoner rehabilitasyon alanında yapılan birçok çalışmada kullanılmaktadır (86,87).

2.9.3. Biyokimyasal Bulgular

Hastaların nutrisyon durumunu göstermede antropometrik ölçümler yetersiz kalmakta olup bazı biyokimyasal parametrelerle desteklenmelidir. Periferik kandaki serum albümin seviyesi ve lenfosit sayısı ile hesaplanan ve hastaların immünbeslenme durumu yansıtan prognostik nutrisyon indeks (PNI) bir çok çalışmada kullanılmıştır. 1984 yılında Japonya'da Onodera ve arkadaşları tarafından periferik kanda albümin seviyesi ve toplam lenfosit esas alınarak hesaplan bu skor, malnutre ve GI sistem maligniteli hastalarda post operatif komplikasyon riskini, hastaların beslenme durumuyla ilişkilendirmek amacıyla ortaya atılmıştır. Sonradan yapılan çalışmalarda PNI' nin sistemik lupus eritematozus (SLE), behçet gibi otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği ayrıca hastaların immünnütrisyonel durumunu yansıtan bir parametre olarak da kullanılabileceği araştırılmıştır (88,89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Olguları

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.10.2023 tarihli, 2023/156 karar nolu etik kurul onayı alındıktan sonra Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; Kasım 2023 – Ocak 2024 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğinde sarkoidoz tanısı ile takip edilen ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 31 gönüllü birey dahil edildi.

Olgu kontrollü prospektif bir araştırma olan çalışmamızın girişim grubu, 06.11.2023 tarihinden itibaren hastaneye başvuran sarkoidoz tanılı bireyler arasından alınma ve alınmama kriterlerine uygun olarak oluşturuldu. Kontrol grubu, alınmama kriterlerine uygun olarak sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözel açıklama yapıldıktan sonra çalışmanın amacı ve içeriğinin anlaşılır bir dille aktarıldığı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (EK-1) imzalatıldı.

Çalışmamıza gönüllü olarak katılmayı kabul eden tüm bireylere aşağıdaki ölçme-değerlendirme yöntemleri uygulanarak veriler toplandı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Sarkoidoz tanısı almış olmak.

18-70 yaş arasında olmak.

Sistemik kortkosteroid tedavisi almamış olmak.

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Kontrol edilemeyen kardiyak problemler varlığı, kalp yetmezliği olmak

Kontrol edilemeyen diyabeti olmak.

Kanser varlığı.

Kronik karaciğer hastalığı varlığı.

Kronik böbrek yetmezliği varlığı.

Son 6 ayda %10 ve daha fazla kilo kaybı olması.

Serum albumin ve lenfosit sayısını etkileyebilen hematolojik hastalık varlığı.

Statin grubu ilaç kullanımı olması

Gebe olmak

Kontrol grubu için, çalışmaya alınmama kriterlerinin geçerli olduğu 18-70 yaş aralığındaki bireyler dahil edildi.

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmamızda veriler toplanırken anket kullanılmıştır. Anket doldurulmadan önce hastalara bilgi verilip “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatılarak onamları alınmıştır. Anket hastalar ile birebir görüşülerek doldurulmuştur. Ayrıca hastaların vücut antropometrik ölçümlerini görme adına çeşitli ölçümler yapılmıştır. İlk değerlendirmede kişisel bilgiler, özgeçmiş, hastalık evresi ve süresi, sigara kullanımı, devamlı kullanılan ilaç veya takviyeler not edildi; solunum değerlendirmesi yapıldı. Kalp hızı (atım/dk), kan basıncı (mmHg), oksijen satürasyonu (SaO2%)’ ndan oluşan kardiyopulmoner değerler ölçüldü. Kalp hızı ve SaO2%’ si Endostall marka pulse oksimetre ile; kan basıncı, Erka Perfect Aneroid mekanik tansiyon aleti ile ölçüldü. Hazırlanan formda ayrıca dispne değerlendirmesi için Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne Skalası, nutrisyonel durum tespiti açısından MNA formu yer almaktadır. Hastanan istenen rutin biyokimyasal parametrelerle (Hemoglobin (Hgb), Hematokrit (Hct), Lenfosit sayısı, Albümin, CRP, AST, ALT, kreatin, üre, LDH) nutrisyonel durumun saptanması desteklemiş olup kan parametrelerinden olan albumin ve lenfosit sayısı kullanılarak prognostik nutrisyonel indeks hesaplanmıştır. Bu indeks bize hastaların nutrisyonel ve immünolojik durumu hakkında veri sağlamıştır. Katılımcıları antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimi ölçümleri araştırmacı tarafından usulüne uygun olarak alınmıştır. Fiziksel performansın değerlendirilmesi için 6 dakika yürüme testi uygulanmıştır.

3.2.1 MMRC dispne skalası

MMRC Skalası, 1952 de ilk kez Fletcher tarafından MRC olarak tanımlanmıştır. Daha sonra günümüze kadar modifiye edilerek mMRC dispne skalası olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dispne hissi meydana getiren çeşitli fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş, beş maddeli bir ölçektir (Tablo-3).

MMRC-0	Ağır egzersiz dışında nefes darlığı yok
MMRC-1	Düz yolda hızlı yürürken veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığı var

MMRC-2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarından daha yavaş yürüyor veya düz yolda kendi hızında yürürken nefes almak için durması gerekiyor
MMRC-3	Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için durması gerekiyor
MMRC-4	Nefes darlığı nedeniyle evden çıkamamak veya giyinip soyunurken nefes darlığı yaşamak

Tablo-3 MMRC Dispne Skalası

3.2.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)

Prognostik nutrisyon indeksini hesaplamak için, hastaların rutin olarak çalışılmış olan kan parametrelerinden albumin ve lenfosit sayısı kullanılmıştır.

$PNI = 10 * \text{Albumin (g/dL)} + 0,005 * \text{lenfosit (/mm}^3\text{)}$ formülü kullanılmıştır.

3.2.3. Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA)

Bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesi amacıyla tercih edilen bir yöntem olan Mini Nutrisyonel Değerlendirme anketi hastalara uygulanmıştır. Mini Nutrisyonel Değerlendirmede sözel soruların sorulması ve antropometrik ölçümlerin kullanılmasıyla kişilerin beslenme durumları hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. Hastalardan sözel sorulardan oluşan anketi doldurması istenmiş, baldır ve kol çevresi ölçümü mezura ile yapılmıştır. Mini nutrisyon değerlendirme anketi sonrasında malnutrisyon gösterge puanı kaydedilmiştir.

3.2.4. Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA)

Hasta ve kontrol grubunun BIA ölçümleri sabah aç karna Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Obezite polikliniğinde yapılmıştır. İlk olarak hastaların boyu ölçüldü. Ayaklar bitişik baş kulak hizasında yere paralel olacak şekilde boy ölçümü yapıldı. Ölçümler esnasında hastaların en az giysi ile olmaları istenmiştir. Hastaların üzerinde metal veya kalp pili olmaması gibi ilkelere dikkat edilmiştir. Kilo, vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m^2), yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi , kas kütlesi, TANITA Segmental Vücut Kompozisyon Monitörü (TANITA-BC418) cihazı ile ölçülmüştür. Cihaza cinsiyet, yaş ve boy verileri girilerek ölçüm sonuçları kaydedilmiştir. Biz de hastaların kas kütlesini hesaplamak, nutrisyonel durumu hakkında veri toplamak amacıyla bu cihazı kullandık.

3.2.5. El kavrama kuvveti

Hastaların kas gücü değerlendirilmesi için; dominant el kavrama yöntemi kullanılmış olup ölçümler Seahan -SH5001 el dinamometresiyle yapılmıştır. Ölçümler için hasta bir sandalyede oturur pozisyonda dirsekler gövdeye yakın ve 90° fleksiyonda, el bileği nötral pozisyonda tutması istenmiştir. Dominant kullandıkları elle dinamometreyi sıkmaları istenmiştir. Ölçümler 1'er dakika aralıklarla 3 kez tekrarlanmış olup, elde edilen değerlerin ortalaması alınarak kaydedilmiştir.



Şekil 2. TANITA-BC418 vücut analizi cihazı, el kavrama kuvveti ölçümü

3.2.6. Solunum Fonksiyonları

Solunum fonksiyon testiyle FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, DLCO, KCO parametrelerinin ölçülen ve beklenen değere göre yüzde değerleri kaydedildi. Test, oturma pozisyonunda ATS/ERS kriterlerine göre Jaeger Masterscreen Pft System-Carefusion marka cihazla yapıldı; ölçülen değerler ve beklenen değerlerin yüzdeleri kaydedildi. Her hastaya en az 3 kez tekrarlandı. En iyi FVC ve FEV1 değeri arasındaki farkın 150 ml'den fazla olmamasına ve ekspirasyon süresinin 6 saniyeden az olmamasına dikkat edildi.



Şekil 2. Solunum Fonksiyon Testi Uygulanışı

3.2.7. Solunum Kas Kuvveti

Solunum kas kuvveti ölçümü, ağız içi basınç ölçüm cihazı (MicroRPM, Carefusion) ile yapıldı. Hasta sandalyeye oturtularak maksimal istemli inspirasyonda MİP ve total akciğer kapasitesine yakın bir inspirasyon yaptıktan sonra maksimal istemli ekspirasyonda MEP değerleri ölçüldü. MİP ve MEP ölçüm manevraları hastanın düzeyine göre 30- 60 saniyelik dinlenme periyotlarının ardından üçer kez tekrarlandı. Ölçülen en iyi değerler ve ölçülen değerlerin beklenen değerlere göre yüzde değerleri kaydedildi. MİP ve MEP değerlerinin beklenen değerleri Black ve Hyatt'ın eşitlikleri referans alınarak hesaplandı (90).



Şekil 2. MİP ve MEP Ölçümü, Micro-RPM® ağız içi basınç ölçüm cihazı

3.2.8. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Egzersiz kapasitesi altı dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Hastalardan 30 metrelik düz bir koridorda 6 dakika boyunca kendi maksimum hızlarında yürüyerek olabildiğince fazla mesafe yürümeleri istendi. Test sırasında çok fazla nefes darlığı ve

yorgunluk hissederlerse dinlenebilecekleri açıklandı. Test sonunda 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) kaydedildi.



Şekil 3. Altı Dakika Yürüme Testi

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS v.22 ile yapıldı. Sayısal verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle ve varyans homojenliği Levene testiyle incelendi. Grup karşılaştırmalarında Independent samples t test, Welch test veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Pearson ki-kare veya Fisher's exact test ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılım şekline bağlı olarak ortalama ve standart sapma veya ortanca, minimum, maksimum değerler ile verildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=24)	p
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	8 (25,8)	6 (25,0)	0,946
Kadın	23 (74,2)	18 (75,0)	
Yaş (yıl)	48,74±9,89	44,75±7,32	0,104
VKİ (kg/m²)	32,34±5,96	27,65±4,70	0,003
Sigara, n (%)	10 (32,3)	12 (50,0)	0,183
DM, n (%)	6 (19,4)	3 (12,5)	0,496
HT, n (%)	12 (38,7)	1 (4,2)	0,003
KAH, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	0,999

Tiroid, n (%)	3 (9,7)	5 (20,8)	0,276
Diğer, n (%)	4 (12,9)	3 (12,5)	0,999
Komorbidite, n (%)	16 (51,6)	11 (45,8)	0,671
Tam, n (%)			
Evre 1	12 (38,7)	-	-
Evre 2	19 (61,3)		
MMRC, n (%)			
0	4 (12,9)	19 (79,2)	<0,001
1	13 (41,9)	5 (20,8)	
2	8 (25,8)	0 (0,0)	
3	6 (19,4)	0 (0,0)	
Nabız (/dk)	83,48±12,07	80,38±12,05	0,347
Sistolik (mmHg)	120,32±17,60	111,67±15,79	0,064
Diastolik (mmHg)	80,32±11,10	73,33±8,68	0,014
Oksijen (%)	98,03±1,14	98,46±0,83	0,130

VKI: vücut kitle indeksi, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, MMRC: Modifiye Medical Research Council, sayısal değişkenler dağılımına bağlı olarak ortalama ve standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.

Tablo 4. Devam

Bu çalışmaya 31 hasta ve 24 sağlıklı olmak üzere toplam 55 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p=0,104) ve cinsiyet (p=0,946) bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Hasta grubunun VKİ ortalamasının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,003). Hasta grubunda HT hastalığı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,003). Hasta grubunun %38,7 (n=12)'si evre 1 sarkoidoz iken %61,3 (n=19)'ü ise evre 2 sarkoidozdu. Hastaların MMRC skorlarına göre dağılımı incelendiğinde hasta grunda 2 ve 3 oranı yüksekken, kontrol grubunda hiç skoru 2 ve 3 olan birey olmadığı görüldü (p<0,001; Tablo 4).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=24)	p
Hemoglobin (g/dL)	13,19±1,77	12,87±1,69	0,508
Lökosit (/mm ³)	6,40±2,05	7,03±2,13	0,273
Hematokrit (%)	40,05±4,83	38,75±4,59	0,320
Trombosit (/mm ³)	288,42±68,79	275,08±68,01	0,477
Üre (mg/dL)	24,69±5,81	25,72±6,26	0,531
Kreatinin (mg/dL)	0,77±0,13	0,78±0,17	0,831
AST (U/L)	19 (9) [12-33]	16 (4) [10-23]	0,001
ALT (U/L)	17 (13) [8-64]	14 (9) [7-41]	0,034

LDH (U/L)	194 (54) [148-505]	166 (35) [128-209]	<0,001
CRP (mg/L)	0,23 (0,28) [0,06-1,16]	0,13 (0,22) [0,06-0,98]	0,036
Albümin (g/L)	4,39±0,29	4,33±0,29	0,454

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, sayısal değişkenler dağılımına bağlı olarak ortalama ve standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.

Tablo 5. Devam

Hasta grubunda AST, ALT, LDH, CRP değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$; Tablo 5).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında nutrisyonel değerlendirme parametreleri ve solunum parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=24)	p
PNI (serum albümin (g/dL)+[5× lenfosit sayısı (/mm ³)])	53,95±5,73	54,53±4,06	0,676
% FEV1	98,03±15,03	98,11±11,72	0,984
% FVC	100,16±16,15	102,13±12,28	0,623
FEV1/FVC oranı (%)	81,64±3,97	81,31±3,92	0,758
% PEF	89,74±15,03	93,67±16,28	0,358
% DLCO	82,97±17,35	78,13±15,37	0,286
% KCO	97,39±16,85	90,08±19,99	0,148
MIP (cmH ₂ O)	72,68±21,48	68,75±19,12	0,484
MEP (cmH ₂ O)	83,87±26,40	85,54±28,08	0,822
MGP	25,26±2,41	27,00±1,44	0,002
6DYM (m)	393,23±76,43	453,06±56,97	0,002
El dinamometresi (kg)	24,46±10,67	26,20±7,01	0,492
Yağ ağırlığı (kg)	29,97±10,29	24,60±8,01	0,040
Yağ yüzdesi (%)	35,27±8,40	33,82±9,89	0,559
Yağsız kütle (kg)	53,54±8,56	50,27±10,00	0,197
Yağsız kütle yüzdesi (%)	63,84±8,92	67,43±7,37	0,118
Mineral yüzdesi (%)	4,38±0,84	4,67±0,61	0,150
Protein yüzdesi (%)	12,94±1,54	13,40±1,52	0,281
Yumuşak kas (kg)	49,90±7,90	46,80±9,43	0,190
İskelet kas kütlesi (kg)	30,30±4,84	28,45±5,66	0,197
Sıvı ağırlığı (kg)	39,19±6,27	36,80±7,32	0,197
Sıvı yüzdesi (%)	47,39±6,14	49,36±5,39	0,219
Mıp yüzde(%)	81,28±21,84	75,03±17,99	0,262
Mep yüzde(%)	50,69±14,53	50,67±14,20	0,995

PNI: Prognostik nutrisyon indeksi ; FVC: forse vital kapasite; FEV1: forse ekspiratuvar volüm I. Saniye; PEF: tepe ekspiratuvar akım; DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; KCO(mmol/(min*kPa*L)); MGP: Malnutrisyon Gösterge Puanı 6DYM:6 dakika yürüme

Hasta grubunun altı dakika yürüme mesafesi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır ($p=0,002$). Hasta grubunun MGP puanı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur, ancak hasta ve kontrol grubunun ortalama MGP puanı (sırayla, $25,26\pm2,41$; $27,00\pm1,44$) ≥ 24 olup normal beslenmiş olarak değerlendirildi. Hasta grubunun yağ ağırlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,040$). Ancak hasta ve kontrol grupları arasında yağ yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da hasta grubunun yağ yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 7. Hasta grubunda sigara içme durumuna göre nutrisyonel değerlendirme parametreleri ve solunum parametrelerinin karşılaştırılması

	Var (n=10)	Yok (n=21)	p
PNI (serum albümin (g/dL)+[5× lenfosit sayısı (/mm ³)])	51,15±3,35	55,29±6,19	0,058
% FEV1	96,30±9,88	98,86±17,10	0,665
% FVC	100,20±7,77	100,14±19,07	0,991
FEV1/FVC oranı (%)	80,95±4,36	81,96±3,84	0,517
PEF (L/s)	96,70±15,19	86,43±14,11	0,075
% DLCO	73,00±14,29	87,71±16,92	0,025
% KCO	85,10±15,18	103,24±14,52	0,003
MIP (cmH ₂ O)	87,40±15,29	65,67±20,66	0,006
MEP (cmH ₂ O)	102,80±27,15	74,86±21,19	0,004
MGP	24,45±3,18	25,64±1,91	0,202
Altı dakika (m)	384,70±73,48	397,29±79,25	0,676
El dinamometresi(N)	25,09±11,43	24,16±10,57	0,826
Yağ ağırlığı(kg)	26,55±11,38	31,59±9,59	0,207
Yağ yüzdesi (%)	32,32±9,48	36,68±7,68	0,181
Yağsız kütle (kg)	53,41±9,80	53,60±8,17	0,955
Yağsız kütle yüzdesi (%)	67,67±9,47	62,02±8,26	0,100
Mineral yüzdesi (%)	4,79±0,75	4,18±0,83	0,058
Protein yüzdesi (%)	13,34±1,89	12,75±1,34	0,323
Yumuşak kas (kg)	49,63±9,14	50,03±7,48	0,897
İskelet kas kütlesi (kg)	30,23±5,54	30,34±4,62	0,955
Sıvı ağırlığı (kg)	39,10±7,17	39,24±5,98	0,955
Sıvı yüzdesi (%)	49,54±6,93	46,36±5,62	0,182
Mıp yüzde (%)	94,31±14,60	75,07±22,23	0,019
Mep yüzde (%)	60,03±11,26	46,24±13,97	0,011

PNI: Prognostik nutrisyon indeksi ; FVC: forse vital kapasite; FEV1: forse ekspiratuvar volüm 1. Saniye; PEF: tepe ekspiratuvar akım; DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; KCO(mmol/(min*kPa*L)); MGP: Malnutrisyon Gösterge Puanı

Hasta grubunda sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre DLCO ve KCO değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda sigara içenlerde inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvet ölçümleri ve yaşa ve cinsiyete uygun olarak hesaplanan yüzde değeri içmeyenlere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırayla $p=0,006$; $p=0,04$; Tablo 7).

Tablo 8. Hasta grubunda nutrisyonel değerlendirme parametreleri ve solunum parametrelerinin birbiriyle korelasyonu

		FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	DLCO	KCO	MIP	MEP	Altı dakika
PNI	r	-0,091	-0,120	0,156	-0,174	0,298	0,504	0,079	0,087	0,285
	p	0,625	0,521	0,403	0,349	0,103	0,004	0,672	0,643	0,120
MGP	r	0,126	0,024	0,166	0,022	0,185	0,217	-0,168	-0,239	0,101
	p	0,498	0,897	0,373	0,908	0,319	0,241	0,365	0,195	0,588
El dinamometresi	r	0,037	-0,074	0,174	0,267	0,107	0,093	0,484	0,361	0,583
	p	0,844	0,692	0,350	0,147	0,566	0,617	0,006	0,046	0,001
Yağ ağırlığı	r	-0,303	-0,175	-0,213	-0,356	0,147	0,307	-0,226	-0,168	-0,579
	p	0,098	0,345	0,250	0,050	0,431	0,093	0,221	0,368	0,001
Yağ %	r	-0,146	-0,010	-0,224	-0,251	0,156	0,226	-0,431	-0,308	-0,523
	p	0,433	0,957	0,227	0,173	0,403	0,221	0,015	0,091	0,003
Yağsız kütle	r	-0,292	-0,343	0,039	-0,071	0,017	0,201	0,510	0,412	0,086
	p	0,111	0,059	0,836	0,704	0,929	0,278	0,003	0,021	0,644
Yağsız kütle %	r	-0,088	-0,276	0,388	0,296	-0,318	-0,258	0,491	0,387	0,548
	p	0,636	0,132	0,031	0,106	0,082	0,161	0,005	0,031	0,001
Mineral %	r	-0,020	-0,148	0,262	0,186	-0,423	-0,428	0,393	0,246	0,380
	p	0,914	0,428	0,155	0,317	0,018	0,016	0,029	0,183	0,035
Protein %	r	0,196	0,066	0,185	0,264	-0,024	-0,102	0,393	0,310	0,537
	p	0,290	0,725	0,319	0,152	0,898	0,584	0,029	0,090	0,002
Yumuşak kas	r	-0,291	-0,340	0,031	-0,075	0,038	0,225	0,502	0,411	0,082
	p	0,112	0,061	0,867	0,690	0,840	0,223	0,004	0,022	0,663
İskelet kas kütlesi	r	-0,292	-0,343	0,039	-0,071	0,017	0,201	0,510	0,412	0,086
	p	0,110	0,059	0,836	0,704	0,930	0,279	0,003	0,021	0,644
Sıvı ağırlığı	r	-0,292	-0,343	0,038	-0,071	0,016	0,201	0,509	0,412	0,086
	p	0,111	0,059	0,837	0,704	0,931	0,279	0,003	0,021	0,645
Sıvı %	r	0,146	0,010	0,223	0,251	-0,155	-0,225	0,432	0,309	0,522
	p	0,433	0,958	0,228	0,173	0,405	0,223	0,015	0,090	0,003

Hasta grubunda PNI ve KCO arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,504$; $p=0,004$). Hasta grubunda MIP ile el dinamometresi ($r=0,484$; $p=0,006$), yağsız kütle ($r=0,510$; $p=0,003$), yağsızkütle yüzdesi ($r=0,491$; $p= 0,005$),

mineral yüzdesi ($r=0,393$; $p=0,029$), protein yüzdesi ($r=0,393$; $p=0,029$), yumuşak kas ($r=0,502$; $p=0,004$) iskelet kas kütlesi ($r=0,510$; $p=0,003$), sıvı ağırlığı ($r=0,412$; $p=0,021$), sıvı yüzdesi ($r=0,432$; $p=0,015$) arasında pozitif korelasyon saptanırken MIP ile yağ yüzdesi ($r=-0,431$; $p=0,015$) arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda MEP ile el dinamometresi ($r=0,361$; $p=0,046$), yağsız kütle ($r=0,412$; $p=0,021$), yağsızkütle yüzdesi ($r=0,387$; $p=0,031$), yumuşak kas ($r=0,411$; $p=0,022$) iskelet kas kütlesi ($r=0,510$; $p=0,003$), sıvı ağırlığı ($r=0,509$; $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon saptanırken MEP ile yağ yüzdesi arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda altı dakika yürüme testi ile el dinamometresi ($r=0,583$; $p=0,001$), yağsız kütle yüzdesi ($r=0,548$; $p=0,001$) arasında pozitif korelasyon saptanırken altı dakika yürüme testi ile yağ ağırlığı ($r=-0,579$; $p=0,001$), yağ yüzdesi ($r=-0,523$; $p=0,003$) arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda yağ ağırlığı ile PEF arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 9. Kontrol grubunda nutrisyonel değerlendirme parametreleri ve solunum parametrelerinin birbiriyle korelasyonu

		FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	DLCO	KCO	MIP	MEP	Altı dakika
PNI	r	-0,277	-0,304	-0,095	0,023	-0,078	0,007	-0,145	-0,146	0,232
	p	0,190	0,149	0,658	0,915	0,716	0,974	0,499	0,497	0,276
MGP	r	0,112	0,096	0,005	-0,188	0,095	0,063	0,046	0,046	-0,082
	p	0,601	0,657	0,981	0,380	0,659	0,769	0,832	0,833	0,702
El dinamometresi	r	-0,154	-0,241	-0,236	0,346	0,320	0,414	0,641	0,662	0,274
	p	0,473	0,258	0,266	0,098	0,128	0,044	0,001	0,000	0,195
Yağ ağırlığı	r	0,263	0,132	0,418	0,160	0,346	0,227	0,156	-0,009	-0,475
	p	0,214	0,540	0,042	0,455	0,098	0,286	0,467	0,966	0,019
Yağ %	r	0,294	0,197	0,551	-0,126	-0,051	0,145	-0,305	-0,351	-0,193
	p	0,164	0,356	0,005	0,556	0,811	0,499	0,148	0,092	0,367
Yağsız kütle	r	-0,048	-0,182	-0,224	0,404	0,416	0,464	0,649	0,495	-0,169
	p	0,823	0,393	0,293	0,050	0,043	0,022	0,001	0,014	0,429
Yağsız kütle %	r	-0,231	-0,153	-0,545	0,107	-0,105	0,010	0,182	0,279	0,359
	p	0,278	0,477	0,006	0,618	0,625	0,963	0,395	0,186	0,085
Mineral %	r	0,011	0,072	-0,217	0,010	-0,252	0,232	0,093	0,157	0,540
	p	0,961	0,739	0,309	0,961	0,234	0,275	0,666	0,464	0,006
Protein %	r	-0,303	-0,230	-0,611	0,136	-0,024	0,090	0,198	0,298	0,243
	p	0,150	0,281	0,002	0,527	0,910	0,676	0,352	0,157	0,253
Yumuşak kas	r	-0,058	-0,190	-0,235	0,405	0,419	0,469	0,644	0,493	-0,177
	p	0,788	0,374	0,270	0,050	0,042	0,021	0,001	0,014	0,408
İskelet kas kütlesi	r	-0,048	-0,182	-0,224	0,404	0,416	0,464	0,649	0,495	-0,170

	p	0,824	0,393	0,293	0,050	0,043	0,022	0,001	0,014	0,428
Sıvı ağırlığı	r	-0,048	-0,182	-0,225	0,404	0,414	0,463	0,649	0,494	-0,169
	p	0,822	0,394	0,290	0,050	0,044	0,023	0,001	0,014	0,430
Sıvı %	r	-0,232	-0,152	-0,548	0,107	-0,108	0,012	0,182	0,280	0,361
	p	0,276	0,478	0,006	0,618	0,616	0,954	0,394	0,185	0,083

Tablo 9. Devam

Kontrol grubunda MIP ve MEP değerlerinin el dinamometresi, yağsız kütle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi ve sıvı ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hasta grubundaki MIP ve MEP değerlerinin de aynı parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hasta grubundan farklı olarak kontrol grubunda yağ ağırlığı ile PEF arasında anlamlı korelasyon saptanmamış, yumuşak kas ve yağsız kütle ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki korelasyon katsayıları karşılaştırıldığında hasta grubunda PNI ve KCO arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon varken ($r=0,504$; $p=0,004$), sağlıklı bireylerde ($r=0,007$; $p=0,974$) anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Eldinamometresi ve MIP değerleri arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup eldinamometresi ve MIP arasındaki korelasyonun hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,212$).

Eldinamometresi ve MEP değerleri arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup eldinamometresi ve MEP arasındaki korelasyonun hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,074$).

Altı dakika yürüme testi ile el dinamometresi arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup altı dakika yürüme testi ile el dinamometresi arasındaki korelasyonun hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,090$).

MIP ve MEP değerleri ile yağsız kütle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi ve sıvı ağırlığı arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında pozitif yönlü korelasyon saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tutulum gösteren organlarda immün granülom oluşumu ile karakterize, genellikle solunum sistemini etkileyen, nedeni bilinmeyen multisistemik bir hastalık olan sarkoidozda kas gücünün ve efor kapasitesinin beslenme ile ilişkisini araştırılmıştır. Hastalar periferik kas gücü, genel kas kütlesi ve malnutrisyon açısından değerlendirilmiştir. Kortikosteroid kullanmamış Evre 1 evre 2 sarkoidoz tanılı hastalarda ve kontrol grubunda solunum fonksiyon testi, egzersiz testi ve özellikle solunum kas kuvveti değerlendirilmiş, iki grup karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre sarkoidoz hastalarında MIP, MEP ve beklenen yüzde değerlerinde anlamlı fark oluşmadı. Solunum fonksiyon testleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Hasta grubunun altı dakika yürüme mesafesi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı. BIA ölçümlerinde hasta grubunun yağ ağırlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yağsız kütle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi, sıvı ağırlığı ve periferik kas gücü hasta grup ve kontrol grubunda benzerdi.

Sarkoidoz literatürde özellikle genç erişkinlerde ortaya çıkan, kadınlarda daha sık görülen, çevresel mesleki faktörler ile pozitif, sigara içiciliği ile negatif ilişki gösteren bir hastalık olarak belirtilmektedir (1,18). Çalışmamızdaki sarkoidoz olguları literatürde belirtilen birçok özellik ile uyum göstermiştir. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında kadın/erkek oranı 2.87'dir. Bununla paralel olarak kontrol gruptaki kadın/erkek oranı: 3'dür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sarkoidoz olgularının çoğunlukla kadın ve ev hanımı olduğu ve herhangi bir etkene maruz kalmadığı bildirilmiştir (1).Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık yarısı ev hanımıydı. Yine olgularımızın sigara içme oranı literatürle uyumlu olarak düşük düzeydeydi. Hastaların %67.7 sinin sigara maruziyeti yoktu. Kontrol grunda ise sigara maruziyeti oranı %50 idi. Literatürde tüm sarkoidoz olgularının çoğunluğunu oluşturan evre 1 (%25-65) ve evre 2 (%20-40) olguları çalışmamıza dahil edildi (42).

Dispne kronik akciğer hastalıklarında en önemli semptom olup, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Sarkoidozlu hastaların büyük çoğunluğunda günlük yaşam aktiviteleri sırasında dispne tanımlamaktadır. Yapılan bir kesitsel çalışmada sarkoidoz hastalarının %39'unun düz zeminde hızlı tempoda yürürken, %19'unun düz zeminde normal hızda yürürken, %14'ünün ise dinlenme esnasında

dispne hissettiği bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda hasta grupta MMRC dispne skalasına göre ağır egzersiz dışında nefes darlığı olmayan hasta oranı % 12.9, düz yolda hızlı yürürken veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığı olan hasta oranı %41.9, düz yolda kendi yaşlılarından daha yavaş yürüyen veya düz yolda kendi hızında yürürken nefes almak için durması gereken hasta oranı %25.3, düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için durması gereken hasta oranının %19,4 olduğu gösterilmiştir. Evden çıkamayacak kadar ciddi nefes darlığı çeken, dinlenim esnasında nefes darlığı çeken hastamız yoktu. Çalışmamızda literatüre oranla istirahat dispnesi oranı düşük bulunmuştur. Bu sonucun çalışma hastalarının erken evre olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak sarkoidoz hastalarında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dispne hissiyatında anlamlı fark bulunmuştur.

Sarkoidoz hastalarında egzersiz intoleransı sık görülen bir bulgudur. Hastalığın erken evrelerinde bile egzersiz kapasitesinin azaldığı ve en erken bozulan fizyolojik parametre olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalarda sarkoidoz hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 6DYM'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir (91,92). Alhamad (9) ve Baughman ve ark.(4) kendi sarkoidoz örneklerinin %73 ve %51'inin 6DYM'sinin 400 m'nin altında olduğunu bulmuşlardır. Alhamadın çalışmasında 6DYM'nin hastaların %26.9'unda >400 m, %61.5'inde 300-400 m arasında ve %11.5'inde <300 m olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da sarkoidoz hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 6DYM anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p= 0,002). Hastaların %51'i >400 m (n:16), %41.9'u 300-400 m arasında (n:13) ve %0.06 sı <300 m (n:2) yürüdü.

Solunum fonksiyon testleri sarkoidozlu hastaların takibinde ve hastalık progresyonunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle restriktif fonksiyon bozukluğu özellikle zorlu vital kapasitede (FVC) azalma görülmekle birlikte normal veya obstrüktif de olabilir. Evre 1 sarkoidozda SFT'de bozulma %20 iken, evre 2,3 ve 4'de %40-70 arasında değişmektedir (17). Bizim çalışmamızda solunum fonksiyon testlerinde FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, DLCO, KCO parametrelerine bakılmış olup hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastalarımızın sadece 3 ünde FVC beklenene göre <%80 altındaydı. 14 hastamızda da DLCO < %80 altında bulundu. Baughman ve ark yaptığı 6 haftalık

boyunca görülen 142 sarkoidoz hastasını kapsayan prospektif bir çalışmada da hastaların sadece sadece 4'ünde FVC beklenene göre $< \%80$ altındaydı, hastalara DLCO testi yapılmamıştır (4). Bir başka çalışmada sarkoidoz hastalarında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FVC ve DLCO anlamlı olarak düşük bulunmuş, ancak dispne şiddetinin azalan solunum fonksiyon ölçümleri ile değil, azalmış solunum kas kuvveti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. MIP ve MEP'in , artan nefes darlığıyla birlikte spirometrik ve DLCO değerlerinden daha kademeli ve istikrarlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir (6). Yine Kabitz ve ark. (5), çalışmalarında sarkoidozlu hastalarda dispne şiddetini Borg skalası ile değerlendirmiş, hastaların dispne seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermekle birlikte dispne şiddetinin solunum kas kuvveti ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Bu nedenle dispnenin sebebi tam olarak açıklanamadığı hastalarda solunum kas zayıflığı akla gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sarkoidozda solunum kas zayıflığı ve bunun klinik semptomlar üzerine etkilerini, nedenlerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmalar solunum kas zayıflığı artan yorgunluk ve dispne algısı, azalan egzersiz kapasitesi ve sağlık durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5,6,70,93). Yaptığımız çalışmada; sarkoidoz hastalarında solunum kas gücünün ve efor kapasitesinin beslenme ile ilişkisini araştırmayı planlamış olup, miyopati yapan ilaç kullanmayan hasta ve kontrollerde solunum kas güçlerinin karşılaştırılmasının planlandığı bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Çalışmamızda solunum kas gücü her iki grupta içinde bakılmış olup, MIP ve MEP değerlendirilmesinde spirometre parametreleri gibi standart referans değerleri bulunmadığı için beklenen değerleri Black ve Hyatt'ın eşitlikleri referans alınarak hesaplanmıştır. Maksimal inspiratuvar basınç ve maksimal ekspiratuvar basıncı ölçüm sonuçları sarkoidozlu hastalarda sırayla $72,68 \pm 21,48$; $83,87 \pm 26,40$ olarak, yüzde değerleri sırayla $81,28 \pm 21,84$; $50,69 \pm 14,53$ bulunmuştur. Kontrol grubunda ise MIP, $68,75 \pm 19,12$ %MIP $75,03 \pm 17,99$; MEP, $85,54 \pm 28,08$ %MEP $50,67 \pm 14,20$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında MIP ve MEP değerleri ve MIP yüzde ve MEP yüzde değerleri arasında fark bulunmamıştır. Geçmiş çalışmalara baktığımızda, Kabitz ve arkadaşları (5) sarkoidozlu hastalarda %MİP değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla %95.2 ve %124.6). Diğer bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre sarkoidozlu olgularda MİP

değerinin %37 ve MEP değerinin %39 daha düşük olduğunu görmüşlerdir (6). Farklı olarak Brancalone ve ark. (94)'nın çalışmasında sağlıklı ve sarkoidozlu olgularda benzer %MİP değerlerinin olduğu görülmüştür. Ancak bahsi geçen çalışmalarda sarkoidoz hastalarının belli bir kısmı miyopati yapan kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Spruit ve ark. (3), yorgunluk şikayeti olan erkek sarkoidoz hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran çalışmalarında sarkoidoz hastalarında solunum kas kuvvetinin belirgin olarak azaldığını ayrıca kortikosteroid tedavisi alan ve almayan hastaların altı aylık dönemde maksimal inspiratuar basınçları arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Ancak periferik kas gücü ile günlük alınan kortikosteroid dozu ile negatif korelasyon göstermişler ayrıca sarkoidoz hastalarında yorgunluğun sebebinin sitokinlerden çok iskelet kas zayıflığı olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada tedavi alıp almamasına bakmaksızın sarkoidozun farklı evrelerinin dahil edildiği ve hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki fiziksel kapasiteyi ve solunum kas gücünü analiz ettikleri çalışmada sarkoidozlu hastalarda hem MIP hem de MEP'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde de sağlıklı kontrollere göre azalma olduğunu göstermişler (95). Hafif sarkoidozda en sık kullanılan kortikosteroid tedavisinin yan etkileri düşünüldüğünde tedavinin yararlarından daha ağır basabilir. Bu sebeple yaptığımız çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak miyopati yapan statin grubu ilaçlar ile, steroid kullanmayan sarkoidoz hastaları kontrol grubuyla karşılaştırılmış olup sarkoidozun kendisinin en azından erken evrelerde solunum kas kuvvetini etkilemediği düşünülmüştür.

Solunum hastalıklarının ilerlemesi ve prognozunda diyet ve beslenmenin rolü literatürde giderek daha fazla tanınmaktadır. Kronik akciğer hastalıklarında beslenme hem obezite hem de yetersiz beslenme mevcut olduğundan karmaşıktır. KOAH ve kistik fibrozis' te olduğu gibi anoreksi ve reflü gibi semptomların yaygınlığı ayrıca artan metabolik gereksinimlerle ilişkili yetersiz oral alım nedeniyle malnütrisyon iyi belgelenmiştir. Bunun yanında obezite kronik akciğer hastalıklarında da yaygındır ve zararlı etkileri olabilir. İAH' da beslenme durumunun değerlendirmesi yaşam kalitesi ile arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; hastaların malnütrisyon durumunu değerlendirmek için Subjektif Global Değerlendirme (SGA) testi kullanılmış, antropotik ölçümler ve el kavrama kuvveti ölçülmüştür. Bu çalışmada, hafif-orta

derecede malnütrisyonun yalnızca az sayıda İAH'lı hastada olduğu görülmüş. Beklenmedik bir şekilde hastaların büyük çoğunluğunun fazla kilolu ve obez olduğu görülmüştür. Ayrıca el kavrama kuvvetinin yaşam kalitesinin düşmesiyle ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. İAH'lı hastalarda kilo yönetimi ve kas kaybının önlenmesine yönelik egzersiz programlarının yanı sıra beslenme müdahalelerinin de uygulanmasının önemli olacağı vurgulanmıştır (84). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet bakımından benzer gruplar olup hasta grubunun MNA testi ile çıkan MGP puanı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak hasta ve kontrol grubunun ortalama MGP puanı ≥ 24 olup normal beslenmiş olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunun VKİ ortalamasının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). Ayrıca hasta grubunun yağ ağırlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,040$). Kanjrawi ve ark. (84) yaptığı çalışmada İAH'larında el kavrama kuvveti 22 kg olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda İAH'ların bir grubu olan sarkoidoz hastalarında el kavrama kuvveti $24,46 \pm 10,67$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda el kavrama kuvveti açısından kontrol grubuyla hasta grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Peterson ve ark.(96) yaptığı çalışmada el kavrama kuvveti ile solunum kas kuvvetinin (ekspiratuar, inspirasyon ve koklama nazal inspirasyon basıncı) hepsi güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta ve kontrol grubunda MIP ve MEP değerlerinin el dinanometresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda farklı olarak BIA ölçümü yapılmış olup, MIP ve MEP değerlerinin yağsız kütle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi ve sıvı ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kontrol grubundan farklı olarak hasta grubunda yağ ağırlığı ile PEF arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ise hasta grubundan farklı olarak PEF ile yumuşak kas ve yağsız kütle arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde sarkoidoz nedeni bilinmeyen, otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. BMI artışıyla birlikte otoimmün hastalıkların arttığını öne süren çalışmalar vardır ve obezitenin sarkoidoz riskini üç kat artırdığı belirtilmiştir (97). ABD'de yapılan bir çalışmada sağlıklı 116 kadın 24 yıl boyunca beden kitle indeksi ile sarkoidoz riski için ileriye dönük takip edilmiş, daha yüksek BKİ'ye sahip olan kadınlarda sarkoidoz gelişme riskinin daha fazla olduğu görülmüş ve BKİ ile

sarkoidoz riski arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (98). Yıldız ve ark.(99) yaptığı çalışmada metabolik sendromun sarkoidoz riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta grubunun VKİ ortalaması $32,34 \pm 5,96$ olup kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). İnflamasyon belirteçleri olan CRP, LDH, AST ve ALT değerleri çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Albumin seviyesi hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuş (sırasıyla $4,39 \pm 0,29$, $4,33 \pm 0,29$). Çalışmalar göstermiş ki CRP değeri metabolik sendromunun biyobelirteçleri arasında yer almaktadır (100). Çok merkezli bir Kore çalışmasında ALT düzeyinin insülin direncinden bağımsız olarak metabolik sendromla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (101). Bir diğer metabolik sendrom belirteci olarak yüksek serum albumin düzeyinin metabolik sendrom riskiyle pozitif ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (102). Mehdi ve ark. yaptığı çalışmada serum albumin seviyesinin sarkoidoz hastalarında ESR ve CRP ile ölçülen sistemik inflamasyon derecesi ile korele olduğunu ancak BMI ile ölçülen beslenme durumu ile korele olmadığını göstermişlerdir (103). LDH, kalp, karaciğer, kaslar, böbrekler, akciğerler ve kan hücrelerinde en yüksek aktiviteye sahip olan, tüm canlı hücrelerde ifade edilen bir temizlik proteinidir. Çalışmalarda LDH aktivitesi, akciğer fibrozisi için potansiyel sistem biyobelirteç adaylarındadır, interstisyel akciğer hastalarında serum LDH yüksekliğinin inflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (104). Bizim çalışmamızda LDH düzeyi hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($<0,001$). Periferik kandaki serum albümin seviyesi ve lenfosit sayısı ile hesaplanan PNI değerinin otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (88). Ayrıca PNI değeri immünnutrisyon durumunu yansıtan bir parametre olarak görülmektedir. Sarkoidoz hastalarında inflamatuvar ve malnütrisyon belirteçlerinin metabolik sendromla ilişkisini araştıran Türkiyede tek merkezde yapılan bir çalışmada 253 sarkoidoz hastasının PNI değerine bakılmış 52.2 ($49-55.5$) olarak bulunmuş metabolik sendromlu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (105). Bizim çalışmamızda sarkoidoz hastalarında PNI değeri $53,95 \pm 5,73$ olarak bulunmuş olup kontrol grubuyla benzerdir. Bu çalışma sarkoidoz hastalarında solunum kas gücünün ve efor kapasitesinin beslenme ile ilişkisini araştırmayı planlamış olup, miyopati yapan ilaç kullanmayan

hasta ve kontrollerde solunum kas güçlerinin karşılaştırılmasının planlandığı bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Sarkoidozda bozulmuş solunum kası fonksiyonunun kortikosteroid tedavisi, fiziksel hareketsizlik ve yetersiz beslenme sonucunda azalmış yağsız kütle, yumuşak kas kütlesi, iskelet kas kütlesi ve sıvı ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sarkoidozun heterojen doğası, bilinmezliği ve çoklu sistem tutulum potansiyeli göz önüne alındığında hastalığa neden olan altta yatan inflamasyonun tedavi edilmesinin yanı sıra yaşam tarzı ve beslenme değişikliği, rehabilitasyon veya fiziksel egzersiz programları da dahil olmak üzere hastaya yönelik müdahalelerin kapsamlı ve bireyselleştirilmiş olması gerekmektedir. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında kas gücünün, kas kütlesinin ve yağ ağırlığının solunum kas kuvvetinde iyileşme ile ilişkili olacağı sonucuna varılmıştır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan obeziteden korunma ve yaşam tarzı değişikliğinin sarkoidoz hastaların yaşam kalitesi ve sağlık sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Yağlanma ile ilişkili inflamasyonun hastalık için potansiyel etkisi daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Literatürde sarkoidozlu bireylerde yaşam tarzı değişikliği, beslenme, rehabilitasyon veya fiziksel egzersiz programlarına dair daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009 Jun;103(6):907–12.
2. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1155–67.
3. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock A, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*. 2005 Jan 1;60(1):32–8.
4. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007 Jul 1;132(1):207–13.
5. Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, Sorichter S, Müller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest*. 2006;130(5):1496–502.
6. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001;120(1):102–8.
7. Wirnsberger RM, Drent M, Hekelaar N, Breteler MHM, Drent S, Wouters EFM, et al. Relationship between respiratory muscle function and quality of life in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1450–5.
8. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sánchez H, Castillo J, et al. Comparison of Effects of Strength and Endurance Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease;166(5):669–74.
9. Alhamad EH. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann Thorac Med*. 2009 Jul 1;4(2):60–4.
10. Sahebji H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):886–90.
11. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. 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(2):736–55.
12. Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. 2005;
13. Young RC, Rachal RE, Cowan CL. Sarcoidosis—The Beginning: Historical Highlights of Personalities and Their Accomplishments During the Early Years. *J Natl Med Assoc*. 1984 ;76(9):887.
14. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. 2007 Nov;357(21):2153–65.
15. James DG. DESCRIPTIVE DEFINITION AND HISTORIC ASPECTS OF SARCOIDOSIS. *Clin Chest Med*. 1997 Dec 1;18(4):663–79.
16. Arkema E V., Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: Recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep 1;26(5):527–34.

17. Semra Bilaçeroğlu (Ed.). (2023). *Patogenezden Tedaviye Her Yönüyle Sarkoidoz*. <https://dijitalakademi.turkiyeklinikleri.com/flippage/gogus-hastaliklari-ozel-arsiv/16-1/tr-index.html>.
18. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. 2012 Dec 14;164(10 I):1885–9.
19. Lazarus A. Sarcoidosis: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, and Genetics. *Disease-a-Month*. 2009 Nov 1;55(11):649–60.
20. Adrianto I, Lin CP, Hale JJ, Levin AM, Datta I, Parker R, et al. Genome-Wide Association Study of African and European Americans Implicates Multiple Shared and Ethnic Specific Loci in Sarcoidosis Susceptibility. 2012 Aug 27;7(8):e43907.
21. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial Aggregation of Sarcoidosis. 2012 Dec 14;164(11):2085–91.
22. Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B, Schlaak M, Müller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):840–6.
23. Adrianto I, Lin CP, Hale JJ, Levin AM, Datta I, Parker R, et al. Genome-wide association study of African and European Americans implicates multiple shared and ethnic specific loci in sarcoidosis susceptibility. 2012 Aug 27;7(8).
24. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of Sarcoidosis: Candidate Genes and Genome Scans. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Jan 4(1):108.
25. Grunewald J, Grutters JC, Arkema E V., Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
26. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Dec 1;14:S429–36.
27. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):198–204.
28. Domagala-Kulawik J, Urbankowski T, Safianowska A. S Fas in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis in relation to cigarette smoking. *Hum Immunol*. 2013 Jul ;74(7):858–60.
29. Urbankowski T, Hoser G, Domagała-Kulawik J. Th1/Th2/Th17-related cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis: Association with smoking. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7–8):320–5.
30. Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis—scientific progress and clinical challenges. *Nature Reviews Rheumatology* 2011 7:8. 2011 Jul 12;7(8):457–67.
31. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):435–40.
32. Ostadkarampour M, Eklund A, Moller D, Glader P, Olgart Höglund C, Lindén A, et al. Higher levels of interleukin IL-17 and antigen-specific IL-17 responses in

- pulmonary sarcoidosis patients with Löfgren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014 Nov 1;178(2):342.
33. Veltkamp M, Wijnen PAHM, Van Moorsel CHM, Rijkers GT, Ruven HJT, Heron M, et al. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 2007 Sep;149(3):453–62.
 34. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155–67.
 35. V. Samsonova M, L. Chernyaev A. Pathology of Sarcoidosis and Differential Diagnostics of other Granulomatous Diseases. *Sarcoidosis and Granulomatosis - Diagnosis and Management*. 2020 Jul 29:3.
 36. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jan 8];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807303/>
 37. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Jan 8];25(3):521–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331189/>
 38. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 Jan 8];123(2):406–12. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236921532448X/fulltext>
 39. Crouser ED, Maier LA, Baughman RP, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>. 2020 Apr 15;201(8):E26–51.
 40. Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020 Mar 1;87(2):141–7.
 41. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *European Respiratory Journal*. 2001 Jul 1;18(32):56–68.
 42. Tana C, Donatiello I, Caputo A, Tana M, Naccarelli T, Mantini C, et al. Clinical Features, Histopathology and Differential Diagnosis of Sarcoidosis. *Cells*. 2021 Jan 1;11(1).
 43. Edriss H, Kelley JS, Demke J, Nugent K. Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis—An Uncommon Presentation and Management Challenge. *American Journal of the Medical Sciences*. 2019 Feb 1;357(2):93–102.
 44. Ozgul MA, Çetinkaya E, Kirkil G, Ozgul G, Abul Y, Acat M, et al. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound*. 2014;3(4):232–7.
 45. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;41(5):689–99.
 46. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015 Dec 1;36(4):669–83.

47. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* . 2008 Jan 1;335(1):26–33.
48. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Sep 1;3(3):358–75.
49. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):527-534.
50. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol*. 2004 Jul 1;3(7):397–407.
51. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol*. 2017 May 1;264(5):1023–8.
52. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: ASystematic review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013 Sep 1;29(9):1034–41.
53. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nature Reviews Cardiology* 2015 12:5. 2015 Feb 24;12(5):278–88.
54. Nessrine A, Zahra AF, Taoufik H. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):175–82.
55. Maeshima S, Koike H, Noda S, Noda T, Nakanishi H, Iijima M, et al. Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy. *J Neurol*. 2015 Apr 1;262(4):1035–45.
56. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 Sep 1;29(3):533–48.
57. Bargagli E, Olivieri C, Penza F, Bertelli P, Gonnelli S, Volterrani L, et al. Rare localizations of bone sarcoidosis: two case reports and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1503–6.
58. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Nov 7;12:1623–34.
59. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The Nephrologist’s Perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Nov 1;48(5):856–70.
60. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Sep 1;25(5):484–96.
61. Park HJ, Jung I, Chung MH, Song SW, Kim HL, Baik JH, et al. Typical and Atypical Manifestations of Intrathoracic Sarcoidosis. *Korean J Radiol*. 2009 Nov;10(6):623.
62. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics*. 2004;24(1):87–104.
63. De Kleijn WPE, De Vries J, Lower EE, Elfferich MDP, Baughman RP, Drent M. Fatigue in sarcoidosis: A systematic review. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):499–506.
64. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *European Respiratory Journal*. 2012 Jul 1;40(1):255–63.

65. Bahmer T, Watz H, Develaska M, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, et al. Physical Activity and Fatigue in Patients with Sarcoidosis. *Respiration*. 2018 Jan 23; 95(1):18–26.
66. Schreiber T, Windisch W. Respiratory muscle involvement in sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Jul 3;12(7):545–8.
67. Costabel U. Skeletal muscle weakness, fatigue and sarcoidosis. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):1–2.
68. Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Drent M. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003 Mar;20(1):33-9. PMID: 12737278.
69. Judson MA. Small fiber neuropathy in sarcoidosis: Something beneath the surface. *Respir Med*. 2011 Jan 1;105(1):1–2.
70. Marcellis RGJ, Lenssen AF, De Vries J, Drent M. Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Sep;19(5):524–30.
71. Pescaru C, Frandes M, Marc M, Traila D, Pescaru A, Oancea C. Physical Activity and Respiratory Muscle Strength in Patients with Sarcoidosis: An Observational Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:291–7.
72. Benn BS, Lehman Z, Kidd SA, Miaskowski C, Sunwoo BY, Ho M, et al. Sleep disturbance and symptom burden in sarcoidosis. *Respir Med*. 2018 Nov 1;144S:S35–40.
73. De Vries J, Drent M. Quality of Life and Health Status in Sarcoidosis: A Review of the Literature. *Clin Chest Med*. 2008 Sep 1;29(3):525–32.
74. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. *Respir Med*. 2008 Dec ;102(12):1675.
75. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration*. 2010 Aug ;80(3):212–9.
76. Chang B, Steimel J, Moller DR, Baughman RP, Judson MA, Yeager H, et al. Depression in Sarcoidosis. 2012 Dec 14 ;163(2):329–34.
77. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6).
78. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021 Jan 1;76(1):4–20.
79. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Aug 22;49(1):79–92.
80. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8).
81. Spruit MA, Wouters EFM, Gosselink R. Rehabilitation programmes in sarcoidosis: a multidisciplinary approach. *Sarcoidosis*. 2005 Sep;316–26.

82. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 1;2(2).
83. Comes A, Wong AW, Fisher JH, Morisset J, Johansson KAM, Fell CD, et al. Association of Body Mass Index and Change in Weight with Mortality in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease. *ATS 2020 International Conference American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts*. 2020 May;A1096–A1096.
84. Kanjrawi AA, Mathers L, Webster S, Corte TJ, Carey S. Nutritional status and quality of life in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 1;21(1):1–9.
85. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 ;21(5):366–74.
86. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016 Sep 23;2(1).
87. Tasdemir Fc. Assessment of Periferal Muscle Strength. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2020 Aug 5;7(1):39–49.
88. Bilici Salman R, Haznedaroğlu Ş. Sistemik lupus eritematozusda prognostik nutrisyonel indeksin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisinin araştırılması: Tek merkez deneyimi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2021 Aug 31;54(2):181–7.
89. Ataş N, Babaoğlu H, Demirel E, Çelik B, Salman RB, Satış H, et al. Use of prognostic nutritional index in the evaluation of disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Rheumatol*. 2020 Aug 5;7(3):99.
90. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696–702.
91. Tutuş N, Pehlivan E. Sarkoidozda Pulmoner Rehabilitasyon. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*. 2023 Oct 30;5(3):189–97.
92. Marcellis RGJ, Lenssen AF, Elfferich MDP, De Vries J, Kassim S, Foerster K, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011 Sep; 38(3):628–34.
93. Wirnsberger RM, Drent M, Hekelaar N, Breteler MHM, Drent S, Wouters EFM, et al. Relationship between respiratory muscle function and quality of life in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 1997 Jul 1;10(7):1450–5.
94. Brancialeone P, Perez T, Robin S, Nevieri R, Wallaert B. Clinical impact of inspiratory muscle impairment in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Oct 1;21(3):219–27.
95. Pescaru C, Frandes M, Marc M, Traila D, Pescaru A, Oancea C. Physical Activity and Respiratory Muscle Strength in Patients with Sarcoidosis: An Observational Study. *Int J Gen Med*. 2022 Jan 6;15:291–7.
96. Peterson SJ, Park J, Zellner HK, Moss OA, Welch A, Sclamberg J, et al. Relationship Between Respiratory Muscle Strength, Handgrip Strength, and Muscle Mass in Hospitalized Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020 Jul 1;44(5):831–6.

97. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol*. 2014 Jun 1;43(3):843–55.
98. Dumas O, Boggs KM, Cozier YC, Stampfer MJ, Camargo CA. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. *Eur Respir J*. 2017 Oct 1;50(4).
99. Yıldız Gülhan P, Güleç Balbay E, Erçelik M, Yıldız Ş, Yılmaz MA. Is sarcoidosis related to metabolic syndrome and insulin resistance? *The Aging Male*. 2020 Jan 2 ;23(1):53–8.
100. Torunoğlu, E. İ., & Yarım, G. F. Metabolik Sendromla ilişkili Enflamasyon Belirteçleri. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2022; 1(2), 24-49.
101. Yun JE, Kim SY, Kang HC, Lee SJ, Kimm H, Jee SH. Alanine aminotransferase is associated with metabolic syndrome independently of insulin resistance. *Circ J*. 2011 Apr;75(4):964–9.
102. Cho HM, Kim HC, Lee JM, Oh SM, Choi DP, Suh I. The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health*. 2012 Mar;45(2):98–104.
103. Mirsaeidi M, Omar HR, Sweiss N. Hypoalbuminemia is related to inflammation rather than malnutrition in sarcoidosis. *Eur J Intern Med*. 2018 Jul 1;53:e14–6.
104. Wu Y, Lu C, Pan N, Zhang M, An Y, Xu M, et al. Serum lactate dehydrogenase activities as systems biomarkers for 48 types of human diseases. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):12997.
105. Isik AC, Kavas M, Boga S, Karagöz A, Kocabay G, Sen N. Are inflammatory and malnutrition markers associated with metabolic syndrome in patients with sarcoidosis? *Rev Assoc Med Bras*. 2021;67(12):1779–84.

EK-1. OLGU RAPOR FORMU

SARKOİDOZ HASTALARINDA NUTRİYONEL DURUMUN SOLUNUM KAS GÜCÜNE ETKİSİ

Olgu Rapor Formu

Tarih:

Tel:

Ad - Soyad :

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Sigara (paketyıl):

Smoker :

Exsmoker :

Tanı:

Hastalık Süresi:

Kullandığı ilaçlar (ek tedavi bitkisel ilaç – vitamin takviyesi) :

Vital bugular :

Nabız:

kan basıncı :

istirahat sat :

Özgeçmiş: Pnömoni:

Tbc:

Operasyon:

Ek hastalık: KAH:

DM:

HT :

KBY :

Malignite:

KAH :

MMRC Skalası:

Boy : **Kilo:** **BMI:**

LAB:

CBC: Hb: WBC: Htc%: Plt: üre: kreatin:
AST :

ALT : LDH : CRP : albumin:

PNİ değeri (10xalbumin g/dl+0.005xtotal lenfosit mm3) :

SFT:

FEV1(lt)	FEV1%	FVC	FVC%	FEV1/FVC	PEF (l/sn)	DLCO	KCO
DLCO %	KCO %	MIP-1, %	MIP -2, %	MIP-3, %	MEP-1, %	MEP-2, %	MEP-3, %

Malnutrisyon gösterge puanı :

6 dk yürüme testi : Metre

EL dinanometresi : newton

Vücut Analizi :

Yağ ağırlığı
Yağ yüzdesi
Yağsız kütle
Yağsız kütle yüzdesi
Mineral yüzdesi
Protein yüzdesi
Yumuşak kas doku kütlesi
İskelet kas kütlesi
Sıvı ağırlığı
Sıvı yüzdesi

EK-2. MİNİ NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME (MNA) TESTİ

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Soyad:	Ad:			
Cinsiyet:	Yaş:	Ağırlık, kg:	Boy, cm:	Tarih:

Aşağıdaki soruları kutulara uygun rakamları yazarak yanıtlayın. Yazdığınız rakamları toplayın. Eğer Tarama puanı 11 veya altında ise Malnutrisyon Gösterge Puanı'nı elde etmek için değerlendirmeye devam edin.

Tamara	
A Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu? 0 = besin alımında şiddetli düşüş 1 = besin alımında orta derece düşüş 2 = besin alımında düşüş yok	☐
B Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu 0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı 1 = Bilinmiyor 2 = 1-3 kg arasında kilo kaybı 3 = Kilo kaybı yok	☐
C Hareketlilik 0 = Yatak veya sandalyeye bağımlı 1 = Yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor 2 = Evden dışarı çıkabiliyor	☐
D Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu? 0 = Evet 2 = Hayır	☐
E Nöropsikolojik problemler 0 = Ciddi bunama veya depresyon 1 = Hafif düzeyde bunama 2 = Hiçbir psikolojik problem yok	☐
F Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = (Vücut ağırlığı-kg) / (Boy'un metre)² 0 = VKİ 19'dan az (19 dahil değil) 1 = VKİ 19'la 21 arası (21 dahil değil) 2 = VKİ 21'le 23 arası (23 dahil değil) 3 = VKİ 23 ve üzeri	☐
Tarama puanı (tamamı en çok 14 puan) ☐ ☐	
12-14 puan: Normal nutrisyonel durum 8-11 puan: Malnutrisyon riski altında 0-7 puan: Malnutrisyonlu	
Daha kapsamlı bir değerlendirme için G-R sorularını cevaplayınız	
Değerlendirme	
G Bağımsız yaşıyor (bakımevinde veya hastanede değil) 1 = Evet 0 = Hayır	☐
H Günde 3 adetten fazla reçeteli ilaç alma 0 = Evet 1 = Hayır	☐
I Bası yarası veya deri ülseri var 0 = Evet 1 = Hayır	☐

J Hasta günde kaç öğün tam yemek yiyor? 0 = 1 öğün 1 = 2 öğün 2 = 3 öğün	☐
K Protein alımı için seçilen besinler ☐ Günde en az bir porsiyon süt ürünü (süt, peynir, yoğurt) tüketiyor ☐ Haftada iki veya daha fazla porsiyon kuru baklagil veya yumurta tüketiyor ☐ Her gün et, balık veya beyaz et tüketiyor 0.0 = Eğer evet sayısı 0 veya 1 ise 0.5 = Eğer evet sayısı 2 ise 1.0 = Eğer evet sayısı 3 ise	Evettir ☐ Hayır ☐
L Her gün iki veya daha fazla porsiyon meyve veya sebze tüketiyor 0 = Hayır 1 = Evet	☐
M Her gün kaç bardak sıvı (su, meyve suyu, kahve, çay, süt, vb.) tüketiyor? 0.0 = 3 bardaktan az 0.5 = 3-5 bardak 1.0 = 5 bardaktan fazla	☐ ☐
N Yemek yeme şekli nasıl? 0 = Yardımsız yemek yiyemiyor 1 = Güçle kendi kendine yemek yiyebiliyor ama zorlanıyor 2 = Sorunsuz bir biçimde kendi kendine yiyor	☐
O Beslenme durumu ile ilgili düşüncesi 0 = Kötü beslendiğini düşünüyor 1 = Kararsız 2 = Kendisini hiçbir beslenme sorunu olmayan bir kişi olarak görüyor	☐
P Aynı yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında, sağlık durumunu nasıl değerlendiriyor? 0.0 = İyi değil 0.5 = Bilmiyor 1.0 = İyi 2.0 = Çok iyi	☐ ☐
Q Kol çevresi (cm) 0.0 = 21'den az 0.5 = 21-22 1.0 = 22 veya daha fazla	☐ ☐
R Baldır çevresi (cm) 0 = 31'den az 1 = 31 veya daha fazla	☐
Değerlendirme (en fazla 16 puan) ☐ ☐ ☐	
Tarama puanı ☐ ☐ ☐	
Toplam değerlendirme (en fazla 30 puan) ☐ ☐ ☐	

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Daha fazla bilgi için: www.mna-elderly.com

Malnutrisyon Gösterge Puanı

24 to 30 puan	☐	Normal nutrisyonel durum
17 to 23.5 puan	☐	Malnutrisyon riski altında
17 puandan aşağı	☐	Malnutrisyonlu

