

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

**SARKOİDOZ HASTALARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM
SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FİLİZ SADİ AYKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HALUK TÜRKTAS**

**ANKARA
2011**

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

**SARKOİDOZ HASTALARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM
SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FİLİZ SADİ AYKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HALUK TÜRKTAŞ**

**ANKARA
2011**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden beri ilgi ve sevgilerini esirgemeyip desteklerini hep arkamda hissettiğim, beraber çalıştığımız her gün mesleğime ve hayata dair öğrettikleriyle kişisel gelişimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Prof. Dr. Oğuz Köktürk'e** olmak üzere tüm saygıdeğer **Göğüs Hastalıkları AD Öğretim Üyesi Hocalarıma,**

Hayata bakış açısı ve mesleki duruşu ile her zaman takdir ettiğim ve örnek aldığım, hocam olduğu için gurur duyduğum, tez konumun belirlenmesi ve yazım aşamasında gösterdiği sabır ve ilgi ile desteğini ve hoşgörüsünü hiç eksiltmeyen, danışman hocam sayın **Prof. Dr Haluk Türktaş'a,**

Bu uzun ve zorlu eğitim sürecini acısıyla tatlıyla birlikte paylaştığım, unutulmaz dostluklar kurduğum ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm değerli **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma,**

Birlikte çalıştığımız dönem içinde ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, yardıma ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, her zaman özlemle anacağım **hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma**

Beni bugünlere getiren **anneme ve babama,**

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini hiç esirgemeyen, kendimi her zaman şanslı hissettiren ve varlığına her gün şükrettiğim sevgili eşim **Dr.H.Hakan Aykan'a** ve hayatımıza kattığı renkle bize güç veren ve bu zorlu süreçte beni anlayışla karşılayan biricik kızımız **İpek Aykan'a,**

Teşekkür ve şükranlarımı borç bilirim.

Dr. Filiz Sadi Aykan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	viii
RESİMLER	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2 ETİYOLOJİ	6
2.3 İMMÜNPAatOGENEZ	12
2.4 KLİNİK BULGULAR	17
2.5 TANI	32
2.6 TEDAVİ	42
2.7 DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ	56
2.8 İZLEM	59
3. METODLAR VE YÖNTEM	60
4. BULGULAR	71
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR	112
7. ÖZET	114

8. SUMMARY	116
9. KAYNAKLAR	118

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Sarkoidoz etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen başlıca etkenler
Tablo 2.2	ACCESS çalışmasına göre çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi
Tablo 2.3	Sarkoidozda önemli klinik bulgular
Tablo 2.4	Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi
Tablo 2.5	Sarkoidoz ile birliktelik gösterebilen nadir organ ve sistem tutulumları
Tablo 2.6	Sarkoidozda histopatolojik ayırıcı tanı
Tablo 2.7	Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi
Tablo 2.8	Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar
Tablo 2.9	Sarkoidozda aktivite belirteçleri
Tablo 2.10	Sarkoidoz otopsilerinde saptanan ölüm nedenleri
Tablo 2.11	Sarkoidoz seyrinde kötü prognostik faktörler
Tablo 2.12	Sarkoidozda radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları
Tablo 3.1	Sarkoidozda pulmoner ve ekstrapulmoner tutulum tanı kriterleri
Tablo 3.2	SFT'nin obstrüksiyon şiddetine göre sınıflandırılması
Tablo 3.3	SFT'nin restriksiyon şiddetine göre sınıflandırılması
Tablo 3.4	SFT'nin DLCO'daki azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması
Tablo 4.1	Hastaların meslek gruplarına göre dağılımları
Tablo 4.2	Sarkoidoz hastalarının tanı anındaki klinik bulgu ve semptomları
Tablo 4.3	Hastaların PAAG ve toraks BT'ye göre evrelendirilmesi
Tablo 4.4	Sigara kullanımı ile radyolojik evre arasındaki ilişki

Tablo 4.5	Sarkoidoz tanısı koyduran invaziv girişimler
Tablo 4.6	Hastaların tanı anındaki aktivite belirteçlerinin özeti
Tablo 4.7	Hastaların evrelerine ve SFT bulgularına göre dağılımı
Tablo 4.8	DLCO ölçümlerinin evre ve azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması
Tablo 4.9	Hastaların tanı anındaki laboratuvar ve SFT bulgularının evreyle ilişkisi
Tablo 4.10	Hastaların akciğer dışı tutulumlarına göre dağılımları
Tablo 4.11	Ekstrapulmoner tutulum ile cinsiyet, yaş ve evre arasındaki ilişki
Tablo 4.12	Hastalara evrelere göre sistemik tedavi verilme oranları
Tablo 4.13	Relaps ile ilişkili faktörlerin gösterilmesi
Tablo 4.14	Tedavi alan hastalarda relaps görülmesi üzerine etki eden faktörler
Tablo 4.15	Spontan remisyon oranları üzerine etkili faktörler
Tablo 4.16	Hastaların tedaviye yanıt oranlarında etkili faktörlerin gösterilmesi
Tablo 4.17	Tedaviye yanıt alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ve SFT bulguları
Tablo 4.18	Hastalarımızda tedaviye bağlı gözlenen yan etkiler
Tablo 5.1	Hastaların klinik bulgularının TTD çalışması verileri ile karşılaştırılması
Tablo 5.2	Hastaların akciğer grafi ve tomografisine göre evrelerindeki değişiklik
Tablo 5.3	Hastalarımızın organ tutulumlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1** Sarkoidozun hipotetik immünpatogenezi
- Şekil 2.2** Sarkoidoz tanısında izlenmesi önerilen algoritma
- Şekil 2.3** Akut sarkoidozda tedavi algoritması
- Şekil 2.4** Kronik sarkoidozda tedavi algoritması
- Şekil 4.1** Sarkoidoz tanılı hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımları
- Şekil 4.2** Sarkoidoz hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil 4.3** Hastalarımızın tedavi verilme durumlarına göre klinik seyirlerinin özeti
- Şekil 4.4** Hastaların tedaviye yanıt kriterlerine göre dağılımları
- Şekil 4.5** Hastaların izlem sonu değerlendirmeye göre sınıflandırılması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1 Sarkidozda patolojik bulgular

Resim 2.2 Sarkoidozlu bir hastaya ait FDG PET görüntüsü

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCESS	A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
APC	Antijen sunan hücreler
AST	Aspartat aminotransferaz
ATS	American Thorasic Society
AZA	Azatioprin
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTS	British Thorasic Society
Ca	Kalsiyum
CPK	Kreatinin fosfokinaz
DLCO	Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
DM	Diyabetes mellitus
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
EBV	Ebstein-Barr virüs
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMG	Elektromyelografi

EN	Eritema nodozum
ERS	European Respiratory Society
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EUS	Endoskopik ultrasonografi
FDG	F-florodeoksiglukoz
FEV1	Birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm
FVC	Zorlu vital kapasite
GGT	Gama glutamil transferaz
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İKS	İnhale kortikosteroid
KCFT	Karaciğer fonksiyon testi
KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KS	Kortikosteroid
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mikofenolat mofetil
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
Mtx	Metotreksat

NK	Natural Killer
NSAİİ	Nonsteroid antiinflatuar ilaç
PAAG	Posterior-anterior akciğer grafisi
PB	Mukozal punch biyopsi
PDGF	Platelet derived growth faktör
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	Tüberkülin deri testi
SFT	Solunum fonksiyon testleri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TBB	Trans bronşiyal biyopsi
TBNA	Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi
TGF	Transforming growth faktör
Th-1	T helper-1
TLC	Total akciğer kapasitesi
TNF	Tümör nekrozis faktör
TTD	Türk Toraks Derneği
USG	Ultrasonografi
VATS	Video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi
VC	Vital kapasite
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz ilk kez 1887 yılında Jonathan Hutchinson tarafından yüzünde ve kollarında cilt lezyonları olan bir hastada tanımlanmış ve “*Mortimer’in hastalığı*” olarak adlandırılmıştır. Yıllar içinde klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tanımlanan ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan sarkoidoz, tutulan bölgelerde kazeifikasyon nekrozu olmayan granümatöz inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Türk Toraks Derneği (TTD) Klinik Sorunlar Çalışma Grubu’nun 2009 yılında yayınlanan çalışmasında ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000’de 4 olarak tahmin edilmiştir [1].

Sarkoidoz, rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtiler ile de karşımıza çıkabilmektedir. Sarkoidozda tüm organ sistemleri tutulabileceği gibi vakaların %90’ında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir [2, 3].

Hastalığın doğal seyrinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin olmaması ve tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı tedavi endikasyonları sarkoidozun tartışmalı konularındandır. Ancak hastalığın en önemli özelliği spontan remisyon oranının %60-70 olması ve kronik seyirli hastalığın sadece %10-30 oranında gözlenmesidir. Bu nedenle sarkoidoz genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu hastalıklar grubunda değerlendirilmektedir. Ölüm oranları sıklıkla solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere %1-5 arasında değişmektedir [4].

Bu çalışmada, 1994-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların tanı, tedavi ve klinik izlem süreçlerinin retrospektif olarak değeriendirilmesi ve hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sarkoidoz ilk kez 1887 yılında Jonathan Hutchinson tarafından yüzünde ve kollarında cilt lezyonları olan bir hastada tanımlanmış ve “*Mortimer’in hastalığı*” olarak adlandırılmıştır. Yıllar içinde klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tanımlanan ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan sarkoidoz, tutulan bölgelerde kazeifikasyon nekrozu olmayan granümatöz inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Her organın tutulabilmesine rağmen en sık tutulan bölgeler akciğer ve intratorasik lenf nodlarıdır. Hastalığın kesin nedeninin bilinmemesi nedeniyle güvenilir tanı; klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine ilave olarak bilinen granümatöz hastalıkların dışlanmasıyla mümkün olabilmektedir. Klinik, epidemiyolojik ve aile çalışmaları, hastalığın genetik yatkınlık zemini içerisinde bir mikrobik ajana maruziyetin tetiklemesi sonucunda ortaya çıktığı hipotezi üzerinde durmaktadır. Klinik seyir çok çeşitlilik göstermekte, mortalite %1-5 arasında değişmektedir. Birçok yeni tedavi modalitesi üzerinde çalışmalar yapılırsa da organ yetmezliği veya progresif hastalık tedavisinde steroidler ilk basamağı oluşturmaktadır.

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz dünya genelinde her yaş, cinsiyet ve ırkta görülebilmekte ancak hastalığın frekansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Hastalığın tahmini prevalansının hesaplanması ve epidemiyolojik bilgilerinin oluşturulması bazı nedenlerden dolayı sorun teşkil etmektedir. Bu sorunlar; kesin ve tutarlı vaka

tanımının olmayışı, hastalık prezentasyonundaki çeşitlilik, tanıya yönelik spesifik ve sensitif bir test olmayışı ve buna bağlı olarak hastaların tanısız veya yanlış tanıyla izlenmeleri olarak sıralanabilir [5].

Sarkoidoz erişkinlerde genel olarak 50 yaş altında görülme eğilimi gösterir. Hastalık en yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, özellikle İskandinav ülkeleri ve Japonya’da yaşayan kadınlarda insidansın 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür [5, 6]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sosyal Sağlık Kurumu tarafından toplum tabanlı gerçekleştirilen 5 yıllık bir çalışmanın sonuçları dikkate alındığında, tahmini prevalans siyah ırk için 100.000’de 35.5, beyaz ırk için 100.000’de 10.9’dur. Kümülatif insidans tahminleri baz alınarak hayat boyu sarkoidoz riski, Amerikalı beyazlar için % 0,85; siyahlar için % 2,4 oranında belirtilmiştir [7]. Sarkoidoz için prevalans tahminleri genel olarak değerlendirildiğinde, 100.000 de 1 ila 40 vaka arasında değiştiği görülmektedir. En yüksek prevalans Amerikalı siyahlar, İsveçliler ve Danimarkalılara aittir. Kitlesel tarama programlarının olmaması ve sarkoidozla karışan diğer granülamatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal enfeksiyonlar) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika’dan nadiren sarkoidoz vakası bildirilmektedir [5].

Ülkemizde 2004 yılında Gürkan ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında 1954-2000 yılları arasına ait sarkoidoz epidemiyolojisi ile ilgili değişik merkezlerin serileri derlenmiş, olguların genel özellikleri değerlendirilmiş ancak

sıklığına ilişkin bir değer verilememiştir [8]. Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, 2 yıl içinde 198'i kadın, 95'i erkek olmak üzere 293 yeni tanılı olgu kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önüne alınarak yapılan hesaplamada ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak tahmin edilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerin yaş ortalaması 38 ± 12 , kadınların yaş ortalaması 48 ± 13 olarak bulunmuştur[1].

Hastalığın ortaya çıkış şekli ve seyri etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Özellikle siyahlarda daha ağır ve kronik vakalar izlenmektedir. Bazı topluluklarda akciğer dışı tutulum daha sıktır; örneğin ABD'deki siyahlarda ekstratorasik lenfadenopati, göz, karaciğer, deri ve kemik iliği tutulumu; Porto Rikolularda lupus pernio; Avrupalılarda eritema nodozum (EN) daha sık görülür. Öte yandan siyahlarda ve Japonlarda sarkoidoza bağlı EN nadirdir. Anormal kalsiyum metabolizması (hiperkalsiüri veya hiperkalsemi) beyazlarda ve 40 yaş üstünde daha sık bulunmuştur. Ekstratorasik lenfadenopati 40 yaş altındaki bireylerde daha sık bulunmuştur. Japonlarda kalp ve göz tutulumu sıktır ve ölümün en sık nedeni myokardiyal tutulumdur. Diğer toplumlarda ise mortalitenin en önemli nedeni solunum yetmezliğidir [5, 9]. Bazı vakalarda kronik progresif seyir izlenmesine rağmen genel mortalite oranları %1-6 arasındadır [10].

Bazı çalışmalar sarkoidoz vakalarının özellikle kış ve ilkbahar aylarında yoğunlaştığını, dolayısıyla mevsimsel eğilimin de olduğunu göstermektedir [11].

Ayrıca sarkoidoz vakalarında ailesel yatkınlık iyi tanımlanmış bir durumdur. Birinci veya ikinci derece akrabalarında sarkoidoz öyküsü olanlarda, kontrol grubuna göre hastalığa rastlanma riskinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir [12].

2.2 ETİYOLOJİ

Sarkoidozun kesin etyolojik nedeni bu konudaki yoğun gayretlere rağmen hala bilinmemektedir [13]. Son yıllarda birçok aile ve vaka kontrol çalışmaları yapılmış ve bunların sonuçları hastalık gelişiminde genetik faktörlerin önemini ortaya koymuştur [14]. Güncel olarak hastalığın temelinde, genetik yatkınlık zemininde, spesifik ancak bilinmeyen çevresel bir ajana maruziyet sonrası oluşan, anormal immün yanıtın rol oynadığı hipotezi üzerinde durulmaktadır [10].

✓ Genetik Faktörler

Sarkoidoz etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar, hastalığın genetik (ailesel) temellerini ortaya koymuş ve genel olarak kabul görmüştür. Bu durumun en güzel göstergelerinden birisi de 'A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis' (ACCESS) çalışmasıdır. Bu çalışmada sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir [9]. İkiz 210 hasta üzerinde yapılan farklı bir çalışmanın sonuçlarına göre; sarkoidoz riski monozygotik ikizlerde 80 kat, dizigotik ikizlerde 7 kat artmış olarak bulunmuştur [15]. Ayrıca sarkoidoz sıklığının ırklara göre değişkenlik gösteriyor olması da hastalık gelişimindeki genetik faktörlerin katkısını

desteklemektedir [16]. Bu faktörlerin aynı zamanda hastalığın ortaya çıkış şeklinde, progresyon ve prognozunda da önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Schürmann ve ark. 63'ü Alman olan 138 birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında mikrosatellite işaretleme yöntemi kullanarak genom üzerinde hastalık ile ilişkili bölgeyi aydınlatmaya çalışmışlardır. Çalışmalarının en önemli sonucu, 6. kromozomun kısa kolunda bulunan MHC (Major Histocompatibility Complex) klas II bölgesinin hastalık ile olan ilişkisi olmuştur. Daha sonra yapılan çalışma serileri de insan lökosit antijeni (HLA) olarak ta bilinen MHC klas II allelleriyle sarkoidoz ilişkisini daha net ortaya koymuştur [17, 18]. Bu çalışmalar sonucunda bazı allellerin hastalığa yatkınlıkla (HLA DR 11, 12, 14, 15, 17) ilişkili olduğu gösterilirken bazılarının ise koruyucu (HLA DR1, DR4 ve muhtemelen DQ*0202) olabileceği düşünülmüştür [19].

Ülkemizde, sarkoidoza genetik yatkınlığın belirlenmesine yönelik 1977 yılında yapılan bir çalışmada, HLA A9 ve HLA B5 sıklığının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür [20]. Daha güncel bir çalışmada ise HLA A9, HLA B5, HLA B8 anlamlı olarak yüksek; HLA A24, HLA A26 VE HLA A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak bu çalışmada sonuçlar Bonferroni düzeltmesinden sonra değerlendirildiğinde istatistiksel farkın kaybolduğu görülmüştür [21].

Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında pek çok aday gen üzerinde çalışılmış ve çalışmaya devam edilmektedir. Bunlardan bazıları anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), CC kemokin reseptör 2 ve 5, kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR),

interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), transforming growth faktör- β (TGF- β), vitamin D reseptörü genleridir [16].

✓ **Kazanılmış Faktörler**

Sarkoidoz gelişimi ve çevresel faktörlerin ilişkisi üzerine birçok hipotez ve buna yönelik birçok değişik çalışma yapılmış olmasına rağmen net veriler elde edilememiştir. Başta mikobakteriyel etkenler olmak üzere enfektif etkenler ile ilgili veriler daha ilgi çekici gibi görünmektedir. Etiyolojiyle ilgili olabileceği düşünülen başlıca ajanlar Tablo 2.1’ de özetlenmiştir [5].

Tablo 2.1 Sarkoidoz etiolojisinde rol oynadığı düşünülen başlıca etkenler

Enfeksiyöz Ajanlar
Virüsler; Herpes, Epstein- Barr Virüs(EBV), Retrovirüs, Koksaki B, Sitomegalovirus Borrellia burgdorferi Propionibacterium acnes Mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakteriler Mikoplazma
İnorganik Ajanlar
Alüminyum Zirkonyum Talk
Organik Ajanlar
Çam ağacı poleni Kil

Lokalize granülomatöz reaksiyon oluşturmaları nedeniyle bir çok çevresel ajan maruziyetinin (kil, çam ağacı poleni, talk ve mineral lifleri..vb) sarkoidoz nedeni olabileceği hipotezi kurulmuştur [22]. Özellikle kronik berilyum hastalığının evre III pulmoner sarkoidoz ile ciddi klinik ve histolojik benzerliği nedeniyle, berilyum maruziyeti uzun yıllar sarkoidozun enfeksiyöz olmayan çevresel nedenlerinin başında sayılmıştır [23]. Ancak ilerleyen yıllarda ortaya çıkış bulguları ve klinik seyiri açısından farklılıkların görülmesi bu yaygın kanıdan uzaklaştırmıştır.

Sarkoidoz etyolojisinde çevresel ve mesleki maruziyetin etkili olduğu hipotezi üzerine yapılan en önemli çalışmalardan biri de 1999 yılında yayınlanan ACCESS çalışmasıdır [24]. Bu çalışmada, ABD’de 10 farklı merkezin katılımıyla 720’den fazla biyopsi tanısı olan sarkoidoz hastası incelenmiştir. Vaka ve kontrol grubu; çevresel, mesleki, ailesel ve tıbbi durumlarını sorgulayan detaylı anketlerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak sarkoidoz riski ile pozitif veya negatif ilişki gösteren faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler Tablo 2.2’de listelenmiştir [25, 26]. Tarımla uğraşmak, insektisid, pestisit maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. İtfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilmezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığı görülmüştür.

ACCESS çalışmasında, öğretmenlerde sarkoidoz görülme sıklığının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olması ve önceleri sarkoidoz ile ilişkili olduğu düşünülen odun tozu, çam poleni, metaller, silika, talk gibi etkenlerle ilişki bulunamaması da elde edilen önemli sonuçlardandır [26].

Tablo 2.2 ACCESS çalışmasına göre çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi

Pozitif ilişkili faktörler	Negatif ilişkili faktörler
• Tarım işçisi • İnsektisit (Mesleki maruziyet) • Pestisit (Mesleki maruziyet) • Tahıl ve bitki küfü, küf kokusu	• Sigara içmek • Çocuk bakımı veya çocuklar • Kedi • Hayvan tozu • Kuş tüyü yastık
İlişki bulunamayanlar	İlişkisi belirsiz olanlar
• Odun tozu • Çam poleni • Metaller • Silika ve talk • Sağlık çalışanı olmak	• İtfayecilik • Askeri personel

Bir başka çalışmada ise fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini arttırdığı bildirilmiştir [27]. Türkiye çalışmasında ise olguların yarısının ev hanımı olduğu görülmüş ve hastalıkla ilişkilendirilecek mesleki bir etkilenme saptanamamıştır[1].

Mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla klinik ve histolojik benzerlikleri nedeniyle sarkoidoz etyolojisinde enfeksiyöz nedenlerin etkili olduğu hipotezi, sarkoidozun ilk tanımlandığı tarihten beri üzerinde durulan bir konu olmuştur. Virüslerle ilgili olarak EBV ve diğer lenfotropik virüslere yönelik yapılan çalışmalar olmakla birlikte, henüz sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur.

Sarkoidoz etyolojisinde en uzun süredir tartışılan ajan mikobakterilerdir. Sarkoidozlu hastalarda mikobakterilerin rolünü araştıran bir meta-analiz

çalışmasında 31 çalışma değerlendirmeye alınmış; bu hastaların %30'unda lezyonlardan mikobakteri nükleik asiti izole edilmiş ve sarkoidli olgularda mikobakteri saptama oranının, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür. Ayrıca mikobakteri pozitif olguların daha kronik seyir gösterdiği ve klasik immünsupresif tedaviye yanıtlarının daha az olduğu bildirilmiştir [28]. Ayrıca antijen ve antikor yanıtı ile yapılan çalışmalarda da mikobakteriyel etiyolojiyi destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda mikobakteriyel antijenlerin, hastalık etyopatogenezinde rol alan T helper-1 (Th-1) immün yanıtını başlatabileceği düşünülmüştür [29].

Literatürde, immün sistemi etkileyen ilaç kullanımlarıyla ilişkili olarak ortaya çıkan sarkoidoz vakaları da bildirilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olan hastalarda HAART (Highly active antiretroviral therapy) ile sarkoidoz gelişen vakalar sıklıkla rapor edilmiştir. Dolayısıyla Th-1 immün yanıtında artışa neden olan durumlar sarkoidoza neden olabilmektedir. Yine aynı mekanizma ile interferon tedavisi sırasında veya sonrasında sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir[25, 30]. Öte yandan sarkoidoz tedavisinde de kullanılan TNF antagonistlerine bağlı gelişen sarkoidoz vakalarının sayıları da giderek artmaktadır. Bu paradoksal yan etkinin etanercept, infliximab ve adalimumabın üçünde birden rapor edilmesi yeni bir "sınıf etkisi" olduğunu düşündürmüştür [31, 32].

Sarkoidozda eritema nodozum, üveit gibi klinik bulguların olması ve otoantikorların saptanabilmesinin yanında kortikosteroid (KS) ve immünsupresif

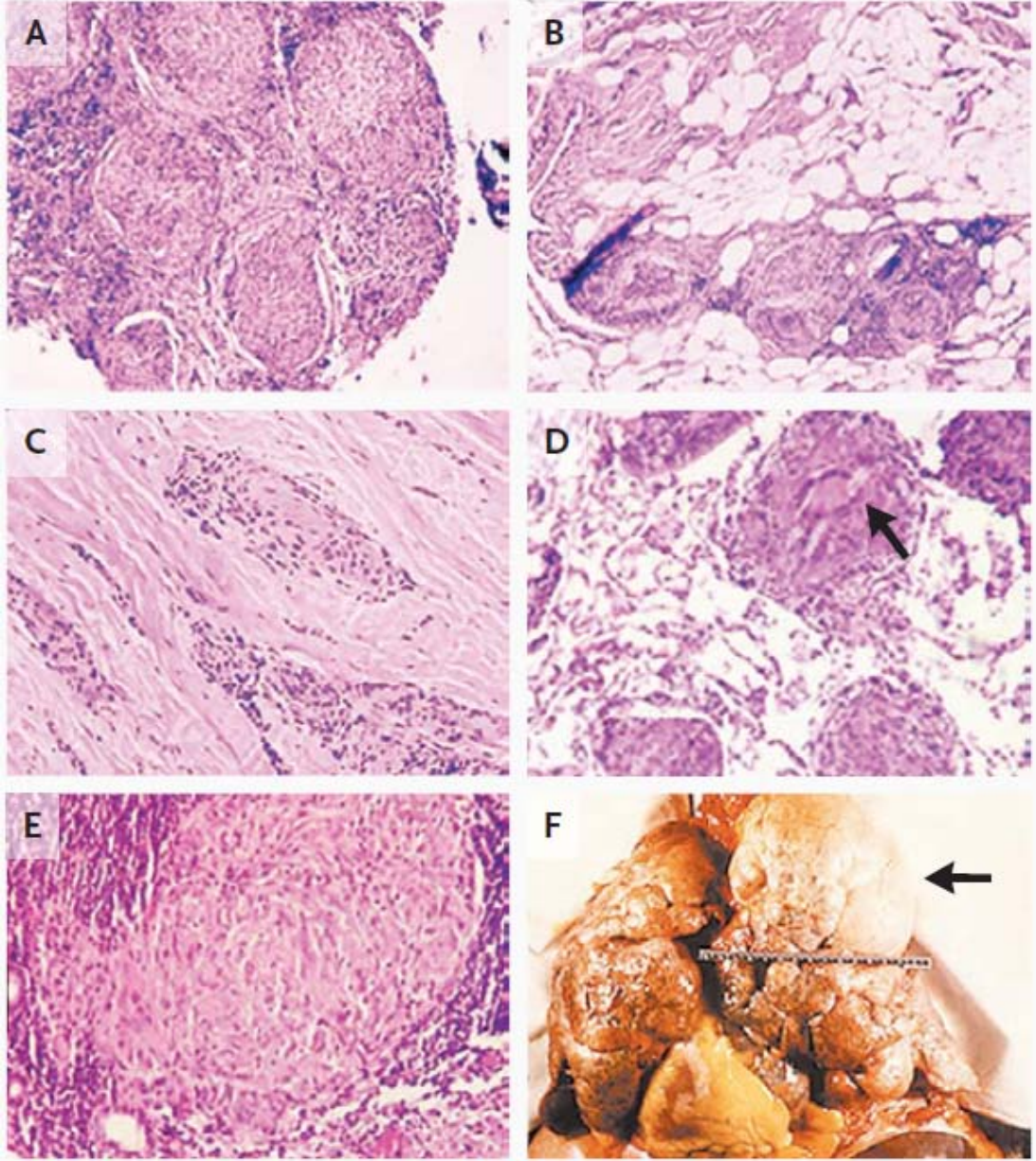
tedaviye dramatik yanıt vermesi, hastalığın patogeneğinde otoimmünitenin rol oynadığını da düşündürmektedir. Bu otoimmünitenin; enfeksiyöz bir ajanın antijenlerine karşı gelişen immün yanıtın, benzer endojen antijenlerle çapraz reaksiyon vermesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [25].

2.3 İMMÜNPATOGENEZ

Sarkoidoz oluşumunda temel basamak; granülomların oluşması ve bunların kümelenmesi ile meydana gelmektedir. Granülom oluşumu basit olarak 3 aşamada özetlenmektedir. Bu aşamalar kabaca; immün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması, yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin aktive edilmesi ve sonrasında yoğun sitokin salınımları sonucu olan değişikliklerdir. Granülom oluşumunu tetikleyen etken net olarak bilinmese de, temel olarak granülomların; patojenik ajanı, inflamasyonu ve doku hasarını sınırlayan oluşumlar olduğu bilinmektedir[33].

Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epitelioid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerin ve daha az sayıda CD8+ T ve B lenfositlerin sardığı sıkı bir yapıdır [34]. Sarkoidoz hastalarında gözlenen patolojik bulgular Resim 2.1’de gösterilmiştir. Yoğun sitokin uyarılarına maruz kalan makrofajlar zaman içinde epitelioid hücrelere dönüşüm gösterir, sekretuar ve bakterisidal kabiliyetler kazanırken fagositik özelliklerinde bazı kayıplar yaşarlar. Sitokin maruziyeti devam ederse multinükleer dev hücreler oluşturmak

Resim 2.1 Sarkidozda patolojik bulgular



Resim 2.1; A: Nazal mukoza dokusundan granülom görünümü, B: sinovyal doku, C: cilt skarı, D: akciğer, E: lakrimal bez (ok dev hücreyi göstermekte), F: otopsi materyali, kalp ve akciğer (ok üst lobdaki bölü göstermekte)

üzere füzyona uğrarlar (Resim 2.1-D). Daha olgun granülom yapısında, fibroblast ve kollajen yapıları hücre kümelerinin etrafını sararak bir top formasyonu oluşumu sağlarlar (Resim 2.1-E). Bazı vakalarda bu olgunlaşmış yapının üzerine sklerozisin eklenmesi, organ yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (Şekil 1-F).

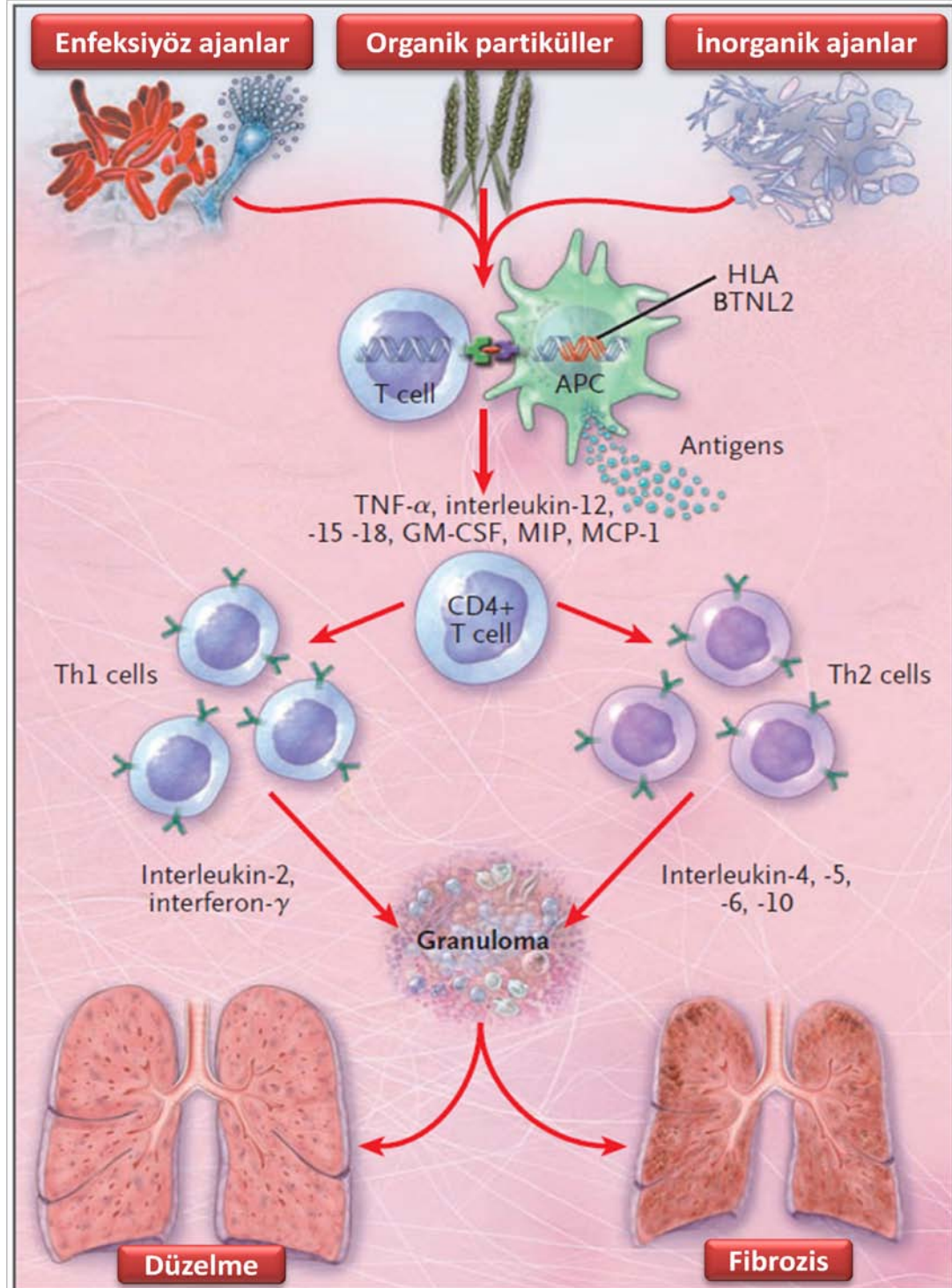
Sarkoidoz gelişiminde ilk ve en önemli komponent; ortamda bulunup, antijen sunan hücreler (APC) ile etkileşime girerek granülom formasyonunun oluşumunu ve devamlılığını sağlayan CD4+ T lenfositlerdir [34]. APC tarafından aktive olan CD4+ T hücreleri, Th1 hücrelerine farklılaşarak; özellikle IL-2 ve interferon-gama (IFN- γ) sekresyonu olmak üzere, makrofajlardan TNF- α üretimine ve lokal immün yanıtın arttırılmasına aracılık ederler.

Sarkoidozun erken evrelerinde, hastalıklı tüm bölgelerde yoğun olarak CD4+ T lenfositlerin toplandığı, granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı CD4+/CD8+ oranının çok yüksek olduğu bilinmektedir. Olguların % 90'dan fazlasında akciğerler tutulmakta, alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanmakta, dolayısıyla BAL'da lenfositlerde artış ve CD4+/CD8+ oranında yükseklik saptanmaktadır. Öte yandan Löfgren sendromu dışındaki sarkoidoz hastalarında, düzenleyici T hücrelerin alt grubu olan doğal öldürücü (Natural Killer-NK) T hücrelerin periferik kandaki sayılarının ciddi oranda düşük olduğu görülmektedir [35]. Bu hücrelerin, sarkoidozlu hastalarda granülom bölgesinde toplanmasına bağlı düşük olabileceği düşünülse de, literatür verileri bu konuda çelişkilidir. Bu çelişkiye örnek olarak, sarkoidozlu hastaların lenf nodu örneklerinde NK T hücreleri artmış olarak bulunurken, deri biyopsilerinde aynı artışın saptanamaması verilebilmektedir. Bu nedenlerle NK hücrelerinin sarkoidozdaki rolü net olarak tanımlanamamıştır [33].

Özellikle akciğerlerde artmış Th1 cevabı alveolit oluşumuna neden olur. Alveolit, gelişecek granülomun ve sonrasındaki muhtemel fibrozisin habercisidir. Bölgede bulunan lenfositlerin büyük çoğunluğunu CD4+ Th1 lenfositler oluşturur. Bu lenfositler, IL-2 sekresyonu ile daha fazla lenfosit aktivasyonuna ve periferik kandan monositlerin hastalık bölgesine gelmesine neden olurlar. Aynı zamanda IFN- γ salarak ta antijen tanıma ve gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumlu makrofajları aktive ederler. IFN- γ 'nın, ayrıca makrofajlardan fibroblastlar için potent uyarıcı olan platelet-derived growth faktör-beta (PDGF- β) salımını uyararak , fibrozis patogenezinde de rol aldığı bilinmektedir [34].

Granülom formasyonlarının geri dönüşümlü olabilmesine karşın, vakaların %20-25'inde fibrozis gelişmektedir. Sarkoidoz vakalarındaki pulmoner fibrozisin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar fibrozis mekanizmasının temelinde; immün cevabın Th1 hücrelerin baskın olduğu stokin (IL-2 ve IFN- γ) üretiminden, Th 2 hücrelerin baskın olduğu (IL 4-10 ve 13) tipe geçmesinin olduğunu göstermiştir. Bireyin duyarlılığına göre immün yanıtın Th2'lere kaymasının ve Th2 aracılı sitokinlerin salınmasının, ekstrasellüler matris proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimini sağladığı, böylelikle akciğer fibrozisinin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Öte yandan, alveolar makrofajlardan salınan IL-1, IL-6, TNF- α , alveolar makrofaj üreme faktörü ve fibronektin gibi maddelerin de fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir [33, 34, 36]. Sarkoidoz immün patogenezinin hipotetik şeması Şekil 2.1'de özetlenmiştir [33].

Şekil 2.1 Sarkoidozun hipotetik immünpatogenezi



2.4 KLİNİK BULGULAR

Sarkoidoz, yakınması olmayan bir hastada rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtiler ile de karşımıza çıkabilmektedir. Sarkoidozda tüm organ sistemleri tutulabileceği gibi vakaların %90'ında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir[2, 3]. Sarkoidozda organ sistemi tutulumları görülme sıklıkları ve klinik bulguları ile birlikte Tablo 2.3'te özetlenmiştir [2].

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık 3'te biri ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgül olmayan semptomlar ile başvurumaktadırlar. Ateş genellikle hafif yüksektir, ancak bazen 39-40 dereceleri bulabilmektedir. Sarkoidozun erken dönemlerinde ateş olabileceği için nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi araştırılırken akılda tutulmalıdır, ancak 6 haftadan uzun süren ateş, vakaların %5'inden azında görülmektedir[37].

Sarkoidoz için değişik sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan birisi de hastaların başlangıç bulgularına göre sınıflandırılmasıdır. Bu sisteme göre vakalar; asemptomatik sarkoidoz, EN ile birlikte veya olmadan akut sarkoidoz, intermediate pulmoner sarkoidoz (pulmoner semptom ve bulgular 2 yıldan kısa süredir mevcut), kronik pulmoner sarkoidoz (semptom ve bulgular 2 yıldan uzun süredir mevcut) ve ekstrapulmoner tutulumun baskın olduğu sarkoidoz olarak sınıflanabilmektedir [2].

Tablo 2.3 Sarkoidozda önemli klinik bulgular

Organ Sistemi (Tutulum Yüzdesi)	Önemli Klinik Bulgular
Akciğer (>%90)	Restriktif ve/veya obstrüktif hastalık, fibrozis, bronşektazi
Üst Solunum yolu ve ağız (%5-10)	Ses kısıklığı, laringeal/trakeal obstrüksiyon, nazal konjesyon, sinüzit
Göz (%20-30)	Anterior-posterior üveit, koryoretinit, konjonktivit, optik nörit
Deri (%20-30)	Eritema nodozum, lupus pernio, alopesi, kronik nodül ve plaklar
Hepatik/Abdominal (%10-20)	Hepatosplenomegali, siroz, sarılık, abdominal lenfadenopati
Kardiyak (%5-10)	Aritmi, bloklar, kardiyomyopati, ani ölüm
Nörolojik (%5-10)	Kranial nöropati (Bell palsi), aseptik menenjit, beyinde kitle, obstrüktif hidrosefali, hipotalamik hipopituitarizm, myelopati, polinöropati
Ekzokrin bez (%10-20)	Salivasyon, lakrimal ve parotit bezde büyüme, sicca sendromu
Hematolojik (%20-30)	Periferal veya retroperitoneal lenfadenopati, splenomegali, hipersplenizm, anemi, lenfopeni
Kas-iskelet ve eklemler (%10-20)	Poliartrit, aşıl tendiniti, topuk ağrısı, kemik kisti, polidaktilit, myopati
Endokrin (%10-30)	Hiperkalsiüri, hiperkalsemi, hipopituitarizm, diabetes insipitus
Renal (<%5)	Renal taş, nefrokalsinozis, renal yetmezlik
Genitoüriner (<%5)	Ovaryen veya uterin kitle, dismenore, testiküler kitle, epididimit
Psikososyal bulgular (%30-60)	Depresyon

Aseptomatik sarkoidoz; vakaların yaklaşık 3'te 2'sini oluşturmakta ve rastgele çekilen akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopatilerin saptanmasıyla tanı almaktadırlar. Bazen intratorasik lenfadenopatilerle ilişkili interstisyel infiltratlar şeklinde de karşımıza çıkabilmektedirler.

Eritema nodozum ile birlikte veya olmadan akut sarkoidoz; akut başlangıçlı EN ile birlikte bilateral hiler adenit, ateş, poliartrit ve sıklıkla üveitin eşlik ettiği klinik tablo *Löfgren sendromu* olarakta bilinmektedir. *Löfgren sendromu* Avrupalılarda ve beyazlarda daha sık görülmektedir. Bu olguların yaklaşık %10'unda akciğer grafisi normal olarak saptanabilmektedir. Bazı olgularda EN eşlik etmemektedir. Her iki durumda da prognoz çok iyidir ve hastaların %70-80'i haftalar-aylar içinde remisyona girmektedir [2].

Pulmoner Sarkoidoz

Akciğer tutulumu, sarkoidozlu hastaların %90'ında gözlenmektedir. Solunum semptomları ise hastaların %40-60'ında saptanmaktadır. En sık rastlanan semptomlar; sinsi başlayıp progresyon gösteren öksürük, dispne ve göğüs ağrısıdır. Öksürük genellikle nonproduktiftir. Dispne, tipik olarak egzersizle artış gösterir. Endobronşiyal hastalık durumlarında wheezing de görülebilir. Balgam ve hemoptizi özellikle bronşektazi ile seyreden fibrotik sarkoidoz vakalarında daha sıktır. Sıklıkla tariflenen göğüs ağrısının, muhtemel olarak göğüste genişlemiş lenf nodları, skar veya inflamasyona bağlı sinir irritasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Bu semptomlar, geri dönüşümlü hava yolu hiperreaktivitesinin olmadığı durumlarda

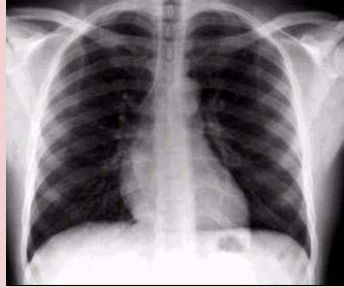
genellikle bronkodilatöre cevapsızlardır. Segmental atelektazi, bronşiyal veya trakeal stenoz nadir de olsa gözlenebilen durumlardır [2]. Sıklıkla fizik muayene bulguları belirgin değildir. Raller, hastaların ancak %20'sinde duyulabilir. Parmaklarda çomaklaşma saptanması nadirdir ve saptandığında malignite, diğer kronik akciğer hastalıkları veya tüberküloz gibi enfeksiyonlar akla getirilmelidir [10].

Sarkoidozlu olgularda plevra tutulumu da gözlenebilir ancak sık değildir. Özellikle pulmoner fibrozis gelişen olgularda ikincil komplikasyon olarak enfeksiyonlar (aspergilloma, mikobakteriyel), pnömotoraks, solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir. Özellikle tedaviye yanıt verdiği bilinen ve hastaların %5'inde gözlenen pulmoner arteriyel hipertansiyon da izlemde akılda tutulmalıdır [2, 10].

Akciğer görüntülemesi; akciğer grafisi hastaların %90'ından fazlasında anormaldir. Ayrıca klasik olarak sarkoidozun evrelemesinin akciğer grafisine göre yapılıyor olması nedeniyle prognostik değere de sahiptir. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi, görülme sıklığı ve spontan remisyon oranları örnek akciğer grafileriyle birlikte Tablo 2.4'te özetlenmiştir [2, 10, 38].

Evre 0; normal akciğer grafisi ile karakterizedir. Sarkoidoz olgularının %5-10'unu oluşturan grup genellikle akciğer dışı organ tutulumları ile birliktelik gösterir[2].

Tablo 2.4 Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi

Evre	Açıklama	Akciğer Grafisi
0	• Normal akciğer grafisi • Sıklık: %5-10 • Genellikle ekstrapulmoner tutulum ile birlikte	
1	• Bilateral hiler lenfadenopati • İnterstisyel infiltrat yok • Sıklık : %40 • Spontan remisyon: (%55-90)	
2	• Bilateral hiler lenfadenopati • İnterstisyel infiltrasyon • Sıklık: %30-50 • Spontan remisyon: %40-70	
3	• Hiler lenfadenopati yok • İnterstisyel infiltrasyon • Sıklık: %15 • Spontan remisyon: %10-20	
4	• Yaygın fibrokistik değişiklikler • Skar görünümü • Sıklık: %5 • Spontan remisyon yok	

Evre 1; sadece bilateral hiler lenfadenopati ile karakterize olan ve olguların %40'ını oluşturan grupta spontan remisyon oranları %55-90 arasında değişmektedir. Lenfadenopatiler genellikle simetrik ve belirgindir [2, 10, 39].

Evre 2; akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopatiye ek olarak interstisyel infiltrasyonlarla karakterizedir. Hastaların %30-50'sinde gözlenirken spontan remisyon oranları %40-70 arasında değişmektedir. İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize, iyi sınırlı, lineer çizgilenmeler ve küçük retikülonodüllerle karakterizedir. Bazen infiltrasyonlar belirgin nodüller ve tüysü alveolar konsolidasyonlarla karşımıza çıkabilir ki; bu durum eozinofilik pnömoni, tümör, wegener granülomatozu veya infeksiyonlarla karışabilir[2, 10, 39].

Evre 3; akciğer grafisinde hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyonların bulunmasıyla karakterizedir. Hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve spontan remisyon oranları %10-20 arasında değişmektedir[2, 10].

Evre 4; hastaların yaklaşık %5'inde görülen, remisyon beklentisi olmayan klinik tabloda, akciğer grafisinde yaygın fibrokistik değişiklikler ve skar oluşumu göze çarpmaktadır. Prognozu oldukça kötü olan grupta karakteristik olarak hiler retraksiyonlar, volüm kaybı, fibröz çekilmeler, büller ve bal peteği görünümü de gözlenebilir.

Sarkoidoz vakalarında; miliyer tüberküloz, hipersensitivite pnömonisi, kronik berilyum hastalığı veya lenfanjitis karsinomatozisi taklit edecek şekilde miliyer paterne de rastlamak mümkündür. Hiler lenf nodlarında kalsifikasyon beklenen bir bulgu olmamakla birlikte özellikle uzun dönem hastalığı olanlarda rastlanabilmektedir. Pnömotoraks, miçetoma, izole nodül veya kitle, lobar atelektazi veya plevral effüzyon da sarkoidozda nadir de olsa gözlenebilen radyolojik bulgulardır.

Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), sarkoidoz tanısında genellikle şüpheli vakaların araştırılması ve büyümüş lenf nodlarından biyopsi planında yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca nadir radyolojik bulguların gösterilmesinde de yardımcı olmaktadır.

Solunum fonksiyon testleri (SFT); sarkoidoz hastalarında akciğer grafisinde infiltrasyon saptandığında normal olarak bulunabilmesine rağmen, genellikle restriktif tiple karakterizedir. Akciğer volümlerinde, zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümlerde (FEV1) azalma görülür. ACCESS çalışmasında, hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranının %70'in altında olduğu görülmüştür [9]. Bu hastalarda diffüzyon kapasitesindeki azalma akciğer infiltrasyonu ile birlikte olabileceği gibi infiltrasyon olmaksızın da gözlenebilir [2].

Hastaların %20-30'unda başlangıçta restriktif patern izlendiği değişik serilerde rapor edilmiştir. Öte yandan obstrüktif paternin de benzer sıklıkta olduğu,

özellikle fibrokistik hastalık ve endobronşiyal hastalıkta daha sık görüldüğü de bildirilmiştir [40, 41]. Ciddi restriktif veya obstrüktif patern varlığında gözlenen istirahat hipoksemisi ve egzersiz desatürasyonu hastalık için tipiktir. Karbondioksit retansiyonu ise ileri hastalık dışında beklenen bir bulgu değildir.

Ekstrapulmoner Sarkoidoz

Hastaların çoğunda bir veya daha fazla organı tutan granümatöz inflamasyona rastlamak mümkündür. Bu inflamatuvar bulgulara akciğer tutulumu eşlik edebileceği gibi bağımsız olarak ta görülebilir. Sık saptanan akciğer dışı organ tutulumları şöyle özetlenebilir;

Üst solunum yolları ve oral kavite sarkoidozu; hastaların %5-10'unda gözlenir ve sıklıkla nazal sinüsler ve laringeal yapıları tutar. Semptomlar; genellikle kronik, inhale steroid ve dekonjestanlara cevap vermeyen nazal konjesyon, sinüzit ve tekrarlayan epistaksisler şeklindedir. Kronik hastalık “semer burun” deformitesine yol açar. Laringeal sarkoidoz ciddi dispne, stridor ve solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı akut solunum yetmezliği yapabilir. Oral ve faringeal sarkoidoz oldukça nadirdir ancak makroglossi, dilde veya yumuşak damakta kitle, kemik veya kıkırdak destrüksiyonu ile bulgu verebilir [2].

Oküler sarkoidoz; hastaların yaklaşık %20-30'unda gözlenir ve siyah ırkta daha siktir. En sık bulgu sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati ile birliktelik gösteren üveit tablosudur. Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. Üveit

genellikle anterior, unilateral veya bilateral, granümatöz veya nongranümatöz olabilir. Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal KS tedavisi ile geriler. Diğer göz lezyonları; konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, keratokonjonktivitis sikka, dakrokist, makula ve optik sinir ödemi, koryoretinit ve retinal vaskülittir. Kronik üveit, optik nörit veya ciddi koryoretinit dramatik olarak körlük ile sonlanabilir [2, 42].

2009 yılında ülkemizde Atmaca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda göz tutulumu sıklığı %12,9 olarak saptanmıştır. Literatürde göz tutulumu kadınlarda daha sık olarak rapor edilirken bu çalışmada erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, en sık göz tutulumu anterior ve posterior segmentin beraber tutulumu olduğu şeklinde rapor edilmiştir [43].

Kutanöz sarkoidoz; olguların yaklaşık %25-35'inde deri tutulumu saptanmaktadır. Deri tutulumu; biyopside, granülomların saptandığı özgül lezyonlar veya granümatöz lezyonların bulunmadığı özgül olmayan lezyonlar şeklinde olabilir. En sık görülen deri tutulumu EN'dur. EN genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır ve genellikle komşu eklemlerde şişlik ile birlikte. Bunun dışında lupus pernio, plaklar, makülopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo veya hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir. Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmez, sarkoidoz tanısını koydurmaz; ama diğer deri lezyonlarından alınan örneklerde sarkoidozla uyumlu granülomların görülmesi tanıya çok yardımcıdır [44, 45].

Lupus pernio genellikle kronik sarkoidozun işareti olarak kabul edilir; kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder. Sıklıkla burun mukozasının tutulumu ile seyreden hastalıkta burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plak oluşumu gözlenir. Siyah ırkta daha yaygın olarak görülen hastalıkta rezolüsyon nadirdir [33, 46].

Karaciğer sarkoidozu; hastaların %50'sinden fazla kısmında karaciğer biyopsilerinde granülomatöz reaksiyon saptanmakta, ancak klinik bulgular daha nadir görülmektedir. Aktif hepatik tutulum; ateş, hassas hepatomegali yapabilir veya primer biliyer sirozu taklit ederek kaşıntı ile birlikte olabilir. Primer biliyer sirozdan anti-mitokondriyal antikor yokluğu ile ayrılır. Karakteristik olarak serum alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) enzimleri bilirübin ve diğer transaminazlara oranla daha fazla artmış bulunur. Artmış karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) steroid tedavisiyle veya spontan olarak normale döner. Tedavi edilmeyen bir grup hastada progresif siroz gelişebilir [2].

Gastrointestinal sarkoidoz; çok nadirdir. Direk özefagus tutulumu disfajiyle kendini gösterebilir, ancak disfaji genellikle mediastinal büyümüş lenfadenopatilerin özefagus motilitesini engellemesiyle karşımıza çıkmaktadır. Gastrik tutulumda dispepsi, abdominal ağrı veya gastrik nodüller görülebilir. İntestinal sarkoidoz çok nadir olmakla birlikte, asemptomatik sarkoidozlu hastaların otopsi çalışmalarında, bağırsaklarda dağınık yerleşimli granülomların olduğu rapor edilmiştir [2].

Kardiyak sarkoidoz; myokardiyal sarkoidoz, klinik olarak vakaların %5-10'undan daha az oranda gözlenirken, ABD'nde yapılan otopsi çalışmaları prevelansın %20'lerin üzerinde, Japon otopsi çalışmaları ise bu oranın %50'ler civarında olduğunu göstermektedir. Başlangıç bulguları iletim sisteminin invazyonuna bağlı olarak; aritmiler, kalp blokları ve ani ölüm olarak karşımıza çıkabilmektedir. Miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomyopatiye neden olabilmekte, konjestif kalp yetmezliği, lokal akinezi veya anevrizmalar gözlenebilmektedir. Miyokardiyal kitle, papiller kas tutulumuna bağlı kapak yetmezlikleri, perikardit ve miyokardiyal iskemi nadir görülen diğer bulgulardır [2, 38]. Tanısal güçlükler nedeniyle hastaların tanısı gecikmekte, bu da prognoza olumsuz yönde etki etmektedir. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile konulsa da, oldukça invaziv olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Elektrokardiyografi (EKG), holter monitörizasyonu, ekokardiyografi (EKO), talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi tanıya yardımcı tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) güncel olarak kullanıma giren, kardiyak sarkoidoz tanısında üzerinde en çok çalışılan yöntemlerdir [47].

Nörosarkoidoz; sarkoidozlu hastaların yaklaşık %5-10'unda nörolojik bulgular görülür. En sık görülen bulgu bilateral veya unilateral yedinci sinir paralizi (Bell's) ile birlikte olan kranial nöropatidir. Paralizi sıklıkla spontan veya KS tedavisi ile geriler ancak yıllar içinde tekrar edebilir. Optik nöritli vakalar ani görme kaybıyla başvurabilir. Spinal kord tutulumu nadir olmakla birlikte paraparezi, hemiparezi

görülebılır, bacak ve bel ağrılarından transvers myelit veya tümör benzeri granüloatoz reaksiyona varan spektrumda bulgularla karşımıza çıkabilir. Nörosarkoidoz olgularının yaklaşık %15'inde periferik sinir tutulumu gözlenebilmektedir. Periferik sinir tutulumu tipik olarak mononöritis multipleks veya duyusal baskın defisit olarak bulgu verebilir. Yaygın kas iskelet ağrıları ve yorgunluğu olan hastaların bir kısmında küçük lif nöropatileri saptanmaktadır. Sarkoidozlu vakalarda sinir sistemi tutulumunun tanısı sıklıkla, başka bir organda sarkoidozun gösterilmesi ve diğer nörolojik hastalıkların ekartasyonu ile konulmaktadır. Şüpheli olgularda görüntüleme (BT veya MRG) yapılmalıdır. Bu olguların yaklaşık % 80'inde serebrospinal sıvıda lenfositoz ve protein yüksekliği tespit edilir; ayrıca ACE, lizozim, $\beta 2$ makroglobulinlerde yükseklik ve CD4/CD8 oranında artma da gözlenebilir [2, 48].

Lenfoid sarkoidoz; iri, persistan, ağrılı adenitlerle karakterize tablo vakaların %5'inden azında gözlenir; sıklıkla servikal, aksiller, supraklavikular veya epitroklear lenf nodları etkilenir. Otopsi serilerinde %40-80'lere varan oranlarda rapor edilen ancak semptomatik vakaların %10'undan azında görülen splenomegali genellikle hafif ve semptomsuzdur; ancak bazen çok büyüyerek bası bulguları ve hipersplenizme yol açabilir [2, 48]. Kliniğimizden 1998 yılında Akçay ve ark. tarafından sarkoidozlu bir hastada görülen dalak tutulumu ve hipersplenizm vakası da rapor edilmiştir [49].

Hematolojik sarkoidoz; periferik kan yaymasında lenfopeni sıklıkla görülür, bu durum hipersplenizm olmayan vakalarda kemik iliği tutulumunun göstergesi olarak kabul edilir. Anemi, vakaların %4-20'sinde gözlenirken lökomoid reaksiyon, eozinofili, trombositopeni nadirde olsa rapor edilmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarında asemptomatik olguların yaklaşık %20'sinde kemik iliği tutulumunun gözleendiği rapor edilmiştir [2, 45].

Kas ve iskelet sarkoidozu; sarkoidozlu hastalar artrit (%14-38) veya daha sık olarak eklem ağrısı (%70) ile başvurabilmektedirler. Eklem tutulumları akut ve geçici olabileceği gibi, kronik ve kalıcı olabilir. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği, el bileği, dirsek, el ve ayakların küçük eklemleridir. Akut sarkoidozdaki poliartrit tablosu sıklıkla EN ile birliktelik gösterir. Artrit genellikle deformite bırakmaz. Eklem kıkırdığında görülen erozif değişiklikler ve uzun kemikler, kafatası, vertebra, pelvis ve sternumda görülebilen kistik değişiklikler nadirdir. Semptomatik miyozit olgularında kaslarda güçsüzlük ve hassasiyet görülebilir. Sarkoidozlu hastalarda nadir olarak; derin güçsüzlük, artmış serum kreatinin fosfokinaz (CPK) ve aldolaz düzeyleriyle seyreden polimiyozit tablosu da görülebilir [47].

Ekzokrin bez sarkoidozu; olguların %5'inden azında görülür. Tükürük, parotis ve lakrimal bezlerin granüloamatöz inflamasyonu; bu bezlerde hassasiyet ve genişlemeye neden olabileceği gibi, ağız ve gözlerde kuruluk ile giden *sicca sendromuna* da neden olabilir. Ateş, fasial paralizi, parotit ve üveit ile seyreden

üveoparotit ateş veya Heerfordt sendromu olarak ta bilinen tablo sıklıkla bilateral hiler lenfadenopatiyle birliktelik gösterir ve oldukça iyi prognoza sahiptir [2].

Endokrin sarkoidoz; vakaların %10 -30'unda değişik endokrin tutulumlarla karşılaşmak mümkündür. Hiperkalsemi ve daha sık olarak hiperkalsiüri en sık görülen bulgulardandır. Yapılan çalışmalarla elde edilen kanıtlar; granülomatöz inflamasyon bölgesinde bulunan epiteloid hücreler ve doku makrofajlarının, D vitamini metabolitlerinin aktif 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü arttırarak kalsiyum metabolizmasını etkilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca nörosarkoidoz vakalarında hipotalamo-hipofizer yetmezlik tablosu da gözlenebilmektedir [2].

Renal sarkoidoz; sarkoidoz çok nadir olarak direkt granülomatöz interstisyel nefrit yapabilmektedir. Ancak sarkoidoza bağlı böbrek tutulumu; daha çok anormal kalsiyum metaboizmasına bağlı olarak gelişen nefrokalsinozis ve böbrek taşlarıdır. Nefrokalsinozise bağlı kronik böbrek yetmezliği genellikle asemptomatik hiperkalsemi veya hiperkalsiüriye bağlı gelişmektedir [2, 45, 48].

Genitoüriner sarkoidoz; bu vakalara semptomatik vakaların %1'inde otopsi serilerinin ise %5'inde rastlanılmaktadır. Kadınlarda meme, uterus ve overler daha sık olmak üzere tüm genitoüriner sistem tutulabilmekte ve genellikle asemptomatik seyir göstermektedir. Erkeklerde testiküler kitle malignite ile karışabilmekte, bazı olgular epididimit ve orşit şeklinde bulgu verebilmektedir [2, 50].

Psikososyal bulgular; Hollanda’da yapılan bir çalışmada asemptomatik sarkoidozlu olguların %4’ünde semptomatik vakaların ise %30’unda depresyon saptandığı rapor edilmiştir. ABD’de yapılan benzer bir çalışmada ise sarkoidozlu hastalarda depresyon prevalansı %60 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar ışığında depresyonun kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, kötü sağlık bakım hizmeti ve artmış hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu, ancak ırk faktöründen bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır [2].

Sarkoidoza Eşlik Eden Durumlar

Sarkoidoz ve gebelik; gebelik seyri sırasında kronik sarkoidozun alevlenmesi pek rastlanan bir bulgu değildir. Gebelik sırasında spontan düzelmeler olabileceği gibi alevlenmeler genellikle gebeliği takip eden aylar içinde gözlenir. Bu nedenle doğumdan sonraki ilk altı ay içinde hastaların akciğer grafileriyle takip edilmeleri gereklidir. Düşük veya konjenital anomali riski normal gebeliklerden farklı değildir. Gebelik sırasında gelişebilen spontan düzelmenin nedeni tam olarak bilinmese de muhtemel olarak Th1 immün yanıtın baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [2, 38].

Th1 immünitesinde değişiklikler; Th1 immünitesindeki değişiklikler ve artışlara bağlı olarak; sarkoidoz ile ilişkili birçok farklı klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Bunun en güzel örneği; interferonlar gibi Th1 immün yanıtı destekleyen tedavilere bağlı ortaya çıkan ve nükseden sarkoidoz vakalarıdır.

Otoimmün hastalıklar; sarkoidozun, crohn hastalığı, ülseratif kolit, primer biliyer siroz, skleroderma, sjögren sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün endokrinopatiler gibi immün sistemle ilgili bir çok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar; immün sistem dengesini ve Th1 immün yanıtını bozan bir etyolojinin iki tabloya birden neden olmuş olabileceği üzerinde yoğunlaşmaktadır [2]. Öte yandan kliniğimizde yapılan bir çalışmada sarkoidoz hastalarında atopi ve alerjik hastalık insidansının normal popülasyona göre daha düşük olduğu sonucu çıkarılmıştır [51]. Diğer sistem ve organları tutan ve nadirde olsa sarkoidozla birliktelik gösterebilen hastalıklar Tablo 2.5'te özetlenmiştir[2].

2.5 TANI

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, bu bulguların bir veya daha fazla organda gösterilecek non-kazeifiye epitelioid granülomlarla desteklenmesi ve aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulur [36]. Sarkoidoz ön tanısı olan bir hastada tanısız tetkik ve girişimler yapılırken;

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

Tablo 2.5 Sarkoidoz ile birliktelik gösterebilen nadir organ ve sistem tutulumları

Organ Sistemi	Klinik Bozukluk
Akciğer	Skleroderma
Orofarengeal	Melkersson-Rosenthal sendromu
Deri	Piyoderma gangrenozum Skleroderma Porfiria kutenea tarda Vitilligo
Göz	İdiyopatik granülomatöz orbital inflamasyon
Abdominal	Primer sklerozan kolanjit Primer biliyer siroz Çölyak hastalığı Crohn hastalığı Ülseratif kolit
Nörolojik	Progresif multifokal lökoensefalopati
Eklem/kas-iskelet	Romatoid artrit Lupus eritematozus, Skleroderma Mikst konnektif doku hastalığı
Hematolojik	Sık değişken immün yetmezlik Otoimmün hemolitik anemi Tromboistopeni
Ekzokrin bez	Sjögren sendromu Hashimoto tiroiditi
Renal	Membranoproliferatif glomerülonefrit Amiloidoz
Malignite	Lenfoma Genitoüriner kanserler Myeloproliferatif hastalıklar Tiroid kanseri

Sarkoidoz tanısı *Löfgren sendromu* kliniği ile başvuran hastalarda biyopsi olmadan da konulabilmektedir. Ancak diğer tüm hastalardan, klinik durum göz önünde bulundurularak, tutulan organların en uygun olanından ve mümkün

olduğunca az invaziv işlem yaparak (deri, periferik lenf nodu, lakrimal bez veya konjonktiva gibi..) biyopsi alınmalıdır. Şayet tanı için akciğer dokusu gerekli ise ilk planda bronkoskopik yöntemler denenmelidir. Bronkoskopi yapılarak; bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş mukoza biyopsisi (PB) , transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılabilir. Bronkoskopi yardımıyla çoklu segmentlerden yapılan TBB'nin yaklaşık %85 oranında tanısal değeri olduğu bilinmektedir [33].

Bronkoskopik biyopsinin negatif olduğu ve diğer organlarda aşikar bir tutulumun olmadığı durumlarda, sarkoidoz hastalarında genellikle büyümüş olarak saptanan mediastinal lenf nodlarından yapılacak biyopsi ile tanının doğrulanması gerekebilir. Bu olgularda mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenekleri kullanılabilir [3]. Hastaya yapılacak invaziv girişime karar verilirken, lokalizasyon ve büyüklüğün aydınlatılmasında BT görüntüleri oldukça faydalı olmaktadır. Genel olarak belirgin adenopatisi olan hastalarda mediastinoskopi, minimal adenopatisi olan hastalarda ise VATS tercih edilmektedir. Son yıllarda tanısal değerinin %82'lerde olduğu rapor edilen endoskopik ultrason (EUS) kılavuzluğunda intratorasik lenf nodlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tanısal değeri %84 olduğu rapor edilen endobronşiyal ultrason (EBUS) kılavuzluğunda yapılan TBNA da diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler sayesinde daha invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi gereksiniminin de azaltılması sağlanabilmektedir [52, 53].

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sarkoidoz tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Klinisyenlerden bazıları tek başına BAL'ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken diğer bir kısmı ise kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır. Ancak BAL'ın sarkoidozdaki tanısal değerinin bu iki uç noktanın arasında bir yerde olduğu bilinmektedir [54]. BAL'da CD4/CD8 oranının 3,5-4'ten yüksek olduğunda sensitivite %52-59, spesifite %94-96 olarak bildirilmektedir. Uygun klinik görünüm varlığında, BAL'da CD4/CD8 oranının artmış bulunması tanıyı destekler ve ilave biyopsiye gerek kalmayabilir. Çünkü transbronşiyal akciğer biyopsisinin sarkoidoz ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında spesifitesi %89 civarındadır. Günümüzde bu oranın CD4/CD8 oranının gösterdiği spesifiteden fazla olmadığı bilinmektedir [55, 56].

Sarkoid granülomların kendilerini diğer granülomlardan ayırt ettirecek özgül histolojik bulguları bulunmamaktadır. Dolayısıyla ayırıcı tanıda granümatöz hastalık yapan tüm etkenler düşünülmelidir. Bu nedenle tüberküloz ve mantarlar için özel boyamalar ve kültürlerin yapılması tanı için mutlak gereklidir. Tablo 2.6'da sarkoidoz vakalarında histopatolojik ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken başlıca nedenler listelenmiştir [44].

Sarkoidoz ön tanısıyla izlenen hastalardan biyopsi almak; hastanın rızasının olmaması veya klinik durumun uygun olmaması gibi nedenlerden dolayı her zaman mümkün olmayabilmektedir. Ancak özellikle evre 1 ve 2 hastalarda klinik ve radyolojik tanının güvenilirliğinin (sırasıyla %98,%89) oldukça yüksek olduğu da

akılda tutulmalıdır. Ancak Evre 3'te bu oran %52'ye, evre 0'da ise %23'e kadar düşmektedir [4].

Tablo 2.6 Sarkoidozda histopatolojik ayırıcı tanı

Sarkoidozun histopatolojik ayırıcı tanısı
• Mikobakteriyel hastalıklar (tüberküloz ve atipik mikobakteriler)
• Mantar enfeksiyonları
• Hipersensitivite pnömonisi
• Wegener granülomatozu
• Lenfoma
• Kronik berilyum hastalığı
• İlaç reaksiyonları
• Diğer enfeksiyöz hastalıklar

Sarkoidoz hastaları, özgül olmayan semptomlarla başvurma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle çoğu zaman geç tanı almaktadırlar. Özellikle deri bulguları olmayan hastaların tanı evrelerinin daha ileri olması da bununla açıklanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarının semptomlarının tanı almalarından ortalama 6 ay önce başladığı rapor edilmektedir. Sarkoidoz hastalarının daha erken dönemde tanı alması, hastalığın ön tanımlar arasında düşünülmesi ve buna yönelik tetkiklerin planlanmasıyla mümkün olabilmektedir. Kesin tanımlayıcı tanısal görüntülemeler, sıvı analizleri ve kan testleri olmadan, sarkoidoz tanısı ekartasyon tanısı olmaktan öteye gidememektedir. Günümüzde sarkoidoz ön tanısıyla izleme alınan hastalarda ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler Tablo 2.7'de özetlenmiştir [5, 33, 48].

Tablo 2.7 Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi

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

Organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler:

- ✓ **Kalp;** Holter monitorizasyonu, ekokardiyografi, kardiyak PET, MRG, indüklenabilir aritmiler açısından elektrofizyolojik çalışmalar
- ✓ **Akciğer;** Pulmoner hipertansiyon açısından sağ kalp kataterizasyonu
- ✓ **Santral sinir sistemi;** Gadolinium'lu MRG ve serebrospinal sıvı analizi

TLC, total akciğer kapasitesi; DLCO, karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz

Tanısal anlamda yapılan bu testlerden akciğer grafisi hastalık için prognostik değere sahiptir ve evreleme için kullanılır. İdrar tetkiki interstisyel akciğer hastalığı şüphesinde yapılması gereken standart tetkiktir, özellikle vaskülit ve nefrit bulguları açısından bilgi vermektedir. Elektrokardiyografide saptanacak aritmi veya ileti gecikmeleri ise latent sarkoidoz tanısı için yol gösterici olabilmektedir. Biyokimyasal incelemeler ise sarkoidoz seyrinde izlenebilen hiperkalseminin saptanmasında ve

hepatik, renal veya hematolojik bulgularla, organ tutulumları hakkında ipucu sağlayabilmektedir [10].

Serum ACE düzeyleri sarkoidozlu hastaların %30-80'inde yükselmiş olarak bulunmaktadır. Diğer pulmoner hastalıklarda da %20 oranında yanlış pozitiflikler saptandığı rapor edilmiştir. Başlangıçta granülomlardan, ancak daha sonra makrofajlardan salınmaya başlayan ACE, total granülom yükünün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak ACE düzeyleri aktif hastalığı olan hastalarda normal sınırlarda da bulunabilmektedir. Bu nedenle; diyabetes mellitus (DM), osteoartrit, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, leproz, Gaucher hastalığı, kronik berilyoz, silikoz, Hodgkin lenfoma ve hipertiroide de yüksek saptanabilecek ACE, sarkoidoz için tanısal değildir. Ancak sarkoidoz tanısının belirsiz olduğu durumlarda destekleyici bulgu ve aktivasyon kriteri olarak kullanılabilir [57, 58].

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

Kveim–Siltzbach testi, sarkoidoz tanısında yıllarca kullanılmış ancak günümüzde yapımında insan dokularının kullanılıyor olması ve preparata ulaşımın zorlaşması gibi nedenlerle önemini yitirmiştir. Test, insan sarkoid doku ekstresinin intradermal verilmesinden 4 hafta sonra enjeksiyon yerinde gelişen papülden alınan

biyopsinin incelenmesi esasına dayanmaktadır. Teste ulaşmanın mümkün olduğu durumlarda, özellikle biyopsi yapmanın kolay olmadığı ve 4 haftalık süreç içinde immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duymayan hastalarda tanısal olarak oldukça kullanışlı bir testtir. Lanuzzi ve ark.'nın 50 yıllık ve 10.000 Kveim-Siltzbach testi üzerindeki tecrübeleri dikkate alındığında; testin pozitif prediktif değerinin %50, yanlış pozitiflik oranının ise sıfır civarında olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca aynı grup, test uygulanan hastalarda tek yan etki olarak biyopsiye bağlı gelişen 3-4 mm'lik skarları rapor etmiştir [33].

Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemesinde akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda akciğer BT'sine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve araştırmacıların tecrübelerine göre sarkoidoz tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'unda akciğer BT'si gerektiren durumlara rastlanmaktadır[4]. Bu durumlar şöyle özetlenebilir[36];

1. Atipik klinik seyir ve/veya akciğer grafisi bulguları
2. Klinik olarak sarkoidoz şüphesiyle birlikte normal akciğer grafisi
3. Akciğer komplikasyonlarını (bronşektazi, aspergilloma, amfizem..) düşündüren akciğer grafisi bulguları
4. Enfeksiyon veya malignitenin ekarte edilemediği durumlarda, akciğer BT çekilme endikasyonu vardır [36].

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), pulmoner sarkoidozlu hastalarda parankimal, hiler ve mediastinal yapıların gösterilmesi, parankimal

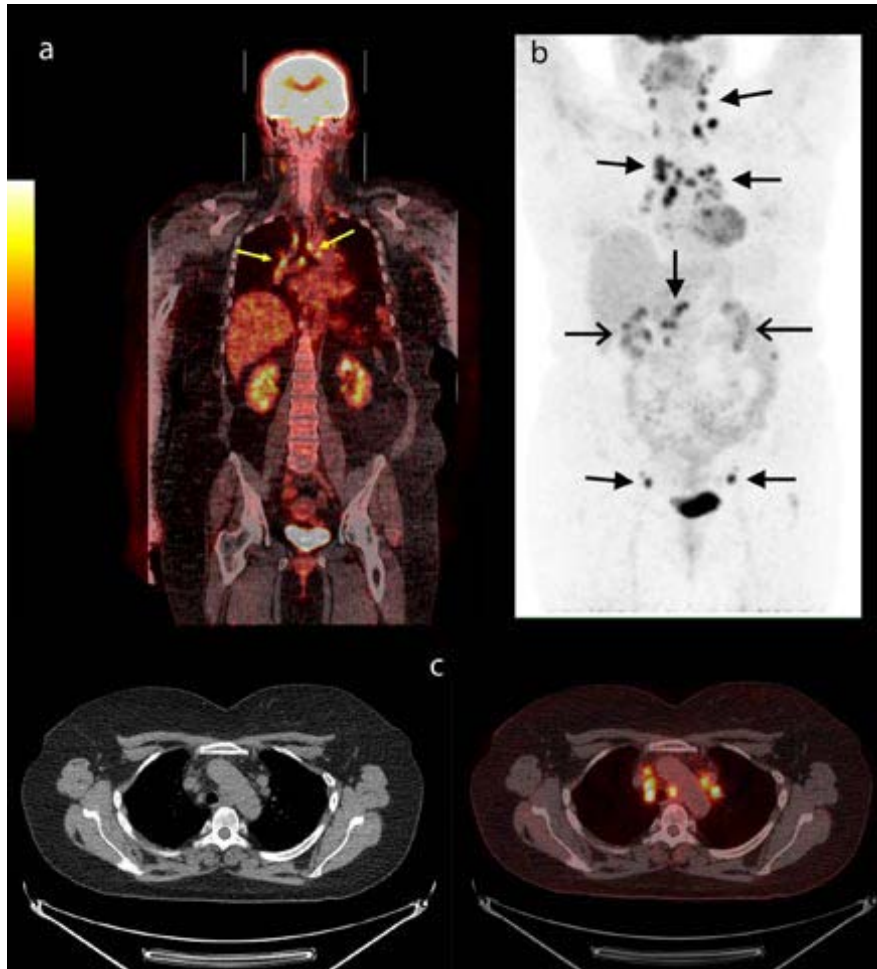
lezyonların detaylandırılması ve inflamasyonun fibrozisten ayrılması noktasında konvansiyonel akciğer grafisine üstünlükler göstermektedir. Sarkoidoz hastalarının BT'lerinde karakteristik olarak; mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati, hava bronkogramı ile birlikte olan nodüler opasiteler, bronkovasküler dallanma boyunca seyreden mikro nodüller, üst ve orta zonları tutma eğilimi, plevral ve subplevral nodüller, septal ve non septal bantlar gibi bulgular gözlenmektedir. Yapısal distorsiyon, hiler retraksiyon, fibröz bantlar, bronşiektazi, kistik radyolüsensi, büller ve genişlemiş pulmoner arterler genellikle ilerlemiş hastalık bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır [3, 58, 59].

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

Sarkoidoz tanısında kullanılabilen diğer bir görüntüleme yöntemi de Galyum sintigrafisidir. Galyum sintigrafisi vücuttaki inflamasyonu belirlemede oldukça faydalı bir yöntemdir. Akciğer hilusunda tutulum ile karakterize *lambda* ve lakrimal bezlerdeki pozitif tutulumu gösteren *panda* bulguları sarkoidoz için karakteristiktir [57].

Yapılan güncel çalışmalar; FDG PET'in sarkoidoz hastalarında organ tutulumlarının taranmasında olduğu kadar, biyopsi için uygun lokalizasyonun belirlenmesinde de kullanılabilecek bir yöntem olduğunu desteklemektedir [60]. Resim 2.2'de FDG PET görüntüsü verilen hastada sarkoidoza ait tutulumlar, hastalığın aktivitesi ve biyopsi alınabilecek bölgeler hakkında fikir sahibi olunabilmektedir [10].

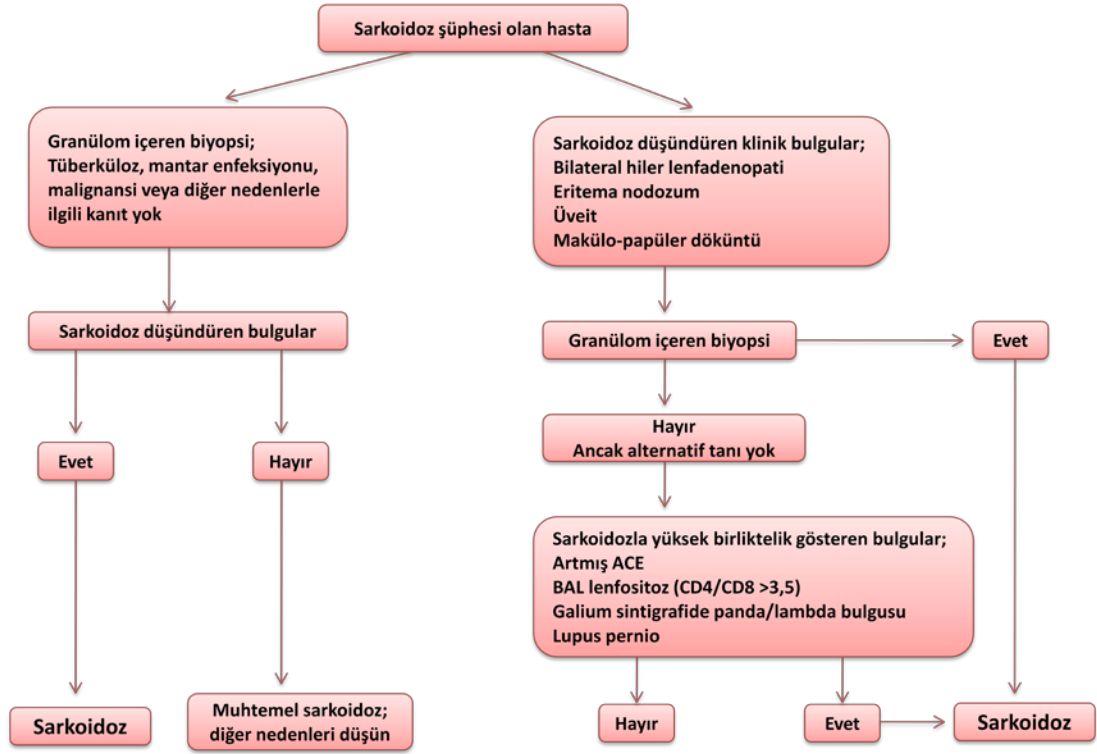
Resim 2.2 Sarkoidozlu bir hastaya ait FDG PET görüntüsü



Resim 2.2-a; Mediastinal lenf nodlarında artmış aktivite, Resim 2.2-b; Tüm vücut görüntülemesinde özellikle boyun, mediasten ve inguinal bölgelerde artmış aktivite ince oklarla, böbrekteki fizyolojik tutulum kalın oklarla gösterilmiştir, Resim 2.2-c; aortik ve paratrakeal lenf nodalındaki artmış aktivite izlenmektedir.

Sarkoidoz şüphesi olan hastalarda izlenmesi önerilen tanısal algoritma Şekil 2.2’de özetlenmiştir.

Şekil 2.2 Sarkoidoz tanısında izlenmesi önerilen algoritma



2.6 TEDAVİ

Tıpkı sarkoidoz etyopatogenezinde olduğu gibi tedavi endikasyonları da sarkoidozun tartışmalı konularındandır. Genel olarak sarkoidoz tedavisi ile ilgili tartışmalarda “ne zaman?” ve “nasıl?” soruları üzerinde durulmaktadır. Hastalığın doğal seyrinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin olmaması ve tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı tedaviye ne zaman başlanacağını belirlemek oldukça zorlaşmaktadır [61].

Sarkoidozlu olguların tedavi kararları genellikle hastalığın akut, kronik veya dirençli olmasına göre farklılıklar göstermektedir [62].

- **Akut hastalık;** aktif inflamasyonun tanı konulduktan sonraki 2-5 yıl içerisinde düzeldiği, rezidüel olarak fibrozisin olabildiği olgulardır.
- **Kronik hastalık;** tanı konulduktan 5 yıl sonra hastalık aktivitesinin devam ettiği olgular için kullanılır.
- **Dirençli hastalık;** yeterli sistemik tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden kronik hastalığı tanımlamak için kullanılır.

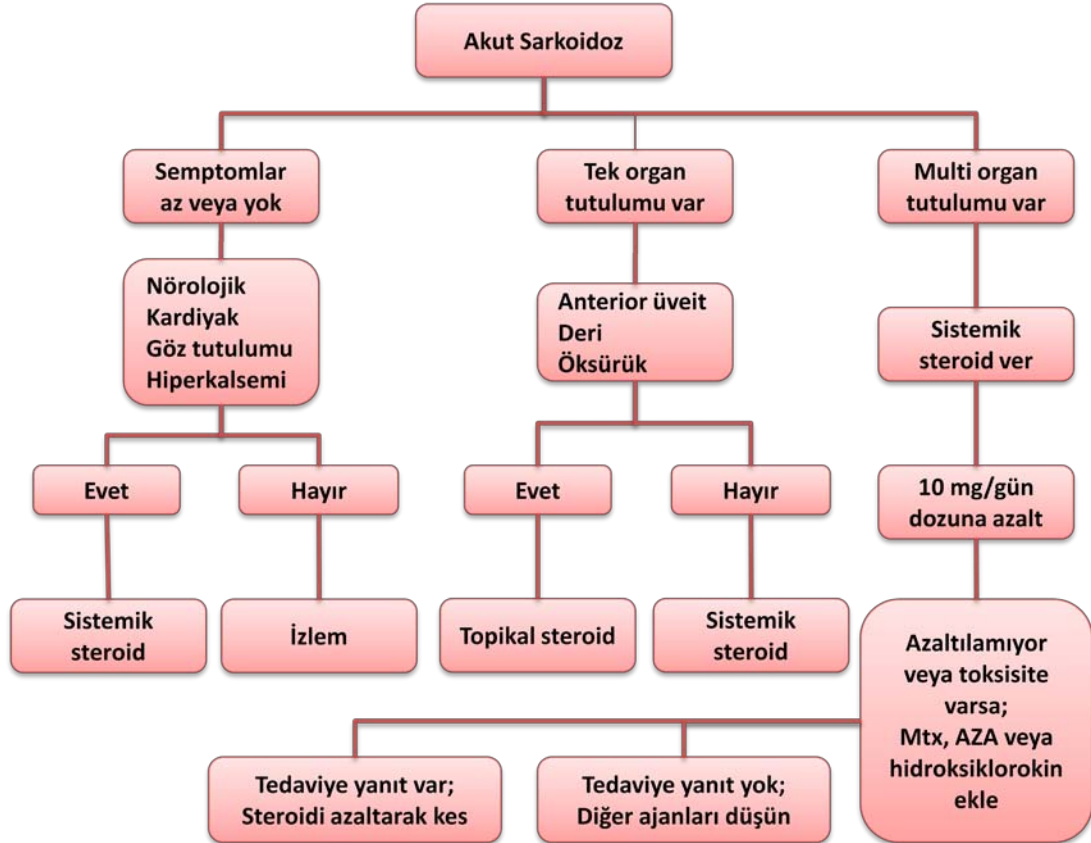
Sarkoidoz hastalarında tedavi planı genellikle semptom bazlı olarak yapılmaktadır. Sarkoidozda potansiyel olarak tehlikeli olabilecek; nörosarkoidoz, kardiak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır [44]. Genel olarak diğer bir endikasyonda hastalığın progresyon gösterdiği durumlardır. Bunların dışında, hastalığın yüksek spontan remisyon oranları ve tedavinin yan etkilerinden dolayı, asemptomatik veya hafif seyirli vakaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca genel yaklaşım olarak lokal tedavi şansı olan klinik durumlarda mutlaka öncelikle lokal steroidler denenmelidir [3]. Semptomatik tedavide parasetamol veya nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar kullanılmalıdır.

Akciğer sarkoidozunda tedavi relatif bir endikasyondur. Bu nedenle asemptomatik ve hafif seyirli vakalar (evre 1, 2 ve 3) tedavi edilmemelidir. Evre 1 hastalıkta belirgin ekstrapulmoner organ tutulumu olmadan tedavi gereksinimi çok

nadirdir. Semptomatik evre 2 ve 3 hastalarda klinik şartlar uygunsa 6-12 aylık izlemden sonra tedavi açısından değerlendirilmelidir. Öte yandan izlem sırasında veya başlangıçta ciddi semptomların, SFT bozukluğunun, diffüz infiltrasyon ve alveolit düşündüren bulguların varlığında beklenmeden tedavi başlanmalıdır [3, 44, 45].

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ay içinde görülse de 2-5 yıla kadar da görülebilmektedir. Bu nedenle akut hastalık durumlarında tedavi başlama kararı açısından daha konservatif davranmak gerekmektedir. Akut sarkoidozlu hasta tedavisinde izlenilmesi önerilen algoritma Şekil 2.3'te verilmiştir.

Şekil 2.3 Akut sarkoidozda tedavi algoritması



.Bu algoritmaya göre nörosarkoidoz veya kalp tutulumu gibi ciddi tek organ tutulumları multiorgan tutulum olarak kabul edilerek tedavi verilmelidir [62, 63].

Kronik olgularda genellikle ilerleyici ve tedavi gerektiren hastalık söz konusudur. Bu nedenle hastalığın 2 yıldan daha uzun sürdüğü ve son 3 ay içinde solunum fonksiyonlarında progresif kayıp saptanan hastalar tedaviye alınmalıdır [62]. Son 3 aylık izlemde; FVC’de bazal değere göre % 10’dan fazla azalma, DLCO’da % 20’den fazla düşme, alveoloarteriyel O₂ gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO₂>80 mmHg ise PaO₂ değerinde 15 mmHg, PaO₂ 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO₂<55 mmHg ise 5 mmHg düşme saptanması solunum fonksiyonlarındaki kaybın objektif kriterleri olarak kullanılabilir. Kronik sarkoidoz hastalarında izlenmesi önerilen tedavi algoritması Şekil 2.4’te verilmiştir [62].

Evre 4 olgular steroid ve immünsüpresif tedaviye genellikle yanıt vermezler. Bu grup hastalara genel tedavi yaklaşımını destekleyici olmakla birlikte, fonksiyonel düzelmenin olup olmayacağının gözlenmesi açısından bir süre tedavi verilebilmektedir [46].

Ekstrapulmoner sarkoidoz için belirlenen mutlak tedavi endikasyonları dışında; eşlik eden ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular; fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu; hipersplenizm; üst solunum sistemi tutulumu; görünümü bozan cilt lezyonu veya lenfadenopati varlığı;

miyopati; ağız yada göz kuruluğu ile seyreden parotis yada lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünülmelidir [46].

Şekil 2.4 Kronik sarkoidozda tedavi algoritması



Kortikosteroidler

Güncel olarak sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaç sistemik KS'lerdir. 50 yılı aşkın süredir kullanımda olmalarına rağmen; KS'lerin kullanım endikasyonları, uygun dozu, kullanım süresi ve hastalığın doğal seyri ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. KS tedavisi, ciddi ve progresif (pulmoner veya

ekstrapulmoner) sarkoidoz vakalarında yarattığı dramatik etki ve rezolüsyon nedeniyle halen tedavinin esas elemanıdır [61].

Uygun dozun tespiti açısından yapılan randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda kullanılan KS dozunun 20 ila 60 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir [64]. Bu konuda yayınlanan iki önemli kılavuz ATS/ERS/WASOG (American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease) ve BTS (British Thoracic Society) kılavuzlarıdır. ATS/ERS/WASOG önerilerine göre sarkoidoz hastalarında başlangıç KS dozu 20-40 mg/gün olarak önerilerken, BTS kılavuzunda biraz daha yüksek doz olarak 0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir [36, 58, 65]. Nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum durumlarında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilmektedir.

Hastalarda steroid dozunun azaltılma hızıyla ilgili genel yaklaşım dozun hastalığın seyrine ve gözlenen yan etkilere göre ayarlanması şeklindedir. KS tedavisine cevap genellikle tedaviye başladıktan sonraki 4-8 hafta içinde alınmaktadır. ATS/ERS/WASOG önerilerinde tedaviye yanıtın 1-3. aylar içinde değerlendirilmesi, tedaviye yanıt alınan hastalarda KS dozunun günden günde azaltılarak 5-10 mg/gün'e kadar düşülmesi ve sonrasında tedaviye en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. BTS kılavuzunda ise değerlendirmenin tedavinin 1. ayında yapılması, hastalığın stabil olduğu ilaç dozunda tedaviye 6-24 ay idame olarak devam edilmesi önerilmektedir [64].

İlk değerlendirme sırasında tedaviye yanıt vermediği görölen vakalarda; uyumsuzluk, inflamasyon olmadan fibrotik hastalık, hastalığa ikincil gelişen komplikasyon (pulmoner hipertansiyon, hidrocefali, katarak..vb.), tedaviye ikincil komplikasyon veya steroid direnci düşünölmeli ve hasta bu açılardan tekrar değerlendirilmelidir.

Steroid yan etkileri

Yapılan birçok çalışma, steroidlerin kilo alımı, ciltte incelme, uyku bozuklukları, osteoporoz ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi yan etkilerinin düşük dozlarda dahi hiç de nadir olmadığını göstermektedir [66]. Ayrıca bu çalışmalarda yan etkilerin steroidin kullanım dozu ve süresiyle ilgili olduğu, özellikle uzun süreli kullanımlarda enfeksiyon ve steroid ilişkili diyabet için de anlamlı bir risk faktörü olduğu da görölmüştür [64].

Hali hazırda sarkoidoz hastalarında steroid kullanımına bağlı yan etkilerin izlemi ile ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır. *The American College of Rheumatology* günlük 5 mg veya 3 ay süre ile steroid kullanan hastalarda gözlenebilecek kemik kaybı ve kırıklarının önlenmesine yönelik olarak çalışmalar yaparak, kalsiyum (1500 mg/gün), D vitamini (800 IU/gün) ve haftalık bifosfonat tedavilerinin kullanımını önermiştir [67].

İnhale Kortikosteroidler

Sarkoidozlu hastalarda inhale kortikosteroid (İKS) kullanımı ile ilgili olarak literatür verileri gözden geçirildiğinde, İKS'lerin hastalık üzerine etkisinin oral steroidlere göre düşük kaldığı görülmektedir. İKS'lerin esas etki yerinin parankimden ziyade havayolu olması bu sonucun tahmin edilebilir bir nedenidir. Bu nedenlerden dolayı İKS'lerin sarkoidoz hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir [68]. Ancak İKS'lerin idame tedavide veya steroid koruyucu ajan olarak kullanılabilir. Ayrıca endobronşiyal sarkoidozlu ve inatçı öksürüğün ön planda olduğu hastalarda tedavi edici değere sahiptir.

Alternatif tedaviler

Genel olarak sarkoidoz hastalarının izleminde, prednizon/prednizolon ile kontrol altına alınamayan, doz azaltılırken relaps gözlenen ve ciddi toksisite gelişimi izlenen durumlarda steroid-koruyucu alternatif ilaçların kullanımı gündeme gelmektedir. Akut veya kronik hastalık izleminde, 10 mg ve altı dozlarda stabilite sağlanabildiğinde, bu dozlarda beklenen yan etkilerin kabul edilebilir boyutta olması nedeniyle tedaviye steroid ile devam edilmesi önerilmektedir [61]. Günümüzde steroidlerin yan etkilerinden korunmak amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda steroidlere alternatif birçok yeni immünsüpresif ilaç tanımlanmıştır. Alternatif ilaç sayısının artması, klinisyenlere tedavilerini hastaya özgü olarak şekillendirme imkanını da tanımıştır. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildiği gibi steroidlerle kombine olarak ta kullanılabilmektedir.

Alternatif olarak kullanılabilecek ilaçlar çok geniş bir spektruma sahiptir. Bunlar; metotreksat, azatioprin, hidroklorokin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin A ve kloroambusil veya daha çok TNF α üzerinden etki gösteren pentoksifilin, talidomid, infliksimab ve etanersept gibi ilaçlardır. Literatürde bu ilaçlar ile ilgili çalışmalar küçük vaka serilerinden öteye gitmemektedir. Sıklıkla kullanılan ajanlar aşağıda özetlenmiştir [64].

-Metotreksat

Metotreksat (Mtx); dihidrofolat redüktaz ve trans metilasyon reaksiyonlarını inhibe eden bir folik asit analogudur. Romatoid artrit hastalarında uzun yıllardır, steroid koruyucu ajan olarak kullanılan ilaç, son yıllarda sarkoidoz tedavisinde ikinci seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Baughman ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, 24 sarkoidoz hastasına prednizolon tedavisine ek olarak 6 ay boyunca haftalık 10 mg Mtx verilmiş, plasebo alan grupla karşılaştırıldığında, Mtx grubunun ikinci altı ayda steroid ihtiyacının plaseboya göre anlamlı oranda azaldığı gözlenmiştir [69]. Öte yandan Mtx tedavisi sonrası nökslerin arttığını destekleyen çalışmalar da rapor edilmiştir [45]. Kullanımı sırasında ilacın teratojen olduğu, kemik iliğini baskılayabileceği ve hepatotoksitesi akılda tutulmalı ve bu açıdan izlenmelidir.

-Azatioprin

Azatioprin (AZA); pürin sentez inhibitörüdür. Geniş kullanım alanına rağmen sarkoidozlu hastalarda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Çalışmalarda sarkoidozdaki etkinliğiyle ilgili veriler çeşitlilik göstermektedir. Ancak genel olarak steroide yanıtız vakalarda steroidlerle kombine edildiğinde başarılı sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir. En ciddi yan etkisi özellikle toplumun %11'inde olduğu bilinen tiyopürin metil transferaz enziminin eksikliğinde ortaya çıkan nötropenidir. Ayrıca Mtx'dan daha seyrek olarak hepatotoksisite de yapabilir [61].

-Siklofosamid

Siklofosamid; alkilleyici bir ajandır. Vaka serileri siklofosamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjktival sarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu ve steroid koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir [61]. En korkulan yan etkisi tedavi kesiminden yıllar sonra bile ortaya çıkabileceği bilinen mesane kanseri ve hematolojik malignansilerdir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir [70].

-Siklosporin A

Siklosporin A; T hücre baskılayıcı ajanlardandır. T hücre ile ilişkili mekanizmaları etkilediği için sarkoidoza bağlı granümatöz inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle iki retrosektif çalışmada nörosarkoidoz vakalarındaki etkinliği gösterilmiştir. Pulmoner sarkoidoz vakalarında kullanımı önerilmemektedir [64].

-Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF); tıpkı AZA gibi antiproliferatif ve immünsüpresan bir ajandır, ancak aktif metaboliti olan mikofenolik asit AZA'ya göre daha selektif etki göstermektedir. MMF'in lenfositlerdeki pürin sentezini inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Tipik olarak günde 500-3000 mg arasında iki dozda kullanılabilir. Yan etkiler genellikle doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. MMF'in steroid koruyucu ajan olarak ve ekstrapulmoner sarkoidoz vakalarında başarılı olduğu gösterilmiş olsa da, akciğer tutulumunda kullanımı ile ilgili olarak kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir [61, 64].

-Pentoksifilin

Pentoksifilin; pürin türevi bir vazodilatördür. Pulmoner ve kutanöz sarkoidoz vakalarında TNF α inhibisyonu etkisinden faydalanılmaktadır. Sarkoidozlu hastaların alveolar makrofajlarından salınan TNF inhibisyonunda steroidler kadar etkilidir. Daha önce tedavi almamış 18 sarkoidoz hastası üzerinde yapılan çalışmada, pentoksifilin 11 hastada düzelme sağladığı gösterilmiş, 7 hastanın stabil kaldığı, hiçbir hastada kötüleşme olmadığı rapor edilmiştir [71]. Kliniğimizde 2000 yılında Türkteş ve ark. yaptığı çalışmada; metilprednizolon ile pentoksifilin kombine olarak verildiği 4 sarkoidoz hastasından 3'ünde tedavinin 6. ayında anlamlı klinik ve radyolojik düzelme saptandığı, ACE düzeylerinde düşüş ve DLCO değerlerinde artış olduğu rapor edilmiştir [72]. Genel anlamda steroidde büyük bir üstünlüğü

olmamakla beraber hafif ve orta şiddette vakalarda steroid koruyucu olarak kullanımları mantıklı görünmektedir.

-TNF α inhibitörleri

***Infliximab;** TNF α 'ya karşı monoklonal antikordur. Özellikle, tedaviye refrakter sarkoidoz vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir [73]. 138 hasta ile yapılan geniş çift kör randomize bir çalışmada infliximab ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmış, hastaların FVC ölçümlerinde anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Öte yandan 6 metre yürüme testi ve dispne skorlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir [74]. Diğer vaka serilerinin sonuçları da infliximab'ın nörolojik, oküler, kutanöz ve kemik sarkoidozunda etkili olduğunu göstermektedir [61, 73].

***Etanersept;** diğer TNF α antagonistlerinden farklı olarak, TNF'i bağlayarak ve endojen reseptörleri ile yarışarak etki gösteren solubl reseptörlerdir. Sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilgili olarak küçük vaka serilerinde olumlu sonuçlar rapor edilmiştir . Ancak ilginç olarak başka nedenlerle etanersept kullanan hastalarda sarkoidoz gibi granülomatöz inflamatuvar lezyonların gelişimi rapor edilmektedir [75]. Bu nedenle seçilmiş vakalar dışında, sarkoidoz hastalarında kullanımı etkili bir seçim gibi görünmemektedir.

TNF α inhibitörlerinin tüberküloz ve fungal etkenlerle oluşan fırsatçı enfeksiyonlar açısından ciddi risk oluşturduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle tedavi öncesi hastaların tüberküloz açısından taramaları çok önemlidir. Latent tüberküloz

vakaları tedavi açısından relatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Bu vakalarda görülen reaktivasyon, atipik veya dissemine seyir göstermekte ve tanının gecikmesine bağlı mortalite artışına neden olmaktadır [61, 76].

EN, poliartrit, akut üveit, foliküler konjonktivit gibi sarkoidozun akut eksudatif formlarında **nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların** (NSAİİ) oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bir antifungal olan **ketakonazol**; 1,25(OH)₂D sentezi üzerine gösterdiği inhibitör etkisi sayesinde hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilen bir ajandır [42].

Antimalaryal ilaçlardan olan **klorokin ve hidroksiklorokin**, özellikle deri lezyonlarının ön planda olduğu hastalarda kullanılabilmektedir. Ayrıca klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)₂D üretimini inhibe ederek, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tedavisinde de etkili olduğu bilinmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkan nörosarkoidozlu olgularda alternatif tedavi olarak ta kullanılabilmektedir. En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir [42].

Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar, kullanım dozları ve sık görülen toksik etkileri Tablo 2.8’de özetlenmiştir [61].

Tablo 2.8 Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar

İlaç	Doz	Yan etki ve Toksisite
Kortikosteroidler		
Başlangıç	20-40mg/gün	DM, osteoporoz, hipertansiyon(HT)
İdame	5-10mg/gün veya gūnaşırı	insomnia, artmış enfeksiyon riski,
Klorokin	250-500mg/gün	Retinopati, miyopati
Hidroksiklorokin	200-400mg/gün	Retinopati, miyopati
Metotreksat	10-20mg-haftada bir	Lökopeni, KCFT yüksekliği, pnömonitis
Azatioprin	50-200mg/gün	Lökopeni, KCFT yüksekliği, malignite
Siklofosfamid	500mg-2gr IV (2-4 hf.da bir)	Lökopeni, hemorajik sistit, malignensi
Mikofenolat	500-3000mg/gün	Lökopeni ve enfeksiyonlar
Pentoksifilin	Günde 3 kez 400 mg	Bulantı
İnfliximab	3-5mg/kg IV (4-8 hf.da bir)	Enfeksiyon, lenfoma, kardiyomiyopati

Transplantasyon

Transplantasyon tedaviye dirençli, progresif vakalarda denenebilecek diğer bir tedavi yöntemidir. Uluslararası organ nakil oranları dikkate alındığında tüm akciğer transplantasyon vakalarının %3'ünün, kalp transplanstasyon vakalarının ise %1'den azının sarkoidoz hastalarına yapıldığı görölmektedir. Ayrıca sarkoidoza bağlı akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık yaşam sürelerinin diğer nedenlerle transplantasyon yapılanlarla benzer olduğu görölmüştür [33]. “United Network for Organ Sharing on Orthotopic Heart Transplantation” verilerine göre 1987 ile 2005 yılları arasında transplantasyon yapılan 65 hastanın, kısa ve orta dönem surveylerinin diğer transplantasyon gruplarının çoğuna oranla daha iyi olduğu rapor edilmiştir [77]. Akciğer allograftında sarkoidozun

tekrarlayabileceği, ancak bu durumun survey veya komplikasyon riskini arttırmadığı sonucuna da varılmıştır.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Sarkoidoz hastalarının klinik izleminde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Potansiyel olarak sarkoidoz hastalığının aktivitesini yansıtacak bir marker bulabilmek amacıyla serumda (ACE, lizozim, neopterin, soluble IL-2 reseptörü, interelüler adhezyon molekülü-1, IFN- γ) veya BAL sıvısında (lenfositöz, CD4/CD8 oranı, TNF- α , kollejenaz, prokollajen III, vitronektin, fibronektin, hyaluronan) olmak üzere bir çok çalışmalar yapılmıştır. Ancak serum ACE düzeyi dışındakilerin hiçbirisi rutin kullanım için önerilmemiştir. Serum ACE düzeylerinin herhangi bir prognostik önemi yokken, KS tedavisinden birkaç hafta sonra düzeylerinin azalmaya başlaması özellikle tedavinin izleminde kullanımını da uygun hale getirmiştir [4]. Klinik hasta takibinde sıklıkla kullanılan aktivite belirteçleri Tablo 2.9’da listelenmiştir [36].

Günümüzde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en iyi ve sık kullanılan yöntem klinik aktivitenin değerlendirilmesidir. Klinik aktivite değerlendirmesi; tedavi altında veya tedavisiz olarak sarkoidoz tanısı ile izlenmekte olan hastaların, tanı anındaki klinik bulgularına göre semptomlarının persiste etmesi, kötüleşmesi ve cilt lezyonlarının varlığı gibi durumlarda, SFT ve akciğer grafisindeki değişikliklerle birlikte semptom bazlı olarak yapılan değerlendirme olarak tanımlanabilmektedir [4].

Tablo 2.9 Sarkoidozda aktivite belirteçleri

Klinik	Laboratuvar	Görüntüleme
• Ateş • Üveit • Eritema nodozum • Lupus pernio • Değişen skarlar • Poliartralji • Splenomegali • Lenfadenopati • Tükürük veya gözyaşı bezlerinde büyüme • Miyokardiyal hst. • Fasial paralizi veya diğer nörolojik bulgular • Progresif solunum semptomları	• Serum ACE • Hiperkalsemi • Akciğer fonksiyonlarında bozulma • BAL incelemesi; • Lenfositik alveolit • Yüksek CD4/CD8 oranı • Anormal EKG, EKO veya Talium sintigrafisi • Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma	• Akciğer grafisi ve tomografisinde progresif değişiklikler • YRBT’de buzlu cam görünümü • Patolojik Galyum sintigrafisi • Göz floresan anjiografisinde patoloji • Patolojik beyin MRG veya BT • Kemik kistleri

2.7 DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere sarkoidoz hastalığının klinik seyri oldukça farklılıklar göstermektedir. Ancak hastalığın en önemli özelliği etnik ve coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte; spontan remisyon oranlarının %60-70’lerde seyrederken, kronik seyrin hastaların sadece %10-30’unda gözlenmesidir[4]. Prognoz, özellikle Löfgren sendromu gibi akut başlangıçlı hastalıkta oldukça iyidir.

Ciddi ekstrapulmoner organ tutulumları hastalık başlangıcında %4-7 oranında görülürken, hastalık süresi uzayıp kronikleştikçe bu oranların arttığı görülmektedir.

Sarkoidoz genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu hastalıklar grubunda değerlendirilir. Sıklıkla solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere sarkoidoza bağlı ölüm oranları %1-5 arasında değişmektedir. Japonya’da sarkoidoz tanısı almış ve otopsi yapılmış 320 hastanın ölüm nedenlerini değerlendiren çalışmanın verileri Tablo 2.10’da verilmiştir [78].

Tablo 2.10 Sarkoidoz otopsilerinde saptanan ölüm nedenleri

Ölüm nedeni	Vaka sayısı	%
Sarkoidoza bağlı ölüm	194	60.6
Kardiyak sarkoidoza bağlı	150	77.3
Pulmoner sarkoidoza bağlı	32	16.5
Nörosarkoidoza bağlı	12	3.8
Sarkoidoz dışı nedenlerle ölüm	123	38.4
Bilinmeyen	3	1.0
Toplam	320	100.0

Geniş serilerle yapılan çalışmalar, tüm sarkoidoz hastalarının %30-50’sinin hastalık seyrinin herhangi bir döneminde KS tedavisine gereksinim duyduğunu göstermiştir. Sarkoidozlu hastaların, hastalıklarının kronik ve progresif seyir göstermesiyle ilişkili olarak kötü prognostik faktörler Tablo 2.11’de verilmiştir [4, 45, 79].

Tablo 2.11 Sarkoidoz seyrinde kötü prognostik faktörler

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

Bir çok çalışma, akciğer radyografisinin sarkoidoz hastalarında prognozu belirlemede kullanışlı olduğunu göstermektedir. Diğer bir açıdan bakıldığında ise günümüzde halen sarkoidoz hastalarında, prognozu belirlemede akciğer grafisine üstünlük gösterecek, serum ve BAL örneğinden çalışılabilecek biyokimyasal bir belirteç keşfedilememiştir. Yapılan metaanaliz çalışmaları sonucunda radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları Tablo 2.12’de verilmiştir [4].

Tablo 2.12 Sarkoidozda radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları

Radyolojik evre	Spontan remisyon oranları
Evre I	% 55-90
Evre II	% 40-70
Evre III	% 10-30
Evre IV	% 0-5

Spontan remisyon gösteren hastalarda geç relaps ise %2-8 oranında rapor edilmiştir. İlk 24 ay içinde remisyon göstermeyen hastaların kronik veya persistan seyir gösterme eğiliminde oldukları da gösterilmiştir [4].

2.8 İZLEM

Sarkoidoz hastalarının klinik takibinde; fizik muayene, akciğer grafisi, seri SFT değerlendirmeleri ve organ tutulumu olan vakalarda organ spesifik tetkikleri mutlaka yapmalıdır. Evre 1 hastalar için 6 ayda bir yapılan takipler yeterli iken diğer evrelerdeki hastaların daha sık takip edilmesi (3-6 ayda bir) önerilmektedir. KS tedavisi sonrası remisyona giren hastaların izlemlerinin; %17-74 arasında değişebilen yüksek relaps oranları nedeniyle çok daha sıkı tutulması gerekliliği önerilmektedir. Güncel bir çalışma verilerinde prednizolon kesildikten sonraki 3 yıl içinde, asemptomatik olan vakaların hiçbirinde relaps saptanmadığı rapor edilmiştir [80]. Bu nedenle sarkoidoz hastaları tedavileri kesildikten sonraki 3 yıl mutlaka izlenmelidir. Şayet yeni veya kötüleşen semptom veya ekstrapulmoner organ tutulumu yoksa tedavi kesiminden 3 yıl sonra izlem gerekli değildir. Öte yandan persistan ancak stabil hastalığı olanların takip sürelerinin daha uzun, hatta ömür boyu olması gerektiği önerilmektedir [4].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 1994-2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi yapıldı. Hasta bilgilerine; kliniğimizde oluşturulan “*İntertisyel Akciğer Hastalıkları Dosya Arşivi*” ve kliniğimizde hasta takibi için kullanılan “*Sarkoidozlu Hasta İzlem Kartları*” aracılığıyla ulaşıldı. Toplam 120 hastanın isim bilgilerine ulaşıldı, ancak bunlardan 20 hastaya ait kayıtlı veriler çalışmamız için yeterli olmadığından çalışma dışı bırakıldı. Böylece geriye kalan 100 hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’u tarafından 13.04.2011 tarihinde değerlendirilmiş olup, yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına karar verildi (karar no: 88).

Hastalara ait demografik veriler, başvuru semptomları, tanı yöntemleri, akciğer grafisi ve YRBT’ye göre evreleri, eşlik eden hastalık ve aile hikayeleri, sigara kullanma öyküleri, ekstrapulmoner tutulumları, tanı anındaki ve izlemdeki son laboratuvar verileri (ACE, sedimentasyon, kan ve idrar kalsiyum düzeyleri, SFT bulguları), tanı anındaki tüberkülin deri testi (PPD) değerleri, radyolojik bulguları çalışma için önceden dizayn edilmiş olan forma (Form 1 ve 2) kaydedildi. Aynı forma hastaların tedavileri, kullanılan ilaçlar ve süreleri, tedaviden fayda görüp görmedikleri, relaps ve remisyon durumları ve hastalığın son haliyle ilgili verileri detaylandırılarak kaydedildi.

SARKOİDOZLU HASTA VERİ FORMU

Hasta adı-soyadı:

Sarkoidoz kart no:

Dosya no:

Yaşı:

Mesleği:

Cinsiyeti:

Doğum yeri:

Başlangıç semptomu:

Diğer semptomlar:

Sigara:

Tanı tarihi ve izlem süresi:

Tanı yöntemi:

Evresi:

Aile öyküsü:

Eşlik eden hastalık:

Ekstrapulmoner tutulum:

Başlangıç ACE düzeyi

Kan Ca düzeyi:

24 saatlik idrarda Ca:

Sedimentasyon:	PPD:..... mm	
SFT: Oran:	DLCO:	
FEV1:	DLCO Adj:	
FVC:	DLCO/VA:	DLCO/VA Adj
Başlangıç Toraks BT bulguları:		
PAAG:		
En son Toraks BT bulguları:		
PAAG:		
Tedavi ve süresi:		
Tedaviyi bıraktıysa veya kesildiyse nedenleri:		
Tedaviye yanıt: ☐ Var ☐ Yok		
Tedavi sonrası evresi:		
Spontan remisyon var mı: ☐ Var ☐ Yok		
Relaps var mı: ☐ Var ☐ Yok		
Kaçınıcı relaps:		
Relaps nedenleri:		
Relaps sonrası tedavi: ☐ Var ☐ Yok		
Verilen tedavi:		
Hastalığa veya tedaviye bağlı komplikasyonlar:		
Hastanın son durumu: ☐ Stabil ☐ Aktif hastalık ☐ Exitus		
II		

Form 2. Sarkoidozlu Hasta Veri Formu Sayfa 2

Tanı

Sarkoidoz tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile histolojik olarak tipik kazeifikasyon göstermeyen epitolooid hücreli granülomların gösterilmesi ve granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu [36].

Demografik veriler

Hastaların dosya bilgilerinden cinsiyetleri, tanı konduğu sıradaki yaşları, meslekleri, doğum yerleri, ailede sarkoidoz öyküsü, eşlik eden hastalıkların olup olmadığı ve sigara kullanma öyküleri öğrenildi. Sigara kullanımı; aktif içici, hiç içmemiş ve içip bırakmış olarak gruplandırıldı.

Evreleme

Hastaların tanı anında ve izlem sonundaki evrelendirilmesi akciğer grafilerine ve tomografi çekilmiş olanlarda akciğer tomografi bulgularına göre 0, 1, 2, 3, 4 olmak üzere ayrı ayrı evrelendirildi.

Evre 0: Normal

Evre 1: Bilateral hiler adenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte pulmoner infiltrasyon

Evre 3: Yalnızca pulmoner infiltrasyon

Evre 4: Fibrozis

Ekstrapulmoner tutulum

Hastaların pulmoner ve ekstrapulmoner organ tutulumları Tablo 3.1’de özetlenen kesin ve olası tanı kriterleri göz önüne alınarak kaydedildi [57].

Biyokimyasal incelemeler

ACE düzeyi; kinetik metod ile ölçüldü, 8-52U/L arası değerler normal olarak kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); bir tüpe konulan eritrositlerin birim zamanda çökme hızları ölçülerek bulundu, kadınlarda 20mm/saat, erkeklerde 15 mm/saat üzeri yüksek olarak değerlendirildi

Kan kalsiyum düzeyi; hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 10.6 mg/dl ve üzeri yüksek olarak kabul edildi.

24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 300 mg/lt’nin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Tüberkülin deri testi (PPD)

Beş tüberkülin ünitesi PPD tüberkülin solüsyonu (0,5ml), 27 numaralı iğne ile ön kolun ön yüzüne intradermal olarak yapıldı. PPD yapıldıktan sonra 72. saatte endürasyon ölçüldü. Endürasyon çapı 0-4 mm arasında olanlar negatif olarak kabul edildi.

Tablo 3.1 Sarkoidozda pulmoner ve ekstrapulmoner tutulum tanı kriterleri

Organ	Kesin tanı	Olası tanı
Akciğer	Akciğer grafisinde aşağıdakilerden biri; -Bilateral hilar adenopati, -Diffüz infiltratlar, -Üst lob fibrozisi SFT'de restriksiyon,Biopsi (+)'liği	BAL'da lenfositik alveolit Pulmoner infiltratlar Sadece DLCO düşüklüğü
Nörolojik	MR'da Meninks veya beyin tutulumu BOS'da artmış lenfosit ve/veya protein Diabetes insipitus, Bell palsy Kraniyal sinir disfonksiyonu Biyopsi (+)'liği	MR'da diğer patolojiler Açıklanamayan nöropati Pozitif EMG (elektromyelografi)
Toraks dışı lenf nodu	Biyopsi (+)	Vücudun üst kısmında yeni ortaya çıkan palpabl l. nodu BT'de görülen > 2 cm l. nodu
Böbrek	Tedaviye cevap veren böbrek yetmezliği Biyopsi (+)'liği	DM ve/veya HT'lu hastada steroide cevap veren böbrek yetmezliği
Kalp	Tedaviye cevap veren kardiyomiyopati EKG'de IVCD veya nodal blok Kalbin (+) Galyum Sint. Biyopsi (+)'liği	Ventriküler aritmi veya kardiyomiyopati Pozitif MR Talyum sint
Deri	Lupus pernio, Anüler lezyon, EN Biyopsi (+)'liği	Makülopapüler lezyon Yeni nodüller
Göz	Lakrimal bezde şişlik Üveit, Optik nörit Biyopsi (+)'liği	Körlük
Karaciğer	KCFT'de normalden 3 kat artış Biyopsi (+)'liği	Uyumlu ultasonografi (USG) veya BT ALP'de yükseklik
Kemik ilgi	Kemik iliğinde granülomlar Açıklanamayan anemi, Lökopeni, Trombositopeni	
Dalak	Biyopsi (+)'liği	Fizik muayene, USG veya BT ile büyüklük saptanması
Kemik/Eklem	Kemik biyopsisinde granülomlar El veya ayak falankslarında kistik değişiklikler	Parmaklarda asimetrik, ağrılı çomaklaşma
Kulak/Burun/Boğaz	Biyopsi (+)'liği	Granümatöz tutulumla uyumlu olabilecek açıklanamayan boğuk ses
Parotis/Tükrük bezi	Biyopsi (+)'liği Kabakulak harici simetrik parotitis Pozitif galyum sint. (panda bulgusu)	
Kas	Biyopsi (+)'liği Tedaviyle düşen CPK/aldolaz yüksekliği	Artmış CPK/aldolaz
Hiperkalsemi/Hiper kalsiüri/Nefrolitiazis	Başka nedenle açıklanamayan serum kalsiyum yüksekliği	Artmış idrar kalsiyumu Kalsiyum taşları

Solunum fonksiyon testi

SFT, oturur pozisyonda SensorMedics Vmax 20 spirometrisi (SensorMedics Corp., Yorba Linda, CA) kullanılarak elde olundu. FEV1, FVC, FEV1/FVC ve DLCO için hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi kaydedildi. DLCO için ayrıca hastanın hemoglobin ile düzeltilmiş değerleri alındı.

Hastaların SFT'inde;

- ❖ FEV1/FVC < % 70, VC > % 80 olması *obstrüktif patern* olarak değerlendirildi [81]. Obstrüksiyonun şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 3.2'ye göre yapıldı [2].

Tablo 3.2 SFT'nin obstrüksiyon şiddetine göre sınıflandırılması

Obstrüksiyonun derecesi	FEV1/FVC %
Normal	>69
Hafif obstrüksiyon	61-69
Orta obstrüksiyon	45-60
Ağır obstrüksiyon	<45

- ❖ FEV1/FVC > % 70, VC ve FEV1 < % 80 olması *restriktif patern*, olarak değerlendirildi [81]. Restriksiyonun şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 3.3'e göre yapıldı [2].

Tablo 3.3 SFT'nin restriksiyon şiddetine göre sınıflandırılması

Restriksiyonun derecesi	VC(%),TLC(%)
Normal	>80
Hafif restriksiyon	66-80
Orta restriksiyon	51-65
İleri restriksiyon	<51

*VC;vital kapasite, TLC; total akciğer kapasitesi

❖ FEV1/FVC < % 70, FEV1 ve VC < % 80 olması *mikst patern* [81]

❖ DLCO'nun beklenen değerin % 80'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak kabul edildi [81]. DLCO'daki, azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 3.4'e göre yapıldı [2].

Tablo 3.4 SFT'nin DLCO'daki azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması

DLCO'da azalmanın derecesi	% Beklenen
Normal	81-140
Hafif azalma	61-80
Orta azalma	41-60
İleri azalma	<41

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tedavi verilen hastaların hangi tedavileri ne kadar süre aldıkları incelendi. Hastalar tedavi bitiminde klinik, laboratuvar, SFT ve radyolojik bulgularındaki değişikliğe göre tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. Klinik yanıt; pulmoner semptomlarda ve varsa ekstrapulmoner organ tutulumuna bağlı görülen semptomlarda düzelme veya azalma olarak tanımlandı. Laboratuvar yanıtı; başlangıç değerlerine göre kan ACE, kan ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, sedimentasyon değerlerinde ve SFT'nde FVC'de %10, DLCO'da %15'lik düzelme olarak tanımlandı [82]. Tedavi öncesi akciğer grafisi veya toraks BT'ye göre tedavi sonrası gerileme veya tam düzelme izlenmesi ise radyolojik yanıt olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt veren hastalar yaş, cinsiyet, evre ve ekstrapulmoner tutulumlar açısından karşılaştırıldı.

Tedavisiz izlenen hastalar spontan remisyon ve relaps açısından değerlendirildi. Herhangi bir tedavi verilmeden kendiliğinden klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularında iyileşme gözlenenler spontan remisyon olarak tanımlandı. Spontan remisyon sonrası veya tedavi verilen hastalarda tedavi sonrası relaps görülüp görülmediğine bakıldı.

Yeni ortaya çıkan semptomlar veya mevcut semptomlarda artış, aktivite belirteçleri olan kan ACE, kan ve idrar kalsiyumu, sedimentasyon değerlerinde yükselme, FVC ve DLCO'da düşme, akciğer grafisi ve/veya toraks BT'de yeni ortaya

ıkan bulgular veya mevcut bulgularda artış izlenmesi relaps olarak değerlendirildi.

Relapslarda verilen tedaviler ve tedavi süreleri incelendi.

Hastalar izlem sonunda asemptomatik, akut, intermediate, kronik, dirençli sarkoidoz olarak sınıflandırıldı. Tanı konulduktan sonra takiplerine gelmeyen ve 2 yıldan az süre takibi olanlar takip dışı olarak değerlendirildi. Eksitus olan hastalar ayrıca belirtildi.

- **Asemptomatik sarkoidoz;** pulmoner semptomu olmadan başka nedenlerle çekilen akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati saptanan hastalar,
- **Akut sarkoidoz;** akut başlangıçlı pulmoner ve ekstrapulmoner semptomları (EN, ateş, poliartrit, atralji, üveit) olanlar, spontan olarak veya tedavi ile dzelenler, evresi gerileyenler, yeni tanı alıp tedavi altında olan hastalar,
- **Intermediate pulmoner sarkoidoz;** 2 yıldan az süredir semptom ve bulguları olan, evresi değişmeyen hastalar,
- **Kronik pulmoner sarkoidoz;** 2 yıldan uzun süredir semptom ve bulguları olan, evresi değişmeyen hastalar,
- **Dirençli sarkoidoz;** yeterli sistemik tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden, kronik hastalığı olan olgular olarak tanımlandı.

İstatistik analizler

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16

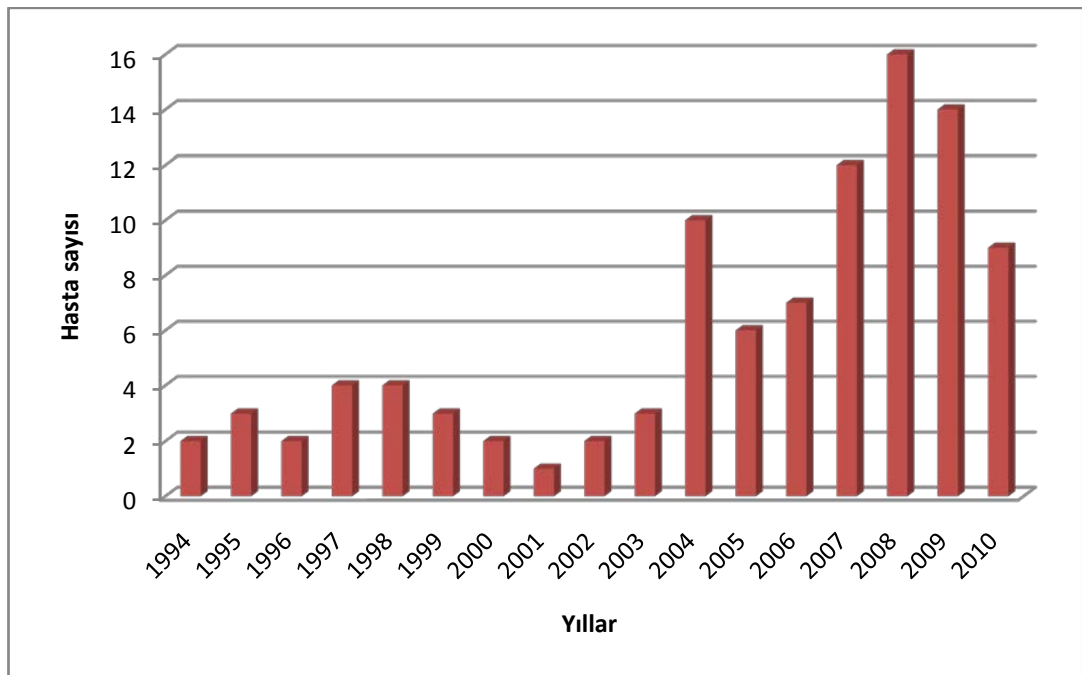
kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler) ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square (χ^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak parametrik test koşullarının (denek sayısı ve normal dağılıma uygunluğun araştırılması) sağlanıp sağlanmadığı araştırılmıştır. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ ve $p<0.01$ değerleri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Genel özellikler;

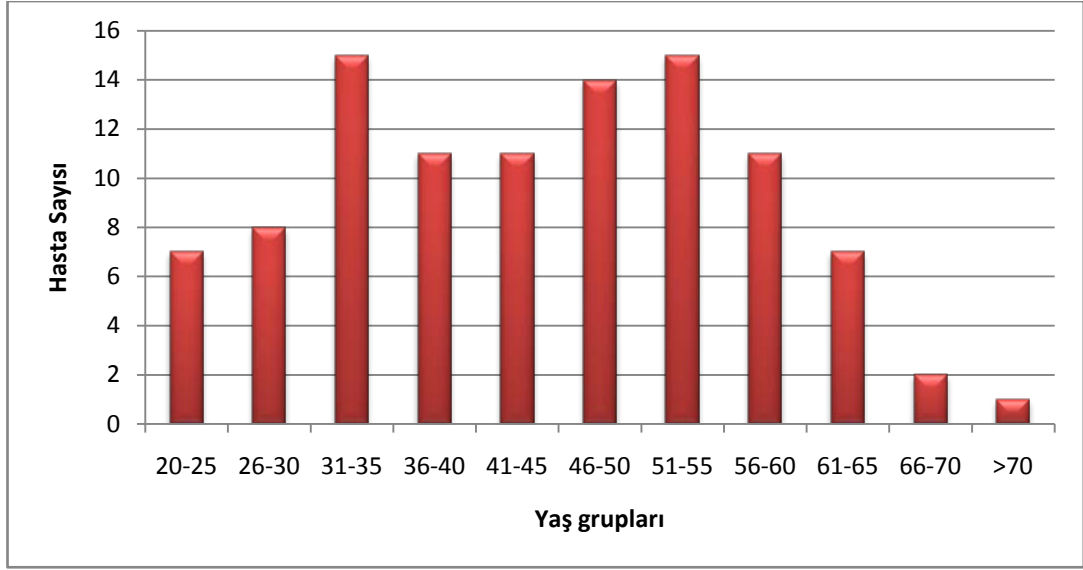
1994-2010 yılları arasında tanı alan ve çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın, tanı aldıkları yıllara göre dağılımları Şekil 4.1’de özetlenmiştir.

Şekil 4.1 Sarkoidoz tanılı hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımları



Hastaların %26’sının (n=26) erkek, %74’ünün (n=74) kadın olduğu görülmüştür. Ortalama tanı yaşlarının 44 ± 12 (min-max: 22-82) yıl olduğu, erkek ve kadınların tanı yaşı ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür ($p=0,66$). Hastaların tanı yaşlarının gruplandırılması yapıldığında; hastaların çoğunun 30-35 ve 45-55 yaşları arasında tanı aldığı görülmüştür. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.2’de özetlenmiştir.

Şekil 4.2 Sarkoidoz hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı



Veriler değerlendirildiğinde 83 hastaya ait meslek bilgisine ulaşılabildi. Bu verilere göre hastaların yarıya yakınının (%48) ev hanımı olduğu görüldü. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların meslek gruplarına göre dağılımları

Meslek	Hasta sayısı (%)
Ev hanımı	40 (48)
Memur	18 (22)
Öğretmen	11 (13)
Esnaf	7 (8)
Sağlık personeli	3 (4)
Diğer	4 (5)
Toplam	83 (100)

Çalışmaya alınan hastalardan %3’ünün (n=3) aile bireylerinde sarkoidoz öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaların %70’inin sigara kullanmadığı, %8’inin tanı

anında aktif sigara içicisi olduğu, %22'sinin ise daha önceden sigara kullandığı ancak tanı anında bırakmış olduğu, sigara kullanma oranının erkek hastalarda %50, kadın hastalarda ise %17 olduğu görüldü.

Klinik özellikler ve tanı;

Hastalarımızın tanı anındaki semptomları ve klinik bulguları göz önüne alındığında; dispne'nin %69 ile en sık görülen semptom olduğu, bunu %57 ile öksürük ve hastaların %32'sinde görülen cilt bulgularının izlediği görüldü. Cilt bulgularının büyük çoğunluğunu EN'un oluşturduğu ve tüm hastaların %24'ünde olduğu görüldü. Halsizlik, yorgunluk, eklem şikayetleri (artralji, artrit) ve göğüs ağrısının diğer sık görülen semptomlar olduğu görüldü. Hastalarımızın tanı anında kaydedilen klinik bulgu ve semptomları, görülme sıklıkları ile birlikte Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tanı sürecinde hastalarımızın tümüne akciğer grafisi çekildiği görüldü. Çekilen akciğer grafilerine göre evrelendirmeleri yapıldığında; hastaların %2'sinin evre 0, %44'ünün evre 1, %43'ünün evre 2 ve %11'inin evre 3 olarak sınıflandırıldığı evre 4'te hiç hasta olmadığı görüldü. Bu hastaların %96'sına tanı anında toraks BT çekildiği, toraks BT sonuçlarına göre evreleme yapıldığında ise 96 hastanın %20'sinin evre 1, %72'sinin evre 2, %6'sının evre 3 ve %2'sinin evre 4 olarak sınıflandırıldığı evre 0'da hiç hasta olmadığı görüldü. İki radyolojik yöntemle göre yapılan evrelendirme sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.2 Sarkoidoz hastalarının tanı anındaki klinik bulgu ve semptomları

Klinik bulgu-semptom	Hasta sayısı (%)
Dispne	69 (69)
Öksürük	57 (57)
Cilt bulgusu	32 (32)
Eritema nodozum	24 (24)
Eritema nodozum dışı	8 (8)
Halsizlik- yorgunluk	22 (22)
Eklem yakınmaları	22 (22)
Göğüs ağrısı	21 (21)
Göz bulgusu	12 (12)
Nörolojik yakınma	11 (11)
Baş ağrısı	2 (2)
Baş dönmesi	9 (9)
Ateş	9 (9)
Balgam	9 (9)
Gece terlemesi	9 (9)
Kas-iskelet yakınmaları	9 (9)
Myalji	7 (7)
Kemik ağrıları	4 (4)
Kilo kaybı	7 (7)
Hemoptizi	4 (4)

Tablo 4.3 Hastaların PAAG ve toraks BT'ye göre evrelendirilmesi

İlk Evre	PAAG'ye göre	BT'ye göre
0	2 (2)	0 (0)
1	44 (44)	19 (20)
2	43 (43)	69 (72)
3	11 (11)	6 (6)
4	0 (0)	2 (2)
Toplam	100 (%100)	96 (%100)

PAAG; posterior-anterior akciğer grafisi

Hastaların sigara içicilik durumlarının tanı evresi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, daha önceden sigara kullanmış veya halen kullanmakta olan hastaların %76,7'sinin evre 2 ve 3 gibi ileri evrelerde başvurduğu, sigara kullanmayan hastaların %55,7'sinin evre 0 ve 1 gibi erken evrelerde başvurduğu sonucuna varılmıştır. Sigara kullanımı ile geç evrelerde tanı alınması arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Sigara kullanımı ile radyolojik evre arasındaki ilişki

		Evre 0 ve 1	Evre 2 ve 3	Toplam	P değeri
		n(%)	n(%)	n(%)	
Sigara kullanımı	Var	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100)	0,006*
	Yok	39 (55,7)	31 (54,3)	70 (100)	

Hastalarımızın %16'sında ($n=16$) sarkoidoz tanısı sadece klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak konulurken geriye kalan 84 hastaya doku tanısına yönelik invaziv girişimler yapıldığı görüldü. Hastaların 82'sine (%82) FOB yapıldığı ve bu sırada yapılan girişimlerle 54 hastaya tanı konulduğu görüldü. Hastalara tanı koydurucu yöntemlerin başında TBB gelirken, bunu 26 hastada tanı koydurucu olan PB'nin izlediği görüldü. Hastalarımızın 9'unda ise birden fazla invaziv girişim sonucunun sarkoidoz ile uyumlu olduğu (örn: cilt biyopsisi ve FOB) kaydedildi. Hastalarımızda tanı koydurucu olan invaziv girişimler Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5 Sarkoidoz tanısını koyduran invaziv girişimler

İşlem	Hasta sayısı n(%)*
Fiberoptik bronkoskopi	54 (64)
TBB	29 (34)
PB	26 (31)
TBNA	8 (9)
Mediastinoskopi	19 (22)
Cilt biyopsisi	11 (13)
Periferik lenf nodu biyopsisi (Servikal, supraklavikular)	4 (5)
Organ biyopsisi (Dalak, mide, tükürük bezi)	2 (2,3)
Açık akciğer biyopsisi	2(2,3)
VATS	1 (1,1)

*; Yüzdelere invaziv girişim yapılan 84 hasta üzerinden hesaplanmıştır

Hastaların izlem sürecinde 64 hastaya (%64) PPD konulduğu, bu hastaların 38'inde (%59) PPD'nin negatif olduğu görüldü. Tanı anındaki aktivite belirteçleri incelendiğinde; ACE düzeyi bakılan 82 hastanın %56'sında düzeylerin normalden yüksek ve ortalama değeri $67,3 \pm 52$ olduğu, serum kalsiyum düzeyi bakılan 94 hastadan sadece 1'inde (%1) hiperkalsemi saptandığı, idrar kalsiyum düzeyi bakılan 90 hastanın 13 'ünde (% 14) hiperkalsiüri olduğu, sedimentasyon değerlerinin ise hastaların %50'sinde yüksek olduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki aktivite belirteçleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6 Hastaların tanı anındaki aktivite belirteçlerinin özeti

Aktivite belirteçleri	ACE mg/dl	Serum Ca mg/dl	İdrar Ca mg/lt	Sedim mm/saat
Hasta sayısı	82	94	90	91
Minimum	2,8	7,4	2,6	1
Maksimum	260	10,7	626	124
Ortalama±SS	67,3±52	9,2±0,5	169±131	27±23
Ortanca	59	9,2	151	21
Yüksek n (%)	46 (56)	1 (1)	13 (14)	46 (50)

Sarkoidoz tanısı ile izleme alınan 100 hastadan 94'üne tanı sürecinde SFT yapıldığı, bu hastaların %34 ünde (n=32) SFT'de anormallik saptandığı görüldü. Hastaların %18,1'inde (n=17) restriktif, %11,7'sinde obstrüktif (n=4) ve %4,3'ünde (n=4) mikst paternin hakim olduğu kaydedildi. Hastaların evrelere, SFT paternlerine ve şiddetlerine göre dağılımları Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Hastaların 92'sinde (%92) tanı anında karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü yapıldığı görüldü. Tüm hastaların %49'unun (n=45) tanı anındaki DLCO değerlerinde azalma olduğu, Evre 0'daki 2 hastanın DLCO değerlerinin normal olduğu görüldü. DLCO'da azalma saptanan hasta oranlarının evrenin artmasıyla doğru orantılı olarak arttığı izlendi. Ayrıca hastalarımızın hiçbirinde ağır derecede DLCO düşüklüğü görülmediği kaydedildi. DLCO ölçümlerinin evrelere ve azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7 Hastaların evrelerine ve SFT bulgularına göre dağılımı

SFT	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam
	n(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	2(100)	33(76,7)	22(57,9)	5(45,5)	62 (66)
Obstrüksiyon	0 (0)	3 (7)	6 (15,8)	2 (18,2)	11(11,7)
Hafif	0 (0)	3 (7)	3 (7,9)	1 (9,1)	7 (7,4)
Orta	0 (0)	0 (0)	3 (7,9)	1 (9,1)	4 (4,3)
Ağır	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Restriksiyon	0 (0)	7(16,3)	7 (18,4)	3(27,3)	17(18,1)
Hafif	0 (0)	6(13,9)	6(15,7)	0 (0)	12(12,7)
Orta	0 (0)	1 (2,3)	1 (2,6)	1 (9,1)	3 (3,2)
Ağır	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(18,2)	2 (2,2)
Mikst	0 (0)	0 (0)	3 (7,9)	1 (9,1)	4 (4,3)
Toplam	2(100)	43 (100)	38 (100)	11 (100)	94(100)

*Yüzdelere sütun bazında alınmıştır.

Tablo 4.8 DLCO ölçümlerinin evre ve azalmanın şiddetine göre sınıflandırılması

DLCO	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam
	n(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	2(100)	29(69)	13(34,2)	3(30)	47 (51)
Azalma	0 (0)	13(31)	25(65,8)	7 (70)	45 (49)
Hafif	0 (0)	13 (31)	17(34,7)	3(30)	33 (35,8)
Orta	0 (0)	0 (0)	8 (31,1)	4(40)	12 (13,2)
Ağır	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	2(100)	42(100)	38(100)	10(100)	92 (100)

*Yüzdelere sütun bazında alınmıştır.

Hastaların tanı anındaki aktivite belirteçleri ve SFT bulguları ile hastalığın evresi arasındaki ilişkinin ortaya konulması amacıyla istatistiksel analiz yapıldı. Bu analizler yapılırken evre 0 grubundaki hasta sayısının az (2 hasta) olması ve analiz kalitesini bozması nedeniyle evre 0 grubu göz ardı edildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde hastaların tanı anındaki ACE, serum-idrar kalsiyum düzeyleri ile evre arasında bir ilişki saptanamadı, hastaların sedimentasyon değerlerinin artmış evre ile doğru orantılı olarak arttığı, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p= 0,171$) görüldü. Çalışma kapsamında kayıtları alınan 4 SFT parametresinin tümünün hastalık evresinin artmasıyla azaldığı, bu azalmanın FEV1, FVC ve DLCO'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla $p=0,007/0,007/0,01$) görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Hastaların tanı anındaki laboratuvar ve SFT bulgularının evreyle ilişkisi

	Evre I (n=44)	Evre II (n=43)	Evre III (n=11)	P
ACE	64 ± 52	73 ± 57	64 ± 43	0,764
Serum Ca	9,3 ± 0,4	9,2 ± 0,6	8,9 ± 0,5	0,084
İdrar Ca	163 ± 127	184 ± 145	130 ± 101	0,492
Sedim	23 ± 18	29 ± 27	37 ± 21	0,171
FEV1/FVC	79 ± 7,4	76 ± 10	75 ± 9,7	0,312
FEV1	94 ± 18	86 ± 25	70 ± 21	,007*
FVC	97 ± 17	92 ± 23	74 ± 24	,007*
DLCO	94 ± 19	76 ± 32	75 ± 21	,001*

Sarkoidoz tanısı alan hastalarımızın %98'inde akciğer tutulumu gözlenirken %43'ünde akciğer dışı organ tutulumlarının olduğu, en sık görülen ekstrapulmoner

tutulumların cilt (%32) ve kas-iskelet (%16) sistemi tutulumlarının olduğu görüldü. Her birinden birer hasta olmak üzere karaciğer, böbrek, dalak, mide ve sinüs tutulumlarının da olduğu kaydedildi. Ekstrapulmoner tutulumlar ve sıklıkları Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10 Hastaların akciğer dışı tutulumlarına göre dağılımları

Tutulan organ	Hasta sayısı (%)
Cilt	32 (32)
Kas-iskelet	16 (16)
Göz	7 (7)
Ekstratorasik lenf nodu	5 (5)
Parotis	2 (2)
Diğer (karaciğer, böbrek, dalak, mide ve sinüs)	5 (5)

Ekstrapulmoner tutulum gözlenen hastaların özellikleri incelendiğinde (Tablo 4.11); istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ($p=0,09$) ekstrapulmoner tutulum oranlarının kadınlarda (%48,6) erkeklere (%26,9) oranla daha fazla olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulum gösteren kadınların yaş ortalaması 42 ± 11 , erkeklerin 33 ± 9 olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulum oranlarının yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde, yaş artışıyla ekstrapulmoner tutulum oranının düştüğü, 20-29 yaş grubunda tutulum oranı %60 iken 50 yaş üstü grupta %34 olduğu görüldü.

Tablo 4.11 Ekstrapulmoner tutulum ile cinsiyet, yaş ve evre arasındaki ilişki

Ekstrapulmoner tutulum			
	Yok	Var	<i>P değeri</i>
Cinsiyet n(%)			
Erkek (n=26)	19 (73,1)	7 (26,9)	0,09
Kadın (n=74)	38 (51,4)	36 (48,6)	
Yaş grupları n(%)			
<40 (n=41)	18 (44)	23 (56)	0,02*
>40 (n=59)	39 (66,2)	20 (33,8)	
Evre n(%)			
0 (n=2)	0 (0)	2 (100)	0,03*
1 (n=44)	20 (45,5)	24 (54,5)	
2 (n=43)	29 (67,4)	14 (32,6)	
3 (n=11)	8 (72,7)	3 (27,3)	

Hastalar 40 yaş sınırına göre gruplandırıldığında; 40 yaş altında ekstrapulmoner tutulum oranı %56 iken bu oranın 40 yaş üzerinde %33,8 olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($p=0,02$). Hastalığın evresine göre değişen ekstrapulmoner tutulum oranlarına bakıldığında, evre artışı ile tutulum oranlarının azaldığı ve bu azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,03$).

Tedavi ve izlem;

Sarkoidoz tanısı konan 100 hastanın tanı anında 62'sine (%62) tedavi verilmezken, 38'ine (%38) tedavi verildiği izlendi. Ancak tanı anında tedavi verilmeyen 62 hastanın 5'ine izlem sırasında relaps olması nedeniyle tedavi

başlandığı görüldü. Böylece tüm izlem süreçleri göz önüne alındığında, hastaların 57'sinin (%57) tedavisiz izlendiği, 43'üne ise (%43) değişik dönemlerde tedavi verildiği görüldü. Evre 1 olan 44 hastadan 8'ine (%18,2), evre 2 olan 43 hastadan 27'sine (%62,5) ve evre 3 olan 11 hastadan 8'ine (%72,7) tedavi verildiği kaydedildi. Ayrıca sistemik tedavi verilmeden izlenen 57 hastanın 21'ine izlem süresinde İKS tedavisi verildiği görüldü. Evrelere göre sistemik tedavi verilme oranlarının dağılımı Tablo 4.12'de özetlenmiştir.

Tablo 4.12 Hastalara evrelere göre sistemik tedavi verilme oranları

Evre		0	1	2	3	Toplam
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n
Tedavi durumu	Var	0 (0)	8 (18,2)	27 (62,8)	8 (72,7)	43
	Yok	2 (100)	36 (81,8)	16 (37,2)	3 (27,3)	57
Toplam n(%)		2 (100)	44 (100)	43 (100)	11 (100)	100

İlk tanı anında tedavi başlanan 38 hastanın tümüne steroid tedavisi verildiği (33'üne metilprednizolon, 3'üne deflazokort, 2'sine fluokortolon), steroid tedavisine ek olarak 1 hastada azotioprin, diğer 1 hastada ise pentoksifilin kullanıldığı görüldü. Hastalarda kullanılan metilprednizolon dozunun 20-60 mg/gün olduğu izlendi. Tedavi sürelerinin ise 1 ay ile 24 ay arasında değiştiği, ortalama tedavi süresinin $7,8 \pm 5,5$ ay olduğu görüldü.

Hastalarımızdan 18'inde (5'i tanı anında tedavi verilmeyen, 13'ü tanı anında tedavi verilen) izlem süresinde relaps görüldüğü izlendi. 12 hastada 1 relaps, 6 hastada ise 3 relaps görüldüğü saptandı. Relaps görülmeyen hastaların tanı yaşları

ortalamasının 45 ± 12 yıl, relaps görülenlerin ise 40 ± 11 yıl olduğu, ancak bu farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,10$). Relapsların erkek hastaların %23,1'inde, kadın hastaların %16,2'sinde görüldüğü kaydedildi ($p=0,55$). Relaps görülen hastaların evrelere göre dağılımı incelendiğinde; erken evrelerde relaps sıklığı %8,7 iken (evre 0 ve 1), ileri evrelerde (evre 2-3) bu oranın %25,9 olduğu görüldü. İleri evrelerde relaps sıklığının artmış olması istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu ($P=0,04$). Relapsların ilk tanı anında tedavi verilmeyen 62 hastanın sadece 5'inde (%8,1) geliştiği, tedavi verilen 38 hastanın ise 13'ünde (%34,2) geliştiği görüldü ($p<0,01$). Ayrıca hastaların ekstrapulmoner tutulumlarının ve tanı ACE düzeylerinin relaps sıklığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 4.13).

Birinci relapslarını geçiren 18 hastanın tedavi süreçleri değerlendirildiğinde; 15 hastaya tedavi verildiği, 1 hastanın tedavisiz izlendiği (gebe olması nedeniyle), 2 hastanın ise tedavi önerilmesine rağmen takiplerine gelmediği görüldü. Tedavi verilen 15 hastanın tümünün steroid tedavisi aldığı (11'i metilprednizolon, 4'ü deflazokort), 6'sında steroide ek olarak pentoksifilin kullanıldığı görüldü. Tedavi süresinin ortalama $11,5\pm6,3$ ay olduğu hesaplandı.

Birinci relapsını geçiren 18 hastanın 6'sında ikinci ve üçüncü relapsın da izlendiği görüldü. İkinci relapsları sırasında aldıkları tedavileri incelendiğinde; tümünün steroid aldığı (5'i metilprednizolon, 1'i deflazokort), 2 hastada sadece steroid tercih edilirken, steroide ilave olarak 3 hastada azotioprin, 1 hastada

pentoksifilin kullanıldığı görüldü. İkinci relapsda ortalama tedavi süresinin $15,1\pm5,2$ ay olduğu hesaplandı.

Tablo 4.13 Relaps ile ilişkili faktörlerin gösterilmesi

	Relaps		<i>P değeri</i>
	Yok	Var	
Hasta sayısı n (%)	82 (82)	18 (18)	-
Cinsiyet n(%)			
Erkek (n=26)	20 (76,9)	6 (23,1)	0,55
Kadın (n=74)	62(83,8)	12 (16,2)	
Ortalama yaş	45±12	40±11	0,10
Tanı sırasında tedavi			
Verilmiş (n=38)	25 (65,8)	13 (34,2)	<0,01*
Verilmemiş (n=62)	57 (91,9)	5 (8,1)	
Evre n(%)			
0 ve 1 (n=46)	42 (91,3)	4 (8,7)	0,04*
2 ve 3 (n=54)	40 (74,1)	14 (25,9)	
Ekstrapulmoner tutulum			
Var (n=43)	34 (79,1)	9 (20,9)	0,68
Yok (n=57)	48 (84,2)	9 (15,8)	
Tanı ACE düzeyi	66±50	74±63	0,61

Aynı 6 hastanın üçüncü relapsları sırasında kullanılan tedaviler incelendiğinde; 2 hastanın tek başına steroid aldığı (metilprednizolon), 3 hastanın steroidle birlikte azotioprin kullandığı, 1 hastanın steroidi yan etkilerinden dolayı reddetmesi nedeniyle tek başına azotioprin aldığı görüldü. Üçüncü relaps sırasında ortalama tedavi süresinin $12,6\pm10,4$ ay olduğu hesaplandı.

İzlemde 3 relaps görülen 6 hastanın özellikleri incelendiğinde; 3'ünün erkek 3'ünün kadın olduğu, tanı yaşlarının ortalamasının 44 yaş olduğu izlendi. Tümünün başvuru anında evre 2 olduğu ve yarısında ekstrapulmoner tutulum gözleendiği, bunların 2'sinin kronik üveit olduğu görüldü. Ayrıca 6 hastanın 4'ünün daha önceden sigara içip bırakmış olduğu, tanı anındaki ACE düzeyi ortalamalarının 82,7 mg/dl olduğu, 6 vakanın altısında izlem sonunda dirençli sarkoidoz grubuna alındığı görüldü. Bu 6 hastaya ait veriler, 1 relaps görülen veya relaps görülmeyen hastaların verileri ile karşılaştırıldığında; gruplar arasında tanı yaşı ortalamaları, cinsiyet dağılımı, ekstrapulmoner tutulum ve tanı anındaki ACE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Hasta sayısı az olmakla birlikte, 3 relaps izlenen 6 hastanın da evre 2 olması ve %66'sında sigara kullanma hikayesi bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02-0,04$).

İzlem süreleri boyunca tedavi ihtiyacı olan 43 hasta relaps görülmeye durumlarına göre gruplandırıldı. Gruplar arasındaki farklar değerlendirildiğinde; relaps görülen hastaların yaş ortalamasının ($40,1\pm11,5$) geçirmeyenlere ($46,2\pm10,4$) oranla daha düşük olduğu saptandı. Relaps görülmeye oranlarının erkeklerde (%54,5) kadınlara (%37,5) göre daha fazla olduğu görüldü. Ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedildi. Aynı zamanda tedavi süreleri, tanı evreleri, sigara kullanım öyküleri ve ekstrapulmoner tutulum oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Tedavi alan hastalarda relaps görülmesi üzerine etki eden faktörler

	Relaps		P değeri
	Yok	Var	
Yaş (ortalama±ss)(ay)	46,2±10,4	40,1±11,5	0,08
Cinsiyet n (%)			0,3
Erkek	5(45,5)	6 (54,5)	
Kadın	20 (62,5)	12 (37,5)	
Tedavi süresi (ay)			
Aralık	1-18	1-24	0,08
Ortalama±SS	6,7±4,4	9,6±6,7	
Evre n(%)			0,6
0-1	4 (50)	4 (50)	
2-3	21 (60)	14 (40)	
Sigara kullanımı n(%)			0,4
Var veya bırakmış	8 (50)	8 (50)	
Yok	17 (63)	10 (37)	
Ekstrapulmoner tutulum n(%)			0,6
Var	11 (55)	9 (45)	
Yok	14 (60,9)	9 (39,1)	

Tedavisiz olarak izlenen 57 hastadan 11'inin takip dışı olduğu, kalan 46 hastadan 14'ünün (%30,4) izlemde spontan remisyona girdiği kalanların ise stabil olarak izlendiği görüldü. Spontan remisyon gözlenen 14 hastadan 11'inin kadın, 3'ünün erkek olduğu görüldü. Tedavisiz izlenen ve takipli olan 46 hasta içinde kadın hastaların %24,4'ünün, erkek hastaların %21,4'ünün spontan remisyona girdiği gözlemlendi. Aynı grubun remisyon oranları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 20-39 yaş arasında %30,4, 40 yaş üzerinde ise %17,9 oranında spontan remisyon izlendiği görüldü. Spontan remisyon gözlenen hastaların tanı ACE düzeyleri (45±32),

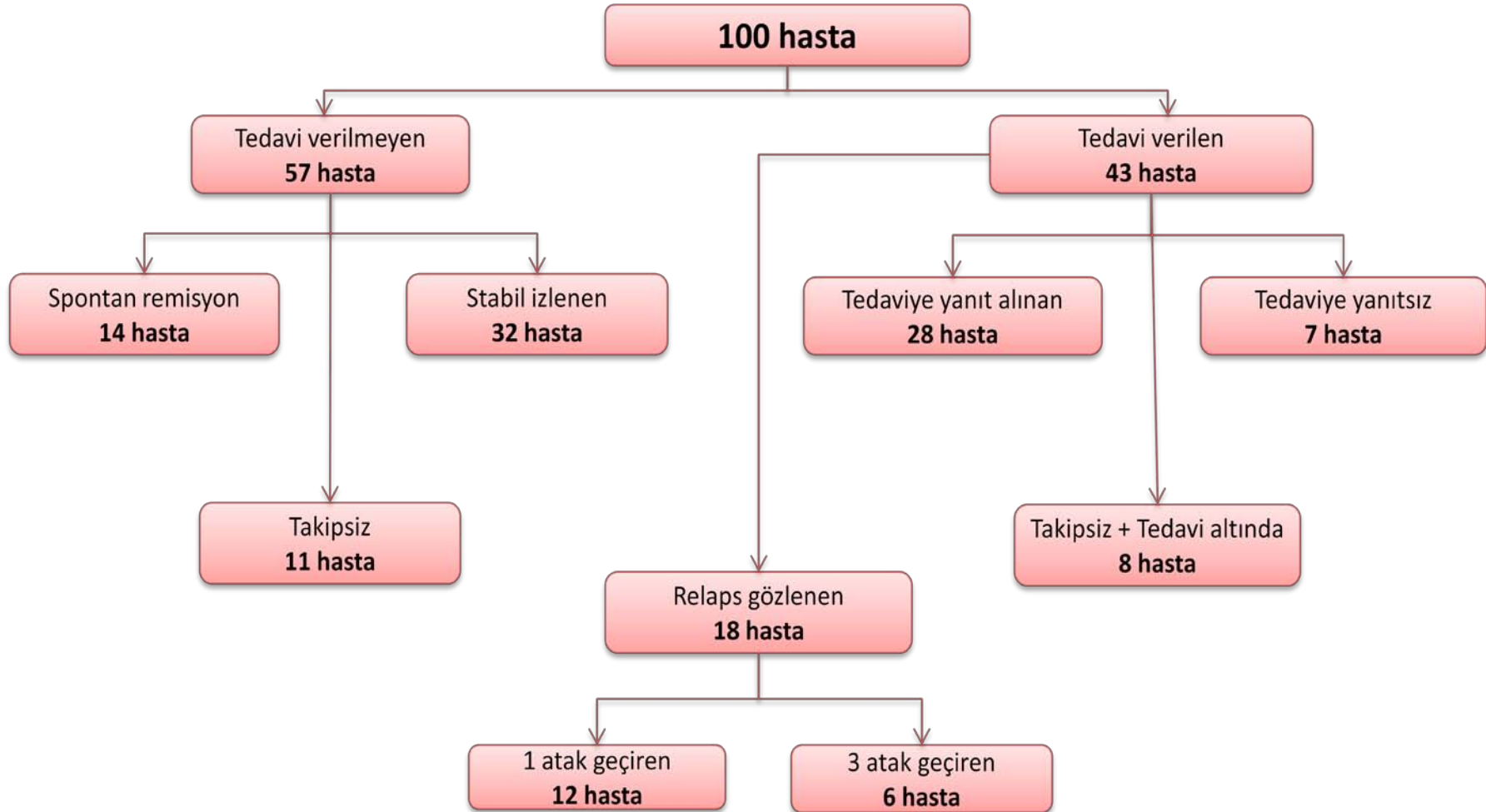
gözlenmeyen gruba kıyasla (64 ± 42) belirgin düşük olarak bulundu. Ancak cinsiyet, yaş grubu ve ACE düzeyleri açısından kaydedilen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ekstrapulmoner tutulum varlığı ve evreler açısından yapılan değerlendirmede spontan remisyon oranları açısından gruplar arasında fark saptanmadığı görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Spontan remisyon oranları üzerine etkili faktörler

	Spontan remisyon		Toplam n(%)	<i>p değeri</i>
	Var	Yok		
Cinsiyet				
Erkek	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (100)	0,38
Kadın	11 (34,4)	21 (65,6)	32 (100)	
Yaş grubu				
20-39	7 (41,2)	10 (58,8)	17 (100)	0,22
>40	7 (24,1)	22 (75,9)	29 (100)	
Evre				
0-1	9 (30)	21 (70)	30 (100)	0,93
2-3	5 (31,2)	11 (68,8)	16 (100)	
Ekstrapulmoner tutulum				
Yok	8 (29,6)	19 (70,4)	27 (100)	0,88
Var	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)	
Tanı ACE düzeyi	45±32	64±42	-	0,18

Hastalarımızın tedavi verilme, spontan remisyon, relaps ve tedaviye yanıt durumlarının özetlendiği şema Şekil 4.3'te verilmiştir.

Şekil 4.3 Hastalarımızın tedavi verilme durumlarına göre klinik seyirlerinin özeti



Tedaviye yanıt;

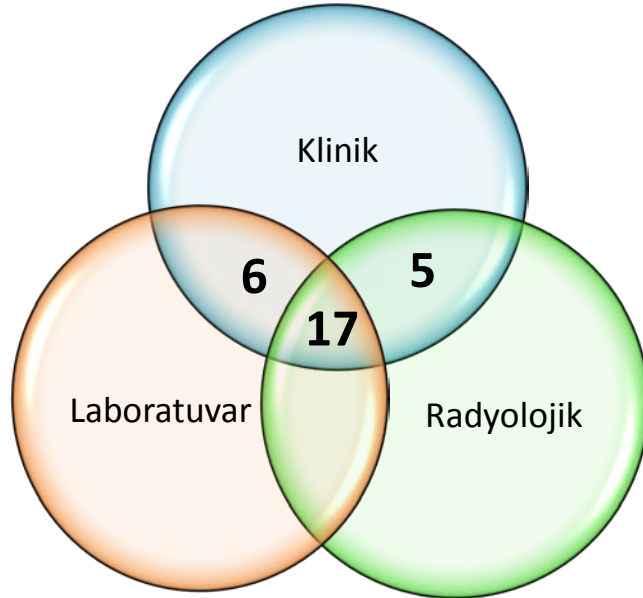
Hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre sınıflandırıldığında; tedavi verilen 43 hastadan 28'inin tedaviye yanıt verdiği, 7 hastanın ise tedaviye yanıtı olmadığı görüldü. Kalan 8 hastanın 6'sı takipsiz, 2'si ise henüz tedavi altında olduğu için tedavi yanıtları değerlendirilemedi. Tedaviye yanıtları değerlendirilen 35 hasta tedavi yanıtlarında etkili olabilecek faktörler açısından değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş grubu, hastalık evresi ve multiorgan tutulumunun tedaviye yanıt üzerine anlamlı etki göstermediği görülmüştür. Öte yandan tanı ACE düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalarda (88 ± 77), tedaviye yanıt vermeyen hastalara (46 ± 23) oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucu elde edilmiştir ($p=0,04$)(Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Hastaların tedaviye yanıt oranlarında etkili faktörlerin gösterilmesi

	Tedaviye yanıt		Toplam n(%)	p değeri
	Var	Yok		
Cinsiyet				
Erkek	6 (75)	2 (25)	8 (100)	0,68
Kadın	22 (81,5)	5 (18,5)	27 (100)	
Yaş grubu				
20-39	10 (71,8)	4 (28,6)	14 (100)	0,22
>40	18 (85,7)	3 (14,3)	21 (100)	
Evre				
0-1	7 (100)	0 (70)	7 (100)	0,06
2-3	21 (75)	7 (68,8)	28 (100)	
Multiorgan tutulumu				
Yok	13 (76,5)	4 (23,5)	17 (100)	0,61
Var	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100)	
Tanı ACE düzeyi	88±77	46±23	-	0,04*

Tedaviye yanıt veren 28 hasta kullanılan tedaviye yanıt kriterlerine göre klinik, laboratuvar (aktivite belirteçleri ve SFT) ve radyolojik yanıt olmak üzere sınıflandırıldı. Buna göre hastaların 6'sında (%21) klinik ve laboratuvar düzelme gözleendiği, 5'inde (%17) klinik ve radyolojik düzelme gözleendiği, 17'sinde (%60) ise klinik, laboratuvar ve radyolojik düzelmenin bir arada gözleendiği kaydedildi (Şekil 4.3).

Şekil 4.4 Hastaların tedaviye yanıt kriterlerine göre dağılımları



Tedaviye yanıt alınan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası aktivite belirteçleri ve SFT değerleri karşılaştırıldığında; serum ACE değerinde düşme, FEV1 ve FVC değerlerindeki artış dikkat çekici bulundu ve bu değişimlerin istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Tedaviye yanıt alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ve SFT bulguları

	Tedavi öncesi (ortalama±SS)	Tedavi sonrası (ortalama±SS)	<i>p</i> değeri
ACE	99±80	53±30	0,01*
Serum Ca	9,3±0,6	9,4±0,4	0,38
İdrar Ca	155±117	150±89	0,87
Sedim	30±28	20±17	0,08
FEV1	83±18	92±18	<0,01*
FVC	87±19	97±18	<0,01*
FEV1/FVC	73±20	74±15	0,87
DLCO	99±80	99±80	0,83

Yan etkiler;

Tedavi verilen 43 hastanın aldıkları tedaviye (özellikle steroid) bağlı yan etkiler açısından değerlendirmeleri yapıldığında; bu hastalardan 29'unda (%67) değişik şiddetlerde olmak üzere yan etkiler kaydedildiği görüldü. Tüm tedavi alan hastalar arasında en sık görülen yan etkinin %44,1 ile kilo artışı ve ödem olduğu, bunu 30,2 ile kas güçsüzlüğü, %20,9 ile endokrin ve metabolik bozuklukların (hiperglisemi, hiperprolaktinemi, adet düzensizliği, kıllanma artışı vb.) izlediği görüldü. Ayrıca hastaların %13,9'unda cilt yan etkileri, %11,9'unda osteopeninin kayıtlara geçtiği izlendi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Hastalarımızda tedaviye bağlı gözlenen yan etkiler

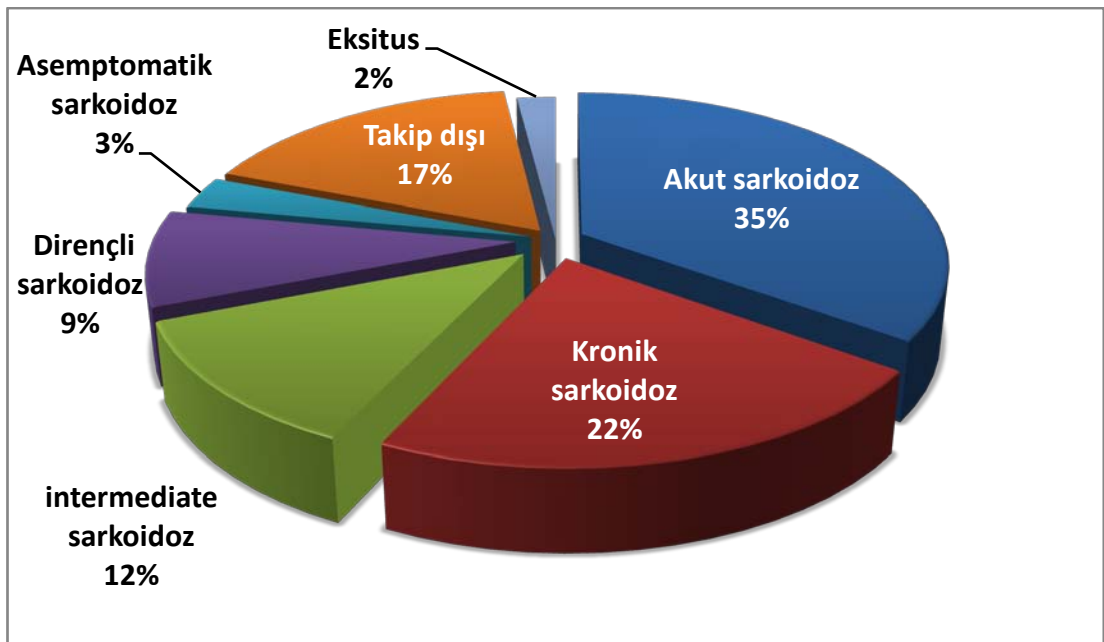
Yan etki	Hasta sayısı (%)
Kilo artışı ve ödem	19 (41)
Kas güçsüzlüğü	13 (30,2)
Endokrin-Metabolik bozukluklar	9 (20,9)
Cilt yan etkileri	6 (13,9)
Osteopeni	5 (11,6)

*Yüzdelere tedavi verilen 43 hasta üzerinden hesaplanmıştır

İzlem sonu değerlendirme;

Çalışmaya alınan 100 hastanın izlem sonu değerlendirmesinde; 35'inin (%35) akut, 22'sinin (%22) kronik, 12'sinin (%12) intermediate, 9'unun (%9) dirençli, 3'ünün (%3) asemptomatik sarkoidoz olarak sınıflandığı görüldü. Hastalardan 17'si takipsiz olduğu için son değerlendirmeye tabi tutulmadı. 2 hastanın ise izlemde eksitus olduğu öğrenildi (Şekil 4.4).

Şekil 4.5 Hastaların izlem sonu değerlendirmeye göre sınıflandırılması



Eksitus olan hastalardan birinin; 82 yaşında sarkoidoz tanısı alan evre 3 olarak izlenen, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulunan bir hasta olduğu, diğerinin ise 62 yaşında evre 2 sarkoidoz tanısı alan, eşlik eden astım ve behçet hastalığı tanıları bulunan hasta olduğu öğrenildi. İki hastanın da solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü.

5. TARTIŞMA

1994-2010 yılları arasında sarkoidoz tanısı alarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan 100 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda; yıllık tanı alan hasta sayısının 2003'ten sonra önceki yıllara nazaran belirgin artış gösterdiği görülmüştür (Şekil 4.1). Tanısal girişimlerin daha sık kullanılması, sarkoidozlu hasta takibindeki tecrübelerin artması son yıllardaki artışın nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Sarkoidoz tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Hastalık en yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, özellikle İskandinav ülkeleri ve Japonya'da yaşayan kadınlarda insidansın 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür [5, 6]. Musellim ve ark. (TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu) tarafından Türkiye'de 293 sarkoidoz hastası üzerinde yapılan çalışmada, hastalığın kadınlarda daha sık (kadın/erkek:2,08) olduğu ve kadınların tanı yaşlarının erkeklere kıyasla 10 yıl daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,001$) [1]. ACCES çalışmasında kadın/erkek oranının 1,77, İngiliz çalışmasında ise 1,11 olduğu görülmüştür [83, 84]. Bizim çalışmamızda TTD çalışmasına benzer olarak hastaların %74'ünün kadın, %26'sının erkek olduğu (kadın/erkek: 2,8) görülmüştür. Cinsiyet eğilimindeki bu farklılığın coğrafi farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür [1]. Ancak TTD çalışmasından farklı olarak hastalarımızın tanı yaşları ortalaması 44 ± 13 (min-max: 22-82) olup, yaş ortalamaları açısından cinsiyet grupları arasında fark bulunmamıştır ($p:0,66$). Hastalarımız tanı yaşlarına göre gruplandırıldığında, 30-35 ve 45-55 yaşlarında olmak üzere 2 ayrı yaş grubunda belirgin artış olduğu görülmüştür (Şekil 4.2).

Yapılan birçok çalışmada sarkoidozun çevresel ve mesleki maruziyet ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. ACCESS çalışmasında, öğretmenlerde sarkoidoz görülme sıklığının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür [26]. Bir başka çalışmada ise fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini arttırdığı bildirilmiştir [27]. Türkiye’de Musellim ve ark. yaptığı çalışmada (TTD çalışması) ise olguların yarısının ev hanımı olduğu görülmüş ve hastalıkla ilişkilendirilecek mesleki bir etkilenme saptanmamıştır [1]. Bizim çalışmamızda ise TTD çalışmasındakine benzer olarak hastaların %48’inin ev hanımı olduğu görülmüştür. Bunu %22 ile memur, %13 ile öğretmenlerin izlediği görülmüştür. Sırasıyla esnaf, sağlık personeli ve diğer mesleklerin; %8, %4 ve %5 sıklığında görüldüğü anlaşılmış ve hastalık ile arasında ilişki kurulabilecek bir mesleki maruziyet saptanmamıştır.

Ailesel sarkoidoz vakası görülme oranlarının ACCES çalışmasında %3, McGrath ve ark. çalışmasında %5,9 olduğu görülmüştür [12, 85]. TTD çalışmasında ise bu oran diğer çalışmalara göre daha düşük olarak (%1) rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızdan 3 tanesinde ailesel sarkoidoz öyküsü olduğu görülmüş ve görülme oranı ACCES çalışmasına benzer şekilde %3 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarımızın %70’inin hiç sigara kullanmadığı görülmüştür. Ancak sigara kullanma oranları açısından erkek ve kadınlar arasında farklılıklar olduğu; erkeklerin %50’ si sigara kullanırken, bu oranın kadınlarda %17 olduğu görülmüştür. Türkiye’de normal popülasyonda erkeklerin sigara içme oranının % 65, kadınların ise % 25 olduğu dikkate alınırsa [86, 87]; hem erkek hem

kadın sarkoidozlu hastalarımızda sigara içme oranının genel popölasyona oranla düşük olduğu sonucuna varılabilmektedir. Literatür verileri değeriendirildiğinde; Harf ve ark. 1986'da, Douglas ve ark. 1987'de yaptıkları çalışmaları ve TTD'nin 2009'da yayınlanan Türkiye çalışmasında sarkoidozlu hastalarda sigara içme oranlarının düşük olduğu vurgulanmıştır [1, 88, 89]. Yine ACCES çalışmasında da sigara kullanımı ve sarkoidoz arasında negatif korelasyon varlığı belirtilmiştir [26]. Öte yandan Gupta ve ark. yayınladığı vaka kontrol çalışmaları ise böyle bir korelasyonun olmadığı savunulmuştur [90].

Sarkoidozlu hastalarda en sık görülen klinik bulgular dispne, kuru öksürük, ve göğüs ağrısıdır. TTD'nin çalışmasında en sık yakınmanın %53,2 ile öksürük olduğu ve bunu sırasıyla %40,3 ile dispne, %22,5 ile göğüs ağrısının izlediği rapor edilmiştir [91]. Aynı çalışmada cilt bulgularının hastaların %30.7 sinde bulunduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda TTD çalışmasından farklı olarak en sık görülen klinik yakınmanın dispne olduğu ve hastaların %69'unda (n=69) görüldüğü kaydedilmiştir. Ayrıca TTD çalışmasına göre bizim çalışmamızda cilt bulguları arasında EN'un daha fazla yer tuttuğu, öte yandan kilo kaybı ve halsizlik bulgularının daha az görülmüş olduğu belirlendi. TTD çalışmasında ve çalışmamızda kaydedilen klinik bulgu sıklıkları Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında değışik radyolojik bulgulara rastlamak mümkün olmaktadır [59]. Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemesinde akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı

durumlarda akciğer BT'sine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve araştırmacıların tecrübelerine göre sarkoidoz tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'unda akciğer BT çekilmesini gerektiren durumlara rastlanmaktadır[4]. Bizim çalışmamızda tanı aşamasında hastaların tümüne akciğer grafisi çekildiği, ancak bunun yanı sıra hastaların %96'sına aynı zamanda akciğer BT çekildiği görülmektedir. Hastalık başlangıcında çekilen BT'nin prognostik değerleri sınırlıyken, aktif inflamasyon ve fibrozis ayrımında oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Ancak yine de bu oranın, literatür verileri doğrultusunda değerlendirildiğinde endikasyon oranından oldukça yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 5.1 Hastaların klinik bulgularının TTD çalışması verileri ile karşılaştırılması

Klinik bulgular	TTD n (%)	GÜTF n (%)
Toplam hasta sayısı	293 (100)	100 (100)
Dispne*	118(40.3)	69 (69)
Öksürük	156(53.2)	57 (57)
Cilt bulgusu*	80 (27,3)	32 (32)
Eritema nodozum	32 (10,9)	24 (24)
Eritema nodozum dışı	48 (16,4)	8 (8)
Eklem ağrısı	31(17.1)	22 (22)
Halsizlik*	113(38.6)	22 (10.9)
Göğüs ağrısı	66(22.5)	21 (21)
Balgam	40(13.7)	9 (9)
Ateş	39(13.3)	9 (9)
Kilo kaybı	53(18.1)	7 (7)

*; TTD çalışması ile belirgin farklılık saptanan parametreler, TTD; Türk Toraks Derneği çalışması, GÜTF; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011 tez çalışması

Hastalarımızın tanı anındaki akciğer grafilerine göre sınıflandırılmaları incelendiğinde; 2 (%2) hastanın evre 0, 44 (%44) hastanın evre 1, 43 (%43) hastanın evre 2 ve 11 (%11) hastanın ise evre 3 olarak sınıflandığı, hiçbir hastanın tanı anında evre 4 olmadığı görülmüştür (Tablo 4.3). Bu veriler evre 0 ve 4'teki hasta azlığı dışında literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur [2, 10, 38]. Tanı anında aynı zamanda BT ile değerlendirilen 96 hastanın BT'ye göre evrelendirmeleri yapıldığında evreleme sonuçlarında değişiklikler olduğu ve hastaların %72'sinin evre 2 olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

Tomografi tetkikin evreleme üzerine etkisi detaylandırıldığında, 96 hastadan 36'sının (%37,5) evresinde değişiklik olduğu bunların 5 tanesi dışındakilerin evresinin ilerlediği görülmüştür. Evrelerdeki değişiklikler tablo 5.2'de özetlenmiştir. Bu verilerle BT'nin genel olarak hastalığın evresini akciğer grafisine göre 1 evre arttırdığı düşünülmüştür.

Tablo 5.2 Hastaların akciğer grafisi ve tomografisine göre evrelerindeki değişiklik

Akciğer grafisine göre evre	Akciğer tomografisine göre evre
Evre 0 (2 hasta)	Evre 1 (1 hasta) Evre 3 (1 hasta)
Evre 1 (25 hasta)	Evre 2 (25 hasta)
Evre 2 (2 hasta)	Evre 3 (2 hasta)
Evre 3 (6 hasta)	Evre 2 (4 hasta) Evre 4 (2 hasta)

Sarkoidozlu hastalarda sigaranın evre üzerine etkisi ile ilgili olarak 2010 yılında Gupta ve ark. çalışmasında sigaranın evre üzerine etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır [90]. Öte yandan sigaranın sarkoidoza karşı koruyucu olduğunu savunan Douglas ve ark. çalışmalarında sigara içmeme ve sarkoidoz sıklığı arasındaki ilişkinin evre 1 hastalarda daha belirgin olduğu, bu ilişkinin evrenin artmasıyla azaldığı gösterilmiştir [88]. Bizim çalışmamızda ise literatür verilerinin aksine sigara kullanmış ve kullanıyor olma durumlarının, tanı anındaki hastalık evresi ile ilişkisi değerlendirildiğinde, bu hastaların %76,7'sinin tanı anında evre 2 veya 3 gibi ileri evrelerde olduğu görülmüştür (Tablo 4.4). Bu sonuç istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuş ve Douglas ve ark. çalışmasını desteklediği düşünülmüştür ($p<0,01$). Sigara kullananların daha ileri evrelerde olmasının, semptomlarının sigaraya bağlı olduğunu düşünerek geç başvurmalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, bu bulguların bir veya daha fazla organda gösterilecek non-kazeifiye epitelioid granülomlarla desteklenmesi ve aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulmaktadır [36]. Hastaların tümünde klinik durum göz önünde bulundurularak, tutulan organların en uygun olanından ve mümkün olduğunca az invaziv işlem yaparak (deri, periferik lenf nodu, lakrimal bez veya konjonktiva gibi..) doku tanısına gidilmelidir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %84'ünde invaziv girişimlerle tanı konulduğu görülmüştür. Hastalarda tanı koydurucu olan girişimlerin başında; hastaların %34'üne tanı koyduran TBB'nin

geldiği görülmüştür. Bunu sırasıyla PB (%31), mediastinoskopi (%22), cilt biyopsisi (%13) ve TBNA'nın (%9) izlediği görülmüştür (Tablo 4.5).

Yapılan çalışmalarda evre 1 sarkoidoz hastalarının yaklaşık %20'sinde, parankimal infiltratı olanların (evre 2, 3 ve 4) ise %20-80'inde SFT bozukluğunun eşlik ettiği rapor edilmektedir [58]. Hastaların %20-30'unda başlangıçta restriktif patern izlendiği değişik serilerde rapor edilmiştir. Öte yandan obstrüktif paternin de benzer sıklıkta olduğu, özellikle fibrokistik hastalık ve endobronşiyal hastalıkta daha sık görüldüğü de bildirilmiştir [40, 41]. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın 94'üne (%94) tanı anında SFT yapıldığı ve bu hastaların %32'sinde değişik derecelerde SFT bozukluğu saptandığı görülmüştür. Bu hastaların %18,1'inde restriktif patern izlenirken, %11,7'sinde obstrüktif, %4,3'ünde mikst paternde SFT bozukluğu görüldüğü kaydedilmiştir. SFT bulguları obstrüksiyon veya restriksiyonun şiddetine göre sınıflandırıldığında; obstrüksiyon ve restriksiyon şiddetinin evre ile arttığı, hiçbir hastada ağır obstrüksiyon gözlenmezken, evre 3 olan 2 hastada ağır restriksiyon olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

DLCO ölçümü SFT parametreleri arasında en sensitif olanıdır. Akciğer grafisi normal olan sarkoidoz hastalarının yaklaşık %15-25'inde DLCO'da düşüklük olabileceği rapor edilmiştir [58]. Bizim çalışmamızda hastaların %49'unda tanı sırasında değişik derecelerde DLCO düşüklüğü olduğu görülmüştür (Tablo 4.8). Evre 0 hastaların hiçbirinde düşüklük görülmezken, evre 1'de %31, evre 2'de %65,8 ve

evre 3'te %70 oranında DLCO düşüklüğü olduğu, hiçbir hastada ağır derecede DLCO düşüklüğü görülmediği sonucuna varılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda tanı sürecinde kaydedilen laboratuvar ve SFT bulgularının evrelere göre değişimi incelenerek; başvuru anında akciğer radyolojisi dışında hastalık evresini gösterecek parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu analiz sonucunda; tanı anında hastalarımızın %56'sında yüksek bulunan ACE, %1'inde yüksek saptanan kalsiyum ve %14'ünde yüksek saptanan idrar kalsiyum düzeyi (Tablo 4.6) ile hastalığın evresi arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Sedimentasyon değerlerinin evre artışıyla artıyor, FEV1/FVC değerlerinin ise düşüyor olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan evrenin ilerlemesiyle FEV1, FVC VE DLCO değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Literatür verilerinde sarkoidoz hastalarının %85-95'inde akciğer tutulumu gözlendiği rapor edilmektedir [2, 41]. Ekstrapulmoner tutulum oranlarında literatür verilerinde farklılıklar olmakla beraber TTD çalışmasında %40,6, ACCESS çalışmasında ise %36 olduğu görülmektedir. Ekstrapulmoner tutulumlar arasında en sık tutulumun cilt tutulumu olduğu, hastaların %25-35'inde görüldüğü ve başlıca cilt lezyonunun hastaların %10'unda görülebilen EN olduğu rapor edilmektedir [33]. Bizim çalışmamıza ait verilere bakıldığında hastalarımızın %98'inde akciğer tutulumu, %43'ün de ise akciğer dışı organ tutulumlarının olduğu görülmüştür. En sık ekstrapulmoner tutulumun %27 oranında görülen cilt tutulumunun olduğu,

hastaların %24'ünde eritema nodozum saptandığı görülmüştür (Tablo 4.10). Liteartürle karşılaştırıldığında bizim serimizde eritema nodozum (%24) ve kas iskelet sistemi (%16) tutulumlarının biraz daha fazla görüldüğü, diğer tutulumlar açısından benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Hastalarımıza ait organ tutulumlarının, literatürdeki iki büyük çalışma olan ACCES ve TTD çalışması verileri ile karşılaştırılması Tablo 5.3'te özetlenmiştir [84, 91].

ACCESS çalışmasında ekstrapulmoner tutulum açısından yaş grupları arasında fark bulunmazken, ekstrapulmoner tutulum gösteren kadınların 40 yaş üzerinde olma eğilimleri ve erkeklere oranla daha sık tutulum gösterdikleri sonucuna varılmıştır [84]. TTD çalışmasında ise ekstrapulmoner tutulum açısından yaş ve cinsiyet grupları arasında fark saptanmazken, göz tutulumunun 40 yaş altında daha sık olduğu rapor edilmiştir [91]. Bizim çalışmamızda; ACCESS çalışmasına benzer olarak ekstrapulmoner tutulum oranlarının kadınlarda (%48,6) erkeklere (%26,9) oranla daha fazla olduğu ($p=0,09$), tutulum gösteren kadınların (42 ± 11) erkeklere (33 ± 9) oranla daha ileri yaşlarda başvurduğu sonucu elde edilmiştir. Ayrıca ekstrapulmoner tutulumun yaş ile ters orantılı olarak arttığı, 40 yaş altı grupta 40 yaş üzerine göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü sonucu da çıkarılmıştır ($p=0,02$).

Tablo 5.3 Hastalarımızın organ tutulumlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılması

ORGAN TUTULUMU	ACCESS	TTD	GÜTF
	n(%)	n(%)	n(%)
Hasta sayısı	736 (100)	293(100)	100 (100)
Akciğer	699 (95)	290 (99)	98 (98)
Deri			
Eritema nodozum	117 (15.9)	48(16,4)	8 (8)
Eritema nodozum dışı	61 (8.3)	32 (10.9)	24 (24)
Kas iskelet sistemi	7 (0.9)	17 (6,8)	16 (16)
Göz	87 (11.8)	15 (5,9)	7 (7)
Periferik lenf nodu	112 (15.2)	39 (13,3)	5 (5)
Tükrük bezi/parotis	29(3.9)	4 (14,3)	2 (2)
Gastrointestinal sistem	85 (11.5)	16 (6,3)	2 (2)
Üst Hava Yolları	22 (3)	3 (1,1)	1 (1)
Dalak	49 (6,7)	-	1 (1)
Böbrek	5(0.7)	2(0,9)	1 (1)
Sinir Sistemi	34 (4.6)	8 (3,4)	-
Kalp	17 (2.3)	6 (3,3)	-
Tiroid	-	3(2,5)	-

Organ tutulumları spesifik olarak incelendiğinde hiçbir organ tutulumunun belli bir yaş grubunda birikim göstermediği de kaydedilmiştir. İlgili çekici diğer bir sonuç ise hastalarımızın ekstrapulmoner tutulum oranlarının hastalığın evresindeki

artış ile ters orantılı olarak azalma gösterdiği ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunun bulunmuş olmasıdır ($p=0,03$).

Sarkoidoz hastalarında tedavi; tıpkı sarkoidoz etyopatogenezinde olduğu gibi tartışmalı konulardandır. Tedavi kararı için geliştirilmiş geçerli bir kılavuz olmamakla birlikte tedavi kararının hastalığın seyrine ve semptomların şiddetine göre verilmesi önerilmektedir. Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ay içinde görülse de 2-5 yıla kadar da görülebilmektedir. Bu nedenle akut hastalık durumlarında tedavi başlama kararı açısından daha konservatif davranılması gerektiği önerilmektedir.

Bizim çalışmamız kapsamında değerlendirilen hastaların ilk tanı anında 62'sine (%62) tedavi verilmemiş, 38'ine (%38) ise ilk tanı anında tedavi başlanmıştır. Ancak tanı anında tedavi verilmeyen 5 hastanın izleminde relaps ortaya çıkması üzerine tedavi başlanmış ve tedavi verilen gruba dahil edilmiştir. Böylece tüm izlem süreçleri değerlendirildiğinde 57 (%57) hasta tedavisiz, 43 (%43) hasta tedavi verilerek izlenmiştir. Evre 0 olan hastalara tedavi verilmezken, evre 1, 2 ve 3 olan hastalardaki tedavi verilme oranlarının sırasıyla %18,2, %62,8 ve %72,7 olduğu görülmüştür.

Güncel olarak sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaç sistemik KS'lerdir [44]. Çalışmamız verilerine göre sarkoidoz nedeniyle tedavi verilen hastaların tümüne steroid tedavisi verildiği, sadece bir hastanın 3. relapsında yan

etkilerden şikayetçi olması nedeniyle steroidsiz tedavi planı yapıldığı görülmüştür. Steroid olarak hastaların büyük çoğunluğunda metilprednizolon kullanılırken, hastaların bir kısmında deflazokort veya fluokortolon tercih edildiği görülmüştür. Literatür verilerinde de özellikle 50 yaş üzeri hastalarda deflazokortun osteoporoz yan etkisinin daha az olması nedeniyle tercih edilebileceği önerilmektedir [92, 93].

Sarkoidoz hastalarında uygun steroid dozunun tespiti açısından yapılan randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, yayınlanmış çalışmalarda kullanılan KS dozunun 20 ila 60 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir [64]. ATS/ERS/WASOG önerilerine göre sarkoidoz hastalarında başlangıç KS dozu 20-40 mg/gün olarak önerilirken, BTS kılavuzunda biraz daha yüksek doz olarak 0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir [36, 58, 65]. Bizim çalışmamızda metilprednizolon dozunun 20-60 mg/gün olarak tercih edildiği görülmüştür. Hastalarda steroid koruyucu ajan olarak azatioprin veya pentoksifilin tercih edildiği görülmüştür. Bu tedavilerin bir hasta dışında steroid ile kombine edildiği görülmüştür. Kombine tedavi kullanma sıklığı; ilk tanı sırasında tedavi alan hastalarda %5 (2/38), birinci relapsta %40 (6/15), ikinci relapsta %66 (4/6) ve üçüncü relapsta %50 (3/6) olarak bulunmuştur.

Tedavi süresiyle ilgili olarak; ATS/ERS/WASOG önerilerinde hastaların 1-3. aylar içinde değerlendirilmesi, tedaviye yanıt alınan hastalarda KS dozunun azaltılarak 5-10 mg/gün'e kadar düşülmesi ve sonrasında tedaviye en az 12 ay devam edilmesi önerilirken, BTS kılavuzunda değerlendirmenin 1 ay sonra yapılması

hastalığın stabil olduğu ilaç dozunda 6-24 ay idame olarak devam edilmesi önerilmektedir [64]. Çalışmamız verilerine bakıldığında hastalarımızın literatür önerilerine benzer şekilde tedavi başlanmasından sonraki 1-3. aylarında ilk değerlendirilmelerinin yapıldığı görülmüştür. Hastalarımızın tedavi süresinin tanı anında tedavi alanlarda 1-24 ay arası değiştiği ve ortalama tedavi süresinin ise $7,8 \pm 5,5$ ay olduğu kaydedildi. Birinci, ikinci ve üçüncü relapslarda sırasıyla tedavi süresi ortalamalarının (aralıkları); $11,5 \pm 6,3$ (3-24 ay), $15,1 \pm 5,1$ (9-14) ve $12,6 \pm 10,4$ (3-30) ay olduğu görülmüştür.

Hastalarımızdan 82'sinde (%82) ilk tanı sonrası relaps olmadığı gözlenmiştir. İlk tanı anında tedavi verilmeden izlenen gruptaki hastalarda relaps gözlenme oranı %8,1 saptanırken, tanı anında tedavi verilen grubun %34,2'sinde relaps görüldüğü kaydedilmiştir ($p < 0,01$). Geniş vaka serilerinde tedavisiz izlenen hastalardaki spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde olduğu gösterilmiştir [4]. Araştırmacıların genel görüşü steroidlerin hastalığın doğal seyrini değiştirmede, hatta steroidle remisyona sokulan hastalarda relaps oranlarında artış olabileceği yönündedir [61]. Gottlieb ve ark. yaptıkları çalışmalarında; KS ile remisyona sokulan hastaların %74'ünde relaps gözlenmesi bu kanıyı desteklemektedir [94]. Benzer şekilde çalışmamızda tanı anında tedavi verilen hastalarda relaps sıklığının anlamlı olarak daha fazla gözleendiği sonucu elde edilmiştir. Ayrıca ileri evrelerde (evre 2-3) başvuran hastalarda başlangıç evresindekilere (evre 0-1) kıyasla relapsın daha sık gözleendiği de görülmüştür ($p = 0,04$). Öte yandan relaps ile cinsiyet, ekstrapulmoner tutulum ve yaş ortalamaları açısından gruplar arasında fark saptanamamıştır (Tablo 4.13).

Tüm izlem süreçleri göz önüne alındığında tedavi verilmiş olan 43 hasta relaps geçirme durumlarına göre gruplandırıldığında; relaps geçiren hastalarda erkek cinsiyet baskınlığı olduğu ve yaş ortalamalarının geçirmeyenlere oranla daha küçük olduğu görülmüştür. Ancak yaş, cinsiyet, tedavi süreleri, sigara kullanım öyküleri ve ekstrapulmoner tutulumlarının relapsla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.14).

Sarkoidoz hastalarında kötü prognozla ilişkili durumlardan bazıları; başlangıç yaşının 40 yaş üzeri olması, ekstrapulmoner hastalık, hiperkalsemi, lupus pernio, splenomegali, kronik üveit ve kistik kemik lezyonları olarak sayılabilmektedir [58]. Çalışmamızda üç relaps geçiren ve dirençli sarkoidoz grubunda incelenen 6 hastanın yaş ortalamalarının 44 yıl olduğu ve 3'ünde ekstrapulmoner tutulum gözlendiği (2'si kronik üveit) kaydedilmiştir. Üç relaps geçirmiş olan dirençli sarkoidoz hastaları ile relaps geçirmemiş veya bir relaps geçirmiş hastalar karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş, cinsiyet, ekstrapulmoner tutulum ve tanı ACE düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Sigara içiyor veya bırakmış olan hastalarda dirençli sarkoidoz görülme olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Tüm takipleri boyunca tedavisiz izlenen 57 hastanın spontan remisyon oranları değerlendirildiğinde; %30,4'ünün ($n=14$) spontan remisyona girdiği, görülmüştür. Spontan remisyon izlenmeyen grup ile karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş

grubu, tanı ACE düzeyi, ekstrapulmoner tutulum ve hastalığın evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Günümüzde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en iyi ve sık kullanılan yöntem klinik aktivitenin değerlendirilmesidir. Klinik aktivite değerlendirmesi; hastaların tanı anındaki klinik bulgularına göre semptomlarının kötüleşmesi veya devam etmesi durumunda, SFT ve akciğer grafisindeki değişikliklerle birlikte semptom bazlı yapılan değerlendirme olarak tanımlanabilmektedir [4]. Bizim çalışmamızda hastaların tedaviye yanıt durumları klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayalı olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre tedavi verilen 43 hastanın 28'inin (%65) tedaviye yanıt verdiği, 7'sinin (%16) tedaviye cevapsız olduğu görülmüştür. Kalan 8 hastanın 6'sının takipsiz olması, 2'sinin ise henüz tedavi altında olması nedeniyle tedaviye yanıtları değerlendirilememiştir. Tedaviye yanıt veren 28 hastanın tedaviye yanıt kararı alınırken kullanılan parametreler (klinik,radyolojik veya laboratuvar) Şekil 4.4'te özetlenmiştir. Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtının olduğunun kabul edilmesi için en az iki parametrede düzelme olması şartı aranmıştır.

Tedaviye yanıt veren 28 hasta tedaviye yanıtta etkili olabilecek faktörler açısından değerlendirildiğinde; cinsiyetin, yaş grubunun, hastalık evresinin ve multiorgan tutulumunun tedaviye yanıt açısından anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak tanı ACE düzeyi yüksek hastaların tedaviye daha fazla yanıt

verdiği ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,04$)(Tablo 4.16).

Bazı biyokimyasal ve SFT parametrelerinin prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanımı ile ilgili olarak birçok çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacıların çoğu çalışmalarında FEV1 ve FVC ile ilgili farklı bulgular olmakla birlikte, özellikle FVC değerindeki %10-15'lik veya DLCO'daki %20'lik artışın tedaviye yanıt olarak değerlendirilmesinin anlamlı olduğu görüşünde birleşmektedir [58, 95, 96]. ACE düzeylerinin sarkoidozlu hastaların %30-80'inde yüksek bulunduğu ve total granülom yüküyle ilişki olabileceği düşünülmekle birlikte aktif hastalık döneminde bile normal olarak bulunabileceği bilinmektedir [83]. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtı olarak değerlendirilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ve SFT parametrelerindeki değişimler karşılaştırıldığında (Tablo 4.17); FEV1 ve FVC değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası %10'luk değişim gösterdiği görülmüş, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,01$). Ayrıca literatür verilerinde hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmayan serum ACE düzeylerinin bizim çalışmamızdaki hastalarda tedavi sonrası düşüş gösterdiği ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,01$) (Tablo 4.17).

Yapılan birçok çalışma, steroidlerin kilo alımı, ciltte incelme, uyku bozuklukları, osteoporoz ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi yan etkilerinin düşük dozlarda dahi olsa ortaya çıkabileceği, özellikle uzun süreli kullanımlarda enfeksiyon ve steroid ilişkili diyabet için de anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [64,

66]. Steroid yan etkilerinin takibi açısından sarkoidoz hastalarına yönelik spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Çalışmamıza alınan hastalar yan etkiler açısından incelendiğinde tedavi alan hastaların %67'sinde değişik derecelerde yan etki gözlemlendiği kaydedilmiştir. En sık görülen yan etkilerin kilo artışı ve ödem olduğu (%40,1), hastaların %11,6'sında ise osteoporoz görüldüğü kaydedilmiştir (Tablo 4.18).

Hastalığın genel mortalitesinin popülasyon çalışmalarında %1-5 arasında değiştiği rapor edilmektedir [36]. Ölüm genellikle progresif solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmaktadır. En sık nedenin solunum yetmezliği olduğu rapor edilsede bazı otopsi çalışmalarında kardiyak sarkoidozun ön planda olduğu görülmektedir [61, 97]. Bizim çalışmamızda, eşlik eden diğer sistemik hastalıkları olmakla birlikte 2 hastanın izlemde exitus olduğu verisine ulaşılmış ve mortalite oranımız %2 olarak hesaplanmış, bu 2 hastanın da progresif solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği öğrenilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, çalışmaya alınan 100 hastadan 17'sinin takip dışı kabul edilmesi, hastaların izlem sürelerinin 3 ay ile 21 yıl arasında değişmesine rağmen ortalama izlem süresinin 26 ay olması, 13'ünün ise 9 ayın altında takip süresine sahip olması; bazı istatistiksel analizler ve sağlıklı sonuçların elde edilmesi açısından çalışmanın sınırlılıkları arasında görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Sarkoidoz hastalarının değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Yıllar içinde tanı alan sarkoidoz hastalarının sayısının 2003 yılından sonra belirgin artış gösterdiği,
2. Sarkoidoz tanısı alan hastalarımız arasında kadın/erkek oranının 2,8 olduğu, cinsiyetler arasında tanı yaşı açısından fark olmadığı ve hastalarımızın yaklaşık yarısının ev hanımı olduğu,
3. Ailesel sarkoidozun literatür verileriyle uyumlu olarak hastalarımızın %3'ünde saptandığı,
4. Sigara içme oranlarının (erkeklerde %50, kadınlarda %17) Türkiye popülasyonuna göre düşük olduğu ve bu durumun sigaranın sarkoidozdan koruyucu etkisi hipotezini desteklediği,
5. Dispne, öksürük ve başta EN olmak üzere cilt lezyonlarının en sık görülen klinik yakınmalar olduğu,
6. Hastalarımızın %96'sına tanı sırasında akciğer BT tetkiki yapıldığı ve bu oranın oldukça yüksek olduğu,
7. Tanı anındaki; ACE, sedimantasyon, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri ile hastalığın evresi arasında ilişki olmadığı,

8. En sık restriktif paternde olmak üzere hastaların %34'ünde tanı anında SFT bozukluğu ve %49'unda DLCO değerlerinde azalma olduğu; FEV1, FVC ve DLCO değerlerindeki azalma ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki olduğu,
9. Hastaların %98'inde akciğer, %43'ün de ise ekstrapulmoner tutulumların olduğu, en sık görülen ekstrapulmoner tutulumun cilt tutulumu olduğu; ayrıca ekstrapulmoner tutulum oranlarının yaş ve evre artışıyla birlikte anlamlı olarak azaldığı,
10. Tüm izlemleri boyunca hastaların %57'sinin tedavisiz izlendiği, tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunda 20-60 mg/gün dozunda metilprednizolon kullanıldığı ve tedaviye yanıt alınan hastalarda tanı ACE düzeylerinin yanıt alınamayanlara göre daha yüksek olduğu,
11. Relaps'ın; ileri evrelerde ve tanı anında tedavi verilerek izlenen hastalarda verilmeyenlere göre daha sık gözlemlendiği,
12. Tedaviye yanıt alınan hastalarda ACE düzeylerindeki azalmanın, FEV1 ve FVC değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu,
13. Başta kilo artışı ve ödem olmak üzere steroid tedavisine bağlı yan etkilerin oldukça sık olduğu sonuçları elde edilmiştir

7. ÖZET

Sarkoidoz; nedeni tam olarak bilinmeyen, tutulan bölgelerde non kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Sarkoidozda tüm organ sistemleri tutulabileceği gibi vakaların %90'ında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir. Spontan remisyon oranlarının %60-70 civarında olduğu hastalık genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu hastalıklar grubunda değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların tanı, tedavi ve klinik izlem süreçlerinin değerlendirilmesi ve hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 1994-2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi yapıldı. Hasta bilgilerine; kliniğimizde oluşturulan “*İntertisyel Akciğer Hastalıkları Dosya Arşivi*” ve kliniğimizde hasta takibi için kullanılan “*Sarkoidozlu Hasta İzlem Kartları*” aracılığıyla ulaşıldı.

Çalışma kapsamına alınan 100 hasta arasında kadın/erkek oranının 2,8 olduğu, ortalama tanı yaşlarının 44 ± 12 olduğu, cinsiyetler arasında tanı yaşı açısından fark olmadığı görüldü. Hastalarımızın yaklaşık yarısının ev hanımı olduğu, erkeklerin %50'sinde, kadınların %17'sinde sigara kullanma öyküsü olduğu, sigara kullanan hastaların daha ileri evrelerde (evre 2-3) başvurduğu görüldü. Ailesel sarkoidoz hastalarımızın %3'ünde saptandı. Dispne, öksürük ve başta eritema

nodozum olmak üzere cilt lezyonlarının en sık görülen klinik yakınmalar olduğu, hastaların %96'sına tanı sırasında akciğer BT tetkiki yapıldığı görüldü. ACE, sedimantasyon, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri ile hastalığın evresi arasında ilişki saptanmadı. En sık restriktif paternde olmak üzere hastaların %34'ünde tanı anında SFT bozukluğu ve %49'unda DLCO değerlerinde azalma olduğu görüldü. FEV1, FVC ve DLCO değerlerindeki azalma ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastaların %98'inde akciğer, %43'ün de ise ekstrapulmoner tutulumların olduğu, en sık görülen ekstrapulmoner tutulumun cilt tutulumu olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulum oranlarında; yaş ve evre artışıyla birlikte anlamlı azalma olduğu saptandı. Tüm izlemleri boyunca hastaların %43'üne tedavi verildiği görüldü. Tedaviye yanıt alınan hastaların tanı ACE düzeylerinin alınamayanlara göre daha yüksek olduğu saptandı. Relaps'ın; ileri evrelerde ve tanı anında tedavi verilerek izlenen hastalarda daha sık olduğu görüldü. Tedaviye yanıt alınan hastalarda ACE düzeylerindeki azalmanın, FEV1 ve FVC değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Çalışmamız verilerinin bazı farklılıklar dışında genel anlamda literatür verileriyle benzer olduğu sonucuna varıldı.

8. SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown cause, leading to non-caseous granulomatous inflammation to the areas involved. Although all organ systems can be involved in sarcoidosis, in 90% of the cases Lung and intrathoracic lymph node involvement is seen. The spontaneous remission rate is around 60-70% and therefore the disease is generally evaluate in benign with a good prognostic outcome diseases group.

The aim of this study was to evaluate the diagnosis, treatment and follow-up process of patients enrolled in our clinic and determine their common characteristics. Our study comprised of the retrospective evaluation of patients applying to Gazi University Medical Faculty Chest Disease Clinic between the years 1994-2010 with the diagnosis of sarcoidosis. The patient's information was gathered using *"Interstitial Lung Disease File Archives"* and *"Follow-up Cards of Sarcoidosis Patients"* used for patients follow-up within our clinic.

Within 100 patients chosen for the study; the female to male ratio was 2.8, the average age at diagnosis was 44 ± 12 years and approximately half of the female patients were house wives, about 50% of the males and 17% of the females had a history of smoking, smoking patients had advanced disease stage (stage 2-3) at diagnosis than non-smokers. Familial sarcoidosis was present in about 3% of the patients. Dyspnea, coughing and skin leasions (most common erithema nodosum) were the chief clinical complaints. In about 96% of the patients lung CT had been

performed at diagnosis. Blood ACE, sedimentation, calcium and urine calcium levels were found to be unrelated with the disease stage. About %34 of the patients had a defective respiratory function tests at the time of diagnosis (most of them had restrictive pattern) and %49 of the patients had a decrease in DLCO values. There was a significant relationship between the decrease in FEV1, FVC and DLCO values and disease stage. Within all sarcoidosis patients %98 of them had pulmonary and %43 had extrapulmonary involvement; skin involvement being the most common extrapulmonary involvement. There was a significant decrease in the extrapulmonary involvement with the increase in age and stage. Throughout the follow-up about 43% of the patients were given treatment. The patients responding to the treatment had higher ACE levels compared to patients who remained unresponsive. The relapse rate was higher in advanced stage and patients who were followed up after being given treatment at the time of diagnosis. The decrease in ACE levels and increase in FEV1 and FVC values were found to be statistically significant in patients who responded to the treatment. Our study, with the exception of a few different data, was found to be generally similar with data in the literature.

9. KAYNAKLAR

1. Musellim B *et al.*, *Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis*. *Respir Med*, 2009. 103(6): p. 907-12.
2. Fishman AP and Elias JA, *Systemic sarcoidosis. Fishman's pulmonary diseases and disorders*. . 4th ed2008, New York: McGraw-Hill Medical. 2 v. (1125-42).
3. Baughman RP, *Pulmonary sarcoidosis*. *Clin Chest Med*, 2004. 25(3): p. 521-30, vi.
4. Costabel U, *Sarcoidosis: clinical update*. *Eur Respir J Suppl*, 2001. 32: p. 56s-68s.
5. Costabel U and Hunninghake GW, *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. *Eur Respir J*, 1999. 14(4): p. 735-7.
6. Hosoda Y, Sasagawa S and Yasuda N, *Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore*. *Curr Opin Pulm Med*, 2002. 8(5): p. 424-8.
7. Rybicki BA *et al.*, *Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization*. *Am J Epidemiol*, 1997. 145(3): p. 234-41.
8. Gurkan OU *et al.*, *Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000*. *Ann Saudi Med*, 2004. 24(1): p. 36-9.

9. Freemer M and King TE, Jr., *The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(10 Pt 1): p. 1754-5.
10. Dempsey OJ et al., *Sarcoidosis*. BMJ, 2009. 339: p. b3206.
11. Panayreas S et al., *Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece*. Lancet, 1991. 338(8765): p. 510-1.
12. Rybicki BA et al., *Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(11): p. 2085-91.
13. Taylor AN and Cullinan P, *Sarcoidosis: in search of the cause*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 170(12): p. 1268-9.
14. Spagnolo P and du Bois RM, *Genetics of sarcoidosis*. Clin Dermatol, 2007. 25(3): p. 242-9.
15. Sverrild A et al., *Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study*. Thorax, 2008. 63(10): p. 894-6.
16. Iannuzzi MC and Rybicki BA, *Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans*. Proc Am Thorac Soc, 2007. 4(1): p. 108-16.
17. Maliarik MJ et al., *Analysis of HLA-DPB1 polymorphisms in African-Americans with sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(1): p. 111-4.

18. Ina Y *et al.*, *HLA and sarcoidosis in the Japanese*. Chest, 1989. 95(6): p. 1257-61.
19. Foley PJ *et al.*, *Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001. 25(3): p. 272-7.
20. Akokan G *et al.*, *Antigens in Turkish patients with sarcoidosis*. N Engl J Med, 1977. 296(13): p. 759.
21. Celik G *et al.*, *[Human leukocyte antigens A and B in Turkish patients with sarcoidosis]*. Arch Bronconeumol, 2004. 40(10): p. 449-52.
22. Drent M *et al.*, *Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas*. Respir Med, 2000. 94(8): p. 815-20.
23. Newman LS, *Metals that cause sarcoidosis*. Semin Respir Infect, 1998. 13(3): p. 212-20.
24. *Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)*. ACCESS Research Group. J Clin Epidemiol, 1999. 52(12): p. 1173-86.
25. Moller DR and Chen ES, *What causes sarcoidosis?* Curr Opin Pulm Med, 2002. 8(5): p. 429-34.
26. Newman LS *et al.*, *A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 170(12): p. 1324-30.

27. Rybicki BA *et al.*, *Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2004. 21(1): p. 49-55.
28. Gupta D *et al.*, *Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis.* Eur Respir J, 2007. 30(3): p. 508-16.
29. Hajizadeh R *et al.*, *Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis.* J Clin Immunol, 2007. 27(4): p. 445-54.
30. Celik G *et al.*, *Sarcoidosis caused by interferon therapy.* Respirology, 2005. 10(4): p. 535-40.
31. Verschueren K *et al.*, *Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients.* Clin Rheumatol, 2007. 26(11): p. 1969-71.
32. Massara A *et al.*, *Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review.* Semin Arthritis Rheum, 2010. 39(4): p. 313-9.
33. Iannuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS, *Sarcoidosis.* N Engl J Med, 2007. 357(21): p. 2153-65.
34. Agostini C, Adami F and Semenzato G, *New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma.* Curr Opin Rheumatol, 2000. 12(1): p. 71-6.
35. Ho LP *et al.*, *Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis.* Lancet, 2005. 365(9464): p. 1062-72.

36. *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): p. 736-55.
37. Mihailovic-Vucinic V and Jovanovic D, *Pulmonary sarcoidosis.* Clin Chest Med, 2008. 29(3): p. 459-73, viii-ix.
38. Erdoğan Y and Samurkasoglu B, *Sarkoidoz.* Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, 2004: p. 169-193.
39. Hoang DQ and Nguyen ET, *Sarcoidosis.* Semin Roentgenol, 2010. 45(1): p. 36-42.
40. Loddenkemper R et al., *Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis--results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. WATL Study Group. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. 15(2): p. 178-82.
41. Baughman RP et al., *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(10 Pt 1): p. 1885-9.
42. Kumbasar Ö, *Sarkoidoz.* Solunum, 2008. Vol:10 Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı: p. 9-17.

43. Atmaca LS *et al.*, *Ocular involvement in sarcoidosis*. Ocul Immunol Inflamm, 2009. 17(2): p. 91-4.
44. Judson MA, *Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment*. Am J Med Sci, 2008. 335(1): p. 26-33.
45. Hunninghake GW *et al.*, *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999. 16(2): p. 149-73.
46. Özlü T *et al.*, *Sarkoidoz. Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. 2010. Cilt 1: p. 1101-1111.
47. Holmes J and Lazarus A, *Sarcoidosis: extrathoracic manifestations*. Dis Mon, 2009. 55(11): p. 675-92.
48. Judson MA *et al.*, *Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999. 16(1): p. 75-86.
49. Akcay Ş, *Sarkoidoz ve splenomegali*. Solunum Hastalıkları Dergisi, 1998;9.1: p. 123-8.
50. Carmody JP and Sharma OP, *Intrascrotal sarcoidosis: case reports and review*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1996. 13(2): p. 129-34.

51. Kókturk N, Han ER and Turktas H, *Atopic status in patients with sarcoidosis*. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies, 2005. 26(2): p. 121-4.
52. Annema JT, Veselic M and Rabe KF, *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis*. Eur Respir J, 2005. 25(3): p. 405-9.
53. Plit M et al., *The Diagnostic Utility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Compared to Transbronchial and Endobronchial Biopsy for Suspected Sarcoidosis*. Internal medicine journal, 2011.
54. Baughman RP and Drent M, *Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease*. Clin Chest Med, 2001. 22(2): p. 331-41.
55. Costabel U, *CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis?* Eur Respir J, 1997. 10(12): p. 2699-700.
56. Nagai S and Izumi T, *Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis?* Clin Chest Med, 1997. 18(4): p. 787-97.
57. Costabel U, Ohshimo S and Guzman J, *Diagnosis of sarcoidosis*. Curr Opin Pulm Med, 2008. 14(5): p. 455-61.
58. Lynch JP, 3rd et al., *Pulmonary sarcoidosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2007. 28(1): p. 53-74.

59. Criado E *et al.*, *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation*. Radiographics, 2010. 30(6): p. 1567-86.
60. Nunes H *et al.*, *Imaging in sarcoidosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2007. 28(1): p. 102-20.
61. Lazar CA and Culver DA, *Treatment of sarcoidosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2010. 31(4): p. 501-18.
62. Baughman RP, Costabel U and du Bois RM, *Treatment of sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2008. 29(3): p. 533-48, ix-x.
63. Fauci AS, *Disorders of the Immune System, Connective Tissue, and Joints in Harrison's principles of internal medicine* 17th ed2008, New York: McGraw-Hill Medical. Part 14, section 2.
64. Coker RK, *Management strategies for pulmonary sarcoidosis*. Ther Clin Risk Manag, 2009. 5(3): p. 575-84.
65. Bradley B *et al.*, *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. Thorax, 2008. 63 Suppl 5: p. v1-58.
66. Harrison K-E, *Capacités affaiblies : principes et application*2006, Brossard, QC: Publications CCH. xviii, 461 p.

67. Nicholas G *et al.*, *Extraordinary women : fantasies revealed* 2006, New York: Stewart, Tabori & Chang. 144 p.
68. Harrison TR and Wilson JD, *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed 1991, New York: McGraw-Hill, Health Profession Division.
69. Baughman RP, Winget DB and Lower EE, *Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2000. 17(1): p. 60-6.
70. Suarez-Almazor ME *et al.*, *Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001157.
71. Zabel P *et al.*, *Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 155(5): p. 1665-9.
72. Turktas H, Oguzulgen K and Gursel G, *Effects of Pentoxifylline and Methylprednisolone Combined Therapy on Sarcoidosis*. Turkish Respiratory Journal, 2000;1: p. 15-20.
73. Sodhi M *et al.*, *Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis*. Respir Med, 2009. 103(2): p. 268-73.
74. Yeager H *et al.*, *Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2005. 22(2): p. 147-53.
75. Kudrin A *et al.*, *Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA*. J Rheumatol, 2007. 34(3): p. 648-9.

76. Baughman RP, Lower EE and Drent M, *Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2008. 25(2): p. 76-89.
77. Zaidi AR, Zaidi A and Vaitkus PT, *Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy*. J Heart Lung Transplant, 2007. 26(7): p. 714-7.
78. Iwai K et al., *Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan*. Acta Pathol Jpn, 1993. 43(7-8): p. 372-6.
79. James DG, *Life-threatening situations in sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. 15(2): p. 134-9.
80. Rizzato G, Montemurro L and Colombo P, *The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. 15(1): p. 52-8.
81. Kieszko R et al., *The yield of endobronchial biopsy in pulmonary sarcoidosis: connection between spirometric impairment and lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid*. Respiration; international review of thoracic diseases, 2004. 71(1): p. 72-6.
82. Keir G and Wells AU, *Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test?* Seminars in respiratory and critical care medicine, 2010. 31(4): p. 409-18.

83. Gribbin J *et al.*, *Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK*. Thorax, 2006. 61(11): p. 980-5.
84. Baughman RP *et al.*, *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. 164(10 Pt 1): p. 1885-9.
85. McGrath DS *et al.*, *Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK*. Thorax, 2000. 55(9): p. 751-4.
86. Karadağ M and H. B, *Dünyada ve Türkiye'de tütün kullanım epidemiyolojisi*. Toraks kitapları, Tütün ve tütün kontrolü, 2010. 10: p. 21-35.
87. *Public Research on Smoking Habits and Campaign against Smoking*. PIAR. 1988.
88. Douglas JG *et al.*, *Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers?* Thorax, 1986. 41(10): p. 787-91.
89. Harf RA *et al.*, *Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis. Results of a case-control study*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1986. 465: p. 625-31.
90. Gupta D *et al.*, *Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India*. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, 2010. 27(1): p. 19-26.

91. Okumus G *et al.*, *Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey*. *Respirology*, 2011. 16(3): p. 446-50.
92. Rizzato G, Fraioli P and Montemurro L, *Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis*. *Chest*, 1991. 99(2): p. 301-9.
93. Rizzato G and Montemurro L, *Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss*. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 1993. 6(1): p. 116-9.
94. Gottlieb JE *et al.*, *Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy*. *Chest*, 1997. 111(3): p. 623-31.
95. Winterbauer RH and Hutchinson JF, *Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis*. *Chest*, 1980. 78(4): p. 640-7.
96. Zaki MH *et al.*, *Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study*. *New York state journal of medicine*, 1987. 87(9): p. 496-9.
97. Tachibana T, Iwai K and Takemura T, *Sarcoidosis in the aged: review and management*. *Curr Opin Pulm Med*, 2010. 16(5): p. 465-71.