

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK SARKOİDOZ HASTALARINDA FONKSİYONEL
KAPASİTE VE ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Deniz KAPTAN ÖZEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent MUTLU

İSTANBUL -2017

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK SARKOİDOZ HASTALARINDA FONKSİYONEL
KAPASİTE VE ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Deniz KAPTAN ÖZEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent MUTLU

İSTANBUL -2017

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen ve de asistanlık eğitimime çok önemli katkıları olan değerli tez Hocam Prof. Dr. Bülent MUTLU' ya,

Eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde önemli katkıları olan değerli Hocalarım, emekli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Yelda BAŞARAN' a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Kürşat TİGEN' e, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ' a, Prof. Dr. Okan ERDOĞAN' a, Doç. Dr. Nurten SAYAR' a ve Doç. Dr. Beste ÖZBEN SAĞDIÇ' a,

Tez çalışmamda bilgi birikimi ve yardımlarını esirgemeyen değerli abim Doç. Dr. Alper KEPEZ' e ve Uzm. Dr. B. Gönenç KANAR'a,

Tez çalışmamda ayrıca desteklerini sunan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Berrin CEYHAN' a ve Uzm. Dr. Derya KOCAKAYA' ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Ahmet Altuğ ÇİNÇİN' e, Doç. Dr. Murat SÜNBÜL' e, Uzm. Dr. Halil ATAŞ' a, Uzm. Dr. Emre GÜREL' e,

Bu zorlu asistanlık sürecinde her durumda birbirimize destek olduğumuz bütün değerli mesai arkadaşlarım kardiyoloji asistan hekimlerine,

Öğrencilik ve asistanlık sürem boyunca her türlü desteği sağlayan, her zaman yanımda olan değerli aileme, hayatımı anlamlandıran eşim ve oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Deniz KAPTAN ÖZEN

Ekim 2017, İstanbul

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	iii
TABLolar LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sarkoidoz	4
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji	4
2.1.2. Etyoloji ve patogeneze	4
2.1.3. Genetik ve çevresel etmenlerin birleşimi	5
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Tanı	6
2.1.6. Tedavi	10
2.1.7. Klinik	10
2.1.7.1. Akciğer dışı tutulum	
2.2. Kardiyak tutulum	13
	iv

2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Kardiyak sarkoidozun tanısında kullanılan yöntemler	15
2.2.3. Kardiyak sarkoidozun tanı kriterleri	17
2.2.4. Kardiyak sarkoidozun taraması	17
2.2.5. Kardiyak sarkoidozun prognozu	18
2.3. Pulmoner hipertansiyon	19
2.3.1. Tanım	19
2.3.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon	21
2.3.3. Tarama ve tanı	21
2.3.4. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tanım ve epidemiyolojisi	24
2.3.5. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi	24
2.3.6. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun öngören risk faktörleri	25
2.3.7. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tanısı	26
2.3.8. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun doğal seyri	28
2.3.9. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tedavisi	28
3. ARAÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışmanın tasarımı	31
3.2. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri	31
3.3. Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri	31
3.4. Çalışma protokolü	32

3.5. Ekokardiyografik teknik	33
3.6. Altı dakika yürüme mesafesi testi protokolü	35
3.7. Sağ kalp kateterizasyonu protokolü	36
3.8. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	51
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	54
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	58
8. ETİK KURUL ONAYI	73

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sarkoidoz dışı granümatöz hastalık yapan nedenler

Tablo 2: Pulmoner sarkoidoz hastalarında pulmoner BT ile saptanabilecek bulgular

Tablo 3: Kardiyak sarkoidozun klinik durumları

Tablo 4: Heart Rhythm Society kardiyak sarkoidoz tanı kriterleri konsensus raporu

Tablo 5: Kapsamlı klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması (ESC 2015 güncellemesi)

Tablo 6: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımı

Tablo 7: Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan semptomatik hastaların ekokardiyografik pulmoner hipertansiyonun olasılığı

Tablo 8: Pulmoner hipertansiyonu öngördürücü ek ekokardiyografik bulgular

Tablo 9: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon nedenleri

Tablo 10: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonu öngören risk faktörleri

Tablo 11: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon hastalarında düşük sağkalım ile ilişkili faktörler

Tablo 12: Newyork Heart Association fonksiyonel sınıflaması

Tablo 13: Borg ölçeğine göre zorlanma derecesi

Tablo 14: Demografik ve biyokimyasal parametrelerin sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 15: Demografik ve biyokimyasal parametrelerin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 16: Sol kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametrelerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 17: Sağ kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametrelerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 18: Sol ve sağ ventriküllerin 2B speckle analiz ile strain değerlerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 19: Sol ve sağ atriyumların 2B speckle analiz ile ölçülen rezervuar ve konduit fonksiyonlarının erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 20: Kontrol ve sarkoidoz grubu hastalarında ekokardiyografik PH olasılığı oranları



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tanı algoritması

Resim 2: Sol ve sağ ventriküllerin 2B speckle strain değerlendirmesi

Resim 3: Sol ve sağ atriyumların 2B speckle strain değerlendirmesi



SİMGELER ve KISALTMALAR:

2B: İki boyutlu

6 DYM: Altı dakika yürüme mesafesi

A velositesi: Mitral geç doluş velositesi

a' velositesi: Mitral doku Doppler geç doluş velositesi

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AO²: Sistemik arter oksijen saturasyonu

ASH: Antijen Sunum Hücreleri

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BHL: Bilateral hiler lenfadenopati

BMPR2: Bone morphogenetic protein receptor 2

BT: Bilgisayarlı tomografi

DAB: Diyastolik arter basıncı

DBG: Diyastolik basınç gradiyenti

DKM: Dilate kardiyomiyopati

DLCO: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi

DPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı

DZ: Deselerasyon zamanı

E velositesi: Mitral erken doluş velositesi

e' velositesi: Mitral doku Doppler erken doluş velositesi

EBUS-TBNA: Endobronşiyal ultrason klavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EMB: Endomiyokardiyal biyopsi

EN: Eritema nodozum

EIF2AK-1: Eukaryotik translation factor 2 alpha kinase 4

ESC: European Society of Cardiology

EZ: Ejeksiyon zamanı

FAD: Fraksiyonel alan değişimi

FDG-PET: Flouro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi

FEV 1: 1. saniyedeki forse ekspiratuvar volüm

FVC: Forse vital kapasite

HIV: Human immunodeficiency virus

İVKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

İVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı

İVS: İnterventriküler septum

Kİ: Kardiyak indeks

KO: Kardiyak output

KS: Kardiyak sarkoidoz

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

LA: Sol atriyum

LAP: Lenfadenopati

LGE: Geç gadolinyum tutulumu

LV: Sol ventrikül

LVDS: Sol ventrikül diyastol sonu

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVGCS: Sol ventrikül global sirkumferansiyal strain

LVGLS: Sol ventrikül global longitudinal strain

LVSS: Sol ventrikül sistol sonu

MHC: Major histocompatibility complex

MR: Manyetik rezonans

NT-proBNP: N-terminal pro B tip natriürtik peptit

NYHA: Newyork Heart Association

O²: Oksijen

OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı

OSAB: Ortalama sistemik arter basıncı

PA: Pulmoner arter

PAÇ: Pulmoner arter çapı

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PAZ: Pulmoner akselerasyon zamanı

PEZ: Pulmoner ejeksiyon zamanı

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PKUB: Pulmoner kapiller uç basınç

PVD: Pulmoner vasküler direnç

PW: Sol ventrikül arka duvar

RA: Sağ atriyum

RAB: Sağ atriyum basıncı

RV: Sağ ventrikül

RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

RVFWS: Sağ ventrikül serbest duvar strain

RVGLS: Sağ ventrikül global longitudinal strain

RV MPI TDI: Doku Doppler ile sağ ventrikül miyokard performans indeksi

RV MPI: Sağ ventrikül miyokard performan indeksi

s' velositesi: Mitral doku Doppler sistolik velositesi

SAB: Sistolik arter basıncı

SFT: Solunum fonksiyon testi

SİPH: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE: Triküspit annular plan sistolik hareketi

TEZ: Triküspit ejeksiyon zamanı

TNF- alfa: Tümör nekroz faktör alfa

TGF-beta: Transforme edici büyüme faktörü beta

Triküspit e' akımı: Triküspit doku Doppler erken doluş velositesi

Triküspit a' akımı: Triküspit doku Doppler geç doluş velositesi

Triküspit s' akımı: Triküspit doku Doppler sistolik doluş velositesi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TYJ: Triküspit yetmezlik jeti

VKI: Vena kava inferiyor

VO²: Pulmoner arter oksijen saturasyonu

WU: Wood ünite

ÖZET

Amaç: Sarkoidoz başlıca akciğer ve lenfatik sistemi tutan etyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik ve granümatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz hastalarında akciğer tutulumu, kardiyak tutulum veya pulmoner hipertansiyon (PH) nedenleri ile fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Şimdiye kadar sarkoidoz hastalarında fonksiyonel kapasiteyi etkileyen nedenler sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın amacı; sistemik sarkoidoz hastalarında fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi, etyolojisinin saptanması ve radyolojik evreleme ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Metod: Çalışmamıza kardiyak dışı biyopsi ile doku tanısı almış 56 sarkoidoz hastası (52.5 ± 10.7 yıl, 10 erkek) ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 26 kontrol hastası (48.8 ± 7.1 yıl, 6 erkek) ardışık olarak dahil edildi. Tüm hastaların fonksiyonel kapasiteleri 'Newyork Heart Association' (NYHA) sınıf değerlendirmesi, 6 dakika yürüme mesafesi (6 DYM) ölçümü ve N-terminal pro B tip natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyleri ile belirlendi. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyen pulmoner faktörler solunum fonksiyon testi ile (FEV1 ve FVC), ventrikül, atriyum fonksiyonları ve PH olasılıkları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Orta-yüksek PH olasılığı olan hastalara sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapıldı. Hastalar radyolojik evresine göre erken (evre 0 ve 1) ve orta-ileri (evre 2, 3 ve 4) evre olarak gruplandırıldı ve tüm parametreler kontrol (n = 26), erken evre (n = 21) ve orta-ileri evre (n = 35) arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Sarkoidoz hastalarında NYHA sınıfları ve NT-proBNP düzeyleri daha yüksek, 6 DYM' leri daha düşük saptandı. FEV 1 ve FVC seviyelerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre fark yok iken orta-ileri evre hasta grubunda klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük ölçüldü. Her iki ventrikül global strain değerleri ve her iki atriyumun rezervuar ve kondüit fonksiyonları hasta grubunda daha düşük olduğu saptandı. FVC seviyesi ve sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB)' nın; 6 DYM' nin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulundu.

Sonuç: Sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre her iki ventrikül global strain değerleri ve her iki atriyum rezervuar ve kondüit fonksiyonlarında düşüş ölçülmesine, FEV 1 ve FVC düzeylerinde ise hem istatistiki hem de klinik olarak anlamlı azalma saptanmamasına rağmen akciğer tutulumu ve buna bağlı gelişen SPAB artışının 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitenin bağımsız öngördürücü faktörü olduğu gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Sarkoidoz; 6 DYM, NT-proBNP, 2B speckle tracking ekokardiyografi

SUMMARY

Background: Sarcoidosis is a multisystem and granulomatous disease primarily affecting the lungs and lymph nodes with unknown etiology. In patients with sarcoidosis have worse functional capacity associated with pulmonary and cardiac involvement or pulmonary hypertension (PH). The functional capacity of the patients with sarcoidosis until now not systematically assessed. The aim of the study; to evaluate functional capacity and affecting factors and investigation of relationship with radiological staging in the patients with systemic sarcoidosis.

Methods: 56 extracardiac biopsy proven patients with sarcoidosis (52.5 ± 10.7 years, 10 men) and 26 age and gender similar controls (48.8 ± 7.1 years, 6 men) were consecutively included. The functional capacity was demonstrated with Newyork Heart Association (NYHA) functional class, 6 minutes walking distance (6 MWD) and N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels. To evaluate affecting factors of functional capacity we used pulmonary functional testing (FEV 1 and FVC) and transthoracic echocardiography (biventricular and biatrial functions and probabilities of PH). In assumed intermediate to high level of probability of PH, right heart catheterization (RHC) was performed. Patients of sarcoidosis were separated early stage (stage 0 and 1) and mid-late stage (stage 2, 3 and 4) using radiological signs according to recommendations and all parameters were compared between control (n = 26), early stage (n = 21) and mid-late stage (n = 35) groups.

Results: In the patients with sarcoidosis had low 6 MWD and high NYHA class and NT-proBNP levels. Although there was no significant difference between the controls and the patients with sarcoidosis, FEV 1 and FVC levels was lower but not clinically significant in the mid-late stage group. Biventricular global strain levels and biatrial reservoir and conduit functions was lower in the patients with sarcoidosis. FVC and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) were an independent predictors of 6 MWD.

Conclusion: Although biventricular global strain levels and biatrial reservoir and conduit functions was lower in the patients with sarcoidosis and FEV 1 and FVC levels were no significant difference between the controls and the patients with sarcoidosis, pulmonary involvement and associated SPAP increase were independent predictors of the functional capacity which was quantified by 6 MWD.

Keywords: Sarcoidosis, 6 MWD, NT-proBNP, 2D speckle tracking echocardiography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarkoidoz etyolojisi tam olarak bilinmeyen kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Sıklıkla akciğer ve lenf nodlarını tutmakla birlikte karaciğer, cilt, eklem, kalp, beyin gibi birçok organı tutabilmektedir. Sarkoidoz genel olarak %4' ün altında mortalitesi olan iyi prognozlu bir hastalık olmasına rağmen ileri pulmoner fibrozis, kardiyak tutulum veya PH varlığında sağ kalım azalmaktadır.

6 DYM fonksiyonel kapasiteyi kantifiye eden ve hastalığın prognognozu hakkında fikir veren kullanışlı bir testtir. Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarının 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Fonksiyonel kapasitenin azalmasının etyolojik nedenleri arasında en önemlileri akciğer tutulumu, kardiyak tutulum ve PH' dur. Literatürde fonksiyonel kapasite azalışının etyolojisine yönelik sistematik bir çalışma tespit edilememiştir.

Sarkoidoz ilişkili klinik kardiyak tutulum %5 oranında görülmekte iken asemptomatik tutulum oranı %20-25' tir. Sarkoidoz genellikle ileti sistemi ve miyokardı tutmakla birlikte tüm kardiyak yapıları tutabilir. Sol ventrikül disfonksiyonunun derecesi hastalığın prognozunu gösteren en önemli belirteçtir. Bu nedenle kardiyak disfonksiyonun erken tanısı önem arz etmektedir. Subklinik ventriküler ve atriyal disfonksiyonun saptanmasında 2B speckle strain analizleri bilinen değerli yöntemlerdir.

PH ileri evre sarkoidoz hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bilinen bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda PH insidansı %5-20 arasında değişmekle birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) prevalansı net değildir. Sarkoidoz interstisyel akciğer tutulumu, sol veya sağ ventrikül disfonksiyonu, hipoksemi veya lenf nodlarının pulmoner artere basısı veya granulatöz pulmoner arterit gibi farklı mekanizmalar ile sarkoidoz ilişkili PH (SİPH) neden olabilir.

Çalışmamızın amacı; sarkoidoz hastalarında fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi, etyolojisinin saptanması ve radyolojik evreleme ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkoidoz

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji:

Sarkoidoz yaygın görülen başlıca akciğer ve lenfatik sistemi tutan multisistemik ve granülomatöz bir hastalıktır. Prevalansı 100.000 'de 4.7-64 olarak bilinmekte olup, kuzey Avrupa ve Afrika asıllı Amerikalılarda daha sık görülmektedir. Nonkazeifiye granülomlar histopatolojik tanının temelini oluşturur. Hastaların %90'ından fazlasında akciğer tutulumu izlenmekle birlikte deri, göz, karaciğer, kalp, parotis bezi, dalak ve diğer organların tutulumu görülebilir. 25-60 yaş arasında sık görülmekte olup 15 yaş altı ve 70 yaş üstünde daha az sıklıkta izlenmektedir (1, 2). Kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olmakla birlikte, siyah ırkta beyaz ırka göre %75 oranda daha sık saptanır (3). Siyah ırkta daha akut seyirli olup ciddi hastalık görülme sıklığı daha fazladır (4).

2.1.2. Etyoloji ve patogenezi:

Etyolojisi tam olarak bilinmemekte olup genetik zemin taşıyan kişilerde bilinmeyen antijenlere karşı gelişen immünolojik aşırı yanıt olduğu düşünülmektedir (5). Antijen sunum hücreleri (ASH) olarak bilinen makrofaj ve dendritik hücreler tarafından fagosite edilen antijenler ASH'nin yüzeyinde T-tip lenfositlerin yüzeyinde bulunan MHC (major histocompatibility complex) sınıf II ile eşleşebilecek epitoplara oluşturur. Bu eşleşme nativ T-tip lenfositleri Th1 fenotipine dönüştürür ve sarkoid granülom formasyonunun oluşumuna neden olacak birçok sitokin ve kemokinler salgılanır (6). Sarkoid granüloma neden olan en

önemli sitokinler tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve transforme edici büyüme faktörü betadır (TGF-beta).

TNF-alfa alvelolar makrofajlardan bol miktarda salınarak granümatöz inflamasyonda önemli bir rol oynar. Bu nedenle TNF-alfa inhibitörleri sarkoidoz tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (7).

TGF-beta hücre dışı alanda bulunur ve fibroblast kemotaksisi yapar. Artmış TGF-beta seviyelerinin pulmoner fibrozisten sorumlu olduğu düşünülmektedir (8, 9). Özellikle aktif hastalık döneminde bronkoalveolar lavaj (BAL)' da yüksek TGF-beta seviyeleri izlenmektedir (10).

Çalışmalar ayrıca butyrophilinlike 2 gen ve annexin A11 genlerinin sarkoidoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11-15).

2.1.3. Genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi:

Newman ve arkadaşlarının yapmış olduğu sarkoidozun vaka kontrollü etyolojik çalışmasında (ACCESS çalışması) çevresel ve mesleki maruziyet ile sarkoidoza neden olan birçok etmen ile birlikte genetik yatkınlığın da önemli bir etken olduğu bulunmuştur (4). Bu çalışmada sarkoidozlu hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Çevresel ve mesleki maruziyet olarak küflü ortamlarda çalışmak, sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, silika, talk, metal, böcek ilacı maruziyeti bunlara birer örnektir. Aynı çalışmada sigara kullanımının sarkoidoza karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır.

Enfektif ajanların sarkoidoz ile ilişkisi ise geçmiş çalışmalardan bilinmektedir. Mycobacterium tuberculosis en bilinen örneğidir (16).

2.1.4. Patoloji:

Klinik uygunluk durumunda dokuda nonkazeifiye granülomların varlığı sarkoidoz tanısı için karakteristiktir. Sarkoid granülomların en sık görüldüğü yerler lenf nodları (özellikle intratorasik), akciğer, karaciğer, dalak ve deridir. Granülomlar epitelioid hücreler ve dev hücreler ile çevrilidir ve ortada minimal nekroz içerir veya hiç nekroz içermez (17). Çevresi ise CD8, B-tip lenfositler ve Ig-A üreten plazma hücreleri ile çevrelidir. Epitelioid hücreler ise metabolik olarak aktiftir ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve kalsitriol salgılar (18-20).

2.1.5 Tanı:

Sarkoidoz tanısı diğer granüloamatöz hastalıkların dışlanması sonrasında uygun klinik ile birlikte patolojik ve radyolojik bulgular ile konur. Bu nedenle sarkoidoz tanısını koyduran spesifik bir test yoktur. Granüloamatöz hastalık yapan diğer durumlar Tablo 1’de belirtilmiştir (4).

- **Akciğer filmi:** Pulmoner sarkoidoz hastalığını değerlendirmek için en sık kullanılan testtir. Sarkoidoz evrelemesi ilk olarak 1958’de K.Wurm tarafından yapılmış olup 1960 yıllarında Scadding tarafından modifiye edilmiştir (21) . Radyolojik evreleme pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) ile değil akciğer radyografi ile yapılır. Bu radyolojik evreleme sarkoidoz hastaları için prognostik bir göstergedir.

Evre 0: Ekstrapulmoner tutulum varlığında lenfadenopati (LAP) veya pulmoner infiltrasyon yok

Evre 1: Hiler veya mediastinal LAP varlığı

Evre 2: Hiler LAP ile birlikte pulmoner infiltrasyon varlığı

Evre 3: Yalnızca pulmoner infiltrasyon varlığı

Evre 4: Pulmoner fibrozis veya son dönem akciğer hastalığı

İlk tanıda yapılan evrelemede hastaların %25-65'ini evre 1, %20-40'ını evre 2, %10-20'sini evre 3, %5'ini evre 4 hastalar oluşturmaktadır (22). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da sonuçlar benzer bulunmuştur. Yetmiş kişide yapılan retrospektif çalışmada akciğer grafisi ise değerlendirilen olgularda evre 1 ve evre 2 olgular (%35, %40) çoğunluğu oluşturmaktadır (23). 1990-2000 yılları arasında tanı konmuş 147 hasta dosyası retrospektif olarak tarandığında, vakaların %45.5'i evre 1, %50.5 evre 2 olarak tespit edilmiştir (24).

Tablo 1: Sarkoidoz dışı granülomatöz hastalık yapan nedenler

Enfeksiyöz ajanlar	Mikobakteriler: tuberküloz, atipik mikobakteri enfeksiyonları Mantarlar: histoplasmosis, coccidioidomycosis Bakteriler: brucellosis, chlamydia Spirochetler: treponemal enfeksiyonlar (sifiliz) Parazitler: leishmaniasis, toxoplasmosis
Çevresel ve mesleki maruziyet	Hipersensivite pnömonisi Kronik berilyum hastalığı, diğer metallere bağlı gelişen granülomatöz hastalıklar (titanyum, alüminyum, zirkonyum) Metotreksat ilişkili pnömoni
Diğer durumlar	Neoplazi: lenfoma, tümör ilişkili granülomlar Otoimmün hastalıklar: Wegener granülomatozu, primary biliyer siroz, Churg–Strauss sendromu

- **Pulmoner BT:** Akciğer grafisinde saptanan bulguların ileri değerlendirilmesinde kullanılır. Her ne kadar radyolojik evreleme akciğer grafisine dayansa da parankimal değişikliklerin saptanmasında pulmoner BT çok daha duyarlıdır. Pulmoner BT ile saptanabilecek bazı bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir (25).

Tablo 2: Pulmoner sarkoidoz hastalarında pulmoner BT ile saptanabilecek bulgular

Reversible değişiklikler	İrreversible değişiklikler
Klasik bulgular Lenfadenopati: bilateral hiler, mediastinal, sağ paratrakeal, subkarinal, aortopulmoner Retikülonodular patern: mikronodüller (2–4 mm) Perilenfatik yayılım (peribronkovasküler, subplevral, interlobuler septal) Üst ve orta zonlarda belirgin parankimal değişiklikler	Klasik bulgular Orta ve üst zonlarda belirgin retiküler opasite, Yapısal distorsiyon Bronşiektazi Üst zonlarda belirgin volüm kaybı Kalsifiye nodül Fibrokistik değişiklikler
Daha nadir bulgular Lenfadenopati: unilateral, izole, anterior ve posterior mediastinal, parakardiak Retiküler patern: izole kavitasyon, izole buzlu cam görüntüsü Mozaik patern Plevral tutulum (efüzyon, plevral kalınlaşma, şilotoraks, pnömotoraks) Makronodüller (>5 mm)	Daha nadir bulgular Bal peteği görünümü Alt zonlarda belirgin retiküler opasite

- **Flouro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET):** Aktif inflamasyonun saptanmasında FDG-PET ile görüntüleme diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Toraks içi veya dışı lenf nodu tutulumunu göstererek aynı zamanda biyopsi için yönlendirici olmaktadır. FDG-PET görüntüleme ile aktif tutulumun saptanması tedavi için de yönlendirici olmaktadır. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası FDG tutulumunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma aynı zamanda semptomatik ve radyolojik bulguların düzelmesi ile de koreledir (26-30) .

- **Bronkoalveolar lavaj (BAL):** BAL sarkoidoz tanısında sık kullanılan bronkoskopik bir tekniktir. Lavaj örneğinde artmış CD4/CD8 oranı, Ig-G seviyeleri sarkoidoz ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada CD4/CD8 oranının 3,5 üzerine olması tanısal duyarlılığı %53 olup özgüllüğü %94' tür (31). BAL sıklıkla enfeksiyon ve malignite durumlarının dışlanması için kullanılmaktadır.

- **Endobronşiyal ultrason klavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA):** Geçmişte mediastinoskopik lenf nodu biyopsisi sarkoidoz hastalığı için altın standart tanı yöntemi idi. Sonrasında gelişen bronkoskopik yöntemler endobronşiyal ve transbronşiyal pulmoner biyopsiye olanak tanıdı. Son yıllarda EBUS- TBNA ise yüksek tanısal duyarlılığı ve düşük komplikasyon oranları ile en sık tercih edilen tanı yöntemidir. Navani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EBUS-TBNA'nun nonkazeifiye granülomların saptanmasında %85 duyarlılığa ve %53 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (bronkoskopik tanı duyarlılığı %35). Bronkoskopik biyopsi ve EBUS-TBNA birlikteliğinde duyarlılık %93'e ulaşmaktadır (32).

- **Solunum fonksiyon testi (SFT):** SFT ile saptanan bulgular nonspesifik olup restriktif veya obstriktif fizyolojide olabilir. Düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) düzeyleri ise pulmoner parankimal tutulumu veya PH geliştiğine işaret edebilir.

- **Biyokimyasal testler:** Biyokimyasal tetkikler nonspesifik olup tanıyı desteklemek için kullanılırlar. ACE sarkoid granülom içindeki epitelooid hücrelerden sentezlenir. Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle tanısal amaçlı kullanılmamaktadır. Yüksek ACE seviyeleri aktif hastalık, tedavisiz hastalık veya ciddi pulmoner parankimal tutulumu gösterirken düşük ACE seviyeleri inaktif hastalık veya başarılı tedavi edilmiş hastalığı gösterir (33, 34).

Yüksek interlökin reseptör 2 seviyeleri, hipergamaglobulinemi, lenfopeni ve yüksek karaciğer enzim seviyeleri de sarkoidoz hastalarında saptanabilen biyokimyasal bulgulardır.

2.1.6 Tedavi:

Sarkoidoz hastalarının tümünde tedavi endikasyonu yoktur. Genel yaklaşım olarak semptomatik, aktif inflamasyonu olan, ilerleyici organ hasarı olan ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan hastalara tedavi verilirken, asemptomatik, aktif inflamasyonu olmayan, organ hasarı olmayan ve pulmoner fonksiyonları iyi olan hastalar tedavisiz takip edilir.

- **Sistemik kortikosteroidler:** İlk sıra tedavide tercih edilen ajan steroidler. Mevcut yan etkileri en aza indirmek için mümkün olan en düşük ve etkili dozda steroid tercih edilir.

- **Sitotoksik ajanlar:** Metotreksat, azotioprin, leflunamid, mikofenalat mofetil ve TNF-alfa antagonistleri immunsupresif etkileri ile sarkoidoz hastalarında kullanılabilir.

- **Akciğer transplantasyonu:** Medikal tedavinin başarısız olduğu son dönem pulmoner sarkoidoz hastalarında akciğer transplantasyonu endikasyonu mevcuttur. Multisistemik tutulum olması nedeni ile transplantasyon sonrası yaşam beklentisi verileri net değildir. Transplant sonrası kötü prognostik kriterler arasında bazal hipoksemi, PH, düşük kardiyak indeks (Kİ) ve yüksek sağ atriyum basıncı (RAB) sayılabilir. İleri evre transplant bekleyen sarkoidoz hastalarında RAB ile mortalite arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (35).

2.1.7 Klinik:

Sarkoidoz hastalığı asemptomatik bir hastada insidental olarak akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, yapılan araştırmalarda konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organa ait bulgularla da ortaya çıkabilmektedir (36). Sarkoidoz tüm organları tutabilir. Ancak hastaların %90' dan fazlasında akciğer tutulumu veya intratorasik lenf nodu tutulumu görülür. Raslantısal olarak akciğer grafisinde bilateral hiler lenf nodu izlenen ve sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık 2/3' ü asemptomatiktir. Semptomların büyük kısmı akciğer tutulumuna bağlı olarak oluşan solunumsal yakınmalardan oluşmaktadır (37, 38).

- **Akciğer Tutulumu;** Sarkoidozlu hastaların %90' ından fazlasında akciğer parankimi ve mediastinal lenf nodları etkilenmiştir. Dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı hastaların yaklaşık

olarak yarısında görülür. Parankim tutulumu daha yaygın olarak görülebilsede, havayolu obstrüksiyonu ve bronşektaziye yol açabilen havayolu tutulumu da görülebilir. Hastaların yaklaşık olarak %20' sinde havayolu hiperreaktivitesi raporlanmıştır. Bu hastaların elektron mikroskopisinde; epitel permeabilite artışı ve yüzeysel sinir uçlarının açığa çıktığı, yaygın epitel hasarı gösterilmiştir. Granülamatöz inflamasyon, fibrozis ve kalsifikasyona bağlı plevral kalınlaşma nadiren görülmektedir. Hastaların %10-20' sinde granülamatöz inflamasyon, skar dokusu ve fibrozis oluşumuna yol açarak kronik sarkoidoz gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir (37, 38).

Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. Sarkoidozlu hastaların %20-30' undan daha fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip defekt saptanırken, pek çok çalışmada obstrüktif tip defekt de bildirilmiştir (37).

Sarkoidozlu hastaların %1-4' ünde PH da görülebilmektedir. PH mekanizması tam aydınlatılamamıştır; akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında direnç artışına yol açabilir. Ayrıca, damarların granülomlarla tutulabildiği de görülmüş olup lenfadenopatiye bağlı pulmoner damarlara dıştan bası da PH neden olabilir (38).

Sarkoidozda hastalığın başlangıç şekli, prognozu etkileyen bir faktördür. Hastalığın başlangıcı 3 şekilde olabilmektedir (38):

- **Akut form:** Akut olarak eritema nodozum (EN) ve bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ile sarkoidoz başlayabilir. Genellikle bu tabloyu, Löfgren Sendromu olarak bilinen; ateş, poliartirit, EN ve üveit oluşturur. EN, alt ekstremitelerde birkaç santimetre büyüklüğünde kırmızı ve hassas nodüller şeklindedir. Sarkoidozda görülen poliartirit şiddetli olup, genellikle hareketleri kısıtlar. Tipik olarak ayak bilekleri, ayak ve dizler etkilenirken; el ve el bileği seyrek olarak etkilenir. Hastaların %10' unda akciğer grafisi normaldir. Prognoz iyi olup tipik olarak birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden düzelir. Heerfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizi ve ateş olarak bilinen akut bir tablodan oluşur.

- **Subakut form:** İki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri ya da semptomlarından oluşur.

- **Kronik form:** İki yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları ya da semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygın bulunmuştur.

2.1.7.1. Akciğer dışı tutulumlar:

- **Üst Solunum Yolları Sarkoidozu:** Nazal sinüsler ve larinksin tutulumuna bağlı olarak hastaların %5-10' unda izlenir. Nazal konjesyona bağlı semptomlar, sinüzit, epistaksis sıklıkla kroniktir ve dekonjestanlara ve inhaler steroide yanıtıdır. Kronik hastalık ve cerrahi girişim nazal septumda yapısal değişikliğe ve 'saddle nose' deformitesine neden olur. Nadiren larinks sarkoidozu kronik cilt lezyonları, lupus pernio ile ilişkilidir. Oral ve farenks sarkoidozu nadirdir. Makroglossi, dil ve damakta kitle ile ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (38, 39).

- **Deri Sarkoidozu:** Deri tutulumu olguların yaklaşık %25' indedir. EN ve lupus perniotipik lezyonlardır; bu tipik lezyonlar dışında plaklar, makulopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo ve hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir. EN genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; sıklıkla komşu eklemlerde şişliğe neden olabilmektedir (37-40). BHL, EN ve artrit ile başvuran hastalar sarkoidoz için tipiktir ve Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Hastaların % 9-34' ünde görülür (41). Başka bir hastalık kuşkusu yoksa bu tablo varlığında doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısı konulabilir. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir. Lupus pernio ise kronik sarkoidozun işaretidir ve sıklıkla akciğer fibrozisine eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak ve kulakta renk değişikliği ve sert plaklar oluşumu ile seyreder, sıklıkla burun mukozası da tutulur (39).

- **Kas- İskelet Sistemi Tutulumu:** Sarkoidozlu hastaların %25-39' unda eklem ağrısı olurken, deformite oluşturan artrit nadirdir. Semptomatik kas tutulumu da nadir görülür. Kemik kistleri daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülebilmektedir (38).

- **Göz Tutulumu:** Göz tutulumunun sıklığı %20-30 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. En sık üveit görülür. Tüm üveitli hastaların %3-7' sinde etyoloji sarkoidozdur. Üveit sıklıkla anterior üveit olarak görülür, tek taraflı olabildiği gibi her iki gözü de tutabilir. Kronik üveit, kronik sarkoidozlu hastaların %20' sinde izlenir ve glokom, katarakt ve körlüğe kadar gidebilir. Diğer göz lezyonlarına örnek olarak konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sikka sayılabilir (36, 38).

- **Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu:** Karaciğer biyopsilerinde %50' nin üzerinde granülomatöz inflamasyon saptanır, ancak hastaların çoğu asemptomatiktir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği nadirdir. Gastrointestinal sistem tutulumu %10' dan az olup, hastaların çoğunda bulgu yoktur (42).

- **Sinir Sistemi Tutulumu:** Klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu %10' un altındadır. En sık görülen bulgu bilateral veya unilateral yedinci sinir paralizi (Bell's) ile birlikte olan kranial nöropatidir. Paralizi sıklıkla spontan veya steroid tedavisi ile geriler ancak yıllar içinde tekrar edebilir. Nadiren kitle lezyonu, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Nörosarkoidozlu hastaların %62-74' ünde nörolojik belirtiler hastalığın başlangıç belirtileridir (38). Sarkoidozlu vakalarda sinir sistemi tutulumunun tanısı sıklıkla, başka bir organda sarkoidozun gösterilmesi ve diğer nörolojik hastalıkların ekartasyonu ile konulmaktadır. Şüpheli olgularda görüntüleme yapılmalıdır (43).

- **Hematolojik Tutulum:** 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 gözlemlendiği rapor edilmiştir (36, 43).

- **Endokrin Bozukluklar:** Hiperkalsemi olguların %2-10' unda bulunur, hiperkalsemi daha sıktır. Granüloamatöz inflamasyon alanlarındaki epiteloid hücreleri ve makrofajlar tarafından vitamin D' nin aktif formuna dönüştürülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperkalsemi ve hiperkalseminin saptanıp düzeltilmemesi nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Diyabetes insipidus, hipotiroidi, hipertiroidi, adrenal süpresyonu gibi endokrin bulgular çok nadirdir. Parotis bezlerinde şişme, ağırlı büyüme olabilir (44).

2.2. Kardiyak tutulum:

2.2.1. Epidemiyoloji:

Sarkoidoz hastalarının yalnızca %5' inde klinik olarak belirgin kardiyak tutulum belirlense de, patolojik serilerde %20 oranında saptanmıştır. Kalp tutulumu sarkoidozun diğer

organ tutulumlarından önce, diğerleriyle eş zamanlı veya diğer tutulumlarından sonra ortaya çıkabilir. Hastaların 1/3'ünde sadece kardiyak tutulum görülebilir. Klinik tablo granülomların lokalizasyonuna, genişliğine ve hastalığın aktivitesine bağlıdır. Pulmoner/sistemik sarkoidoz hastalarının %20-25'inde ise asemptomatik kardiyak tutulum (klinik olarak sessiz hastalık) olduğu tahmin edilmektedir (45-49). Otopsi serilerine dayanan bu çalışmalar kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye geç gadolinyum tutulumu (LGE) yöntemi ile yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir.

Sarkoidoz genellikle ileti sistemi ve miyokardı tutmakla birlikte tüm kardiyak yapıları tutabilir. Sarkoidozun kardiyak tutulumuna bağlı klinik durumlar Tablo 3'te verilmiştir. Kapak tutulumu olarak en sık papiller kasların granümatöz tutulumuna bağlı veya ventriküler yeniden şekillenmeye bağlı mitral yetersizlik görülür (50). Mitral kapağın direkt tutulumu oldukça nadirdir. Diğer kapakların tutulum oranı ise %3'ün altındadır (41, 51, 52).

Tablo 3: Kardiyak sarkoidozun klinik durumları

Klinik durumlar	Histoloji
Asemptomatik granülomlar	Miyokardiyal insidental granülomlar
İleti defektleri	İleti sisteminde granülom veya fibrozis
Atriyal aritmiler	Ventriküler disfonksiyon, PH, infiltrasyon
Mitral yetersizlik	Papiller kas disfonksiyonu
Ventriküler anevrizma	Miyokardiyal fibrozis
Ventriküler aritmiler	Miyokardiyal granülom veya skar
Konjestif kalp yetersizliği	İnflamasyon ve fibroze bağlı yeniden şekillenme
Perikardiyal efüzyon ve fibrozis	İnflamasyon, fibrozis

Miyokardiyal tutulum ise en sık lokal hipertrofi veya diskinezidir. En sık tutulan

miyokardiyal bölgeler sol ventrikül serbest duvarı ve interventriküler septum iken nadir olarak sağ ventrikül ve atriyumları da tutabilir (41). Granülomatöz tutulumlar ilerleyen dönemlerde skar ve yeniden şekillenmeye yol açarak sol ventrikül dilatasyonu, lokal hipertrofi veya anevrizma meydana getirir (%8-10) (53, 54). Difüz miyokardiyal tutulumlar ise dilate kardiyomiyopati, global hipokinezi ve sol ventrikül disfonksiyonuna yol açar (55-60). Kardiyak sarkoidoz aynı zamanda sağ ventrikül displazisini taklit edebilir (61, 62). Miyokardiyal lezyonlar genel olarak koroner arterlerin granülomatöz arteritine bağlanmaktadır (56).

İleti sistemi ve interventriküler septum tutulumuna bağlı olarak atriyoventriküler blok, dal bloğu veya bradikardik aritmiler ortaya çıkabilir (41, 51, 56). Skar ve iyileşmiş dokuların birarada bulunması mikro re-entry aritmilere neden olabilir. Yine atriyal dilatasyon veya infiltrasyona bağlı olarak supraventriküler aritmiler görülebilir (41, 51, 52).

Perikardiyal infiltrasyona bağlı olarak da perikardiyal efüzyon, fibrozis ve restriktif perikardit görülebilir. Pulmoner/sistemik sarkoidozlu hastaların %10-21' de kardiyak semptom yok iken ekokardiyografik olarak perikardiyal efüzyon görülebilmektedir (41, 63, 64).

2.2.2. Kardiyak sarkoidozun tanısında kullanılan yöntemler:

Kardiyak sarkoidoz (KS) değerlendirmesinde kullanılabilecek birbirlerine göre avantaj ve dezavantajı olan birçok tetkik vardır:

- **Elektrokardiyografi (EKG):** Sarkoidoz hastalarının EKG' lerinde %20-40' ında patolojik bulgu vardır fakat çoğu bulgu sarkoidoz hastalığı için spesifik değildir (65, 66). Fleming ve ark İngilterede 300 kardiyak sarkoidozlu hastada yaptığı bir çalışmada %45' inde ventriküler aritmi, %35' inde ileti kusuru, %28' inde supraventriküler aritmi izlenmiştir (56). İleti kusuru olarak izole dal bloğu veya fasiküler blok görülebilir. Sağ dal bloğu sol dal bloğuna nazaran daha sık saptanır. Bunun dışında fragmente QRS kompleksi, ST-T değişiklikleri, patolojik Q dalgası hatta nadir olarak epsilon dalgası görülebilir. Klinik olarak sessiz tutulumda ise anormal EKG hastaların sadece %3.2-8.6' ında görülmektedir (67-73). Egzersiz EKG ve

spiroergometri miyokardiyal iskemiye değerlendirmede ve kardiyovasküler ve pulmoner limtasyonları ayırt etmede bazal EKG' den daha değerlidir (55, 66, 74-76). 24 saat holter incelemesi ise tanı ve risk değerlendirmesinde kullanılabilir. 38 sarkoidoz hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada kardiyak tutulumu olan 12 hastada (%67) >100 ventriküler ekstra atım izlenmiştir (kontrol grubunda %5) (75). Holter EKG antibradikardik pacemaker veya intrakardiyak defibrilatör uygulamaları içinde de kritik rol oynamaktadır. EKG veya holter EKG ile herhangi bir patoloji saptanırsa ekokardiyografik inceleme önerilir.

- **Ekokardiyografi:** Ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanışlı, ucuz, tekrar edilebilir, invaziv olmayan bir metoddur. Ekokardiyografik bulgular hastalığa spesifik değildir. En sık görülen bulgu interventriküler septumda (özellikle bazal septumda) görülen kalınlaşmadır. Yazaki ve ark yaptığı 15 kardiyak sarkoidoz ve 30 idiyopatik dilate kardiyomiyopati (DKM) hastasını karşılaştırıldığı çalışmada sarkoidoz hastalarının %73' ünde ventrikül duvarında kalınlaşma (sıklıkla septumda) izlenmiştir (77). DKM hastalarında ise bölgesel hipertrofi izlenmemiştir. Daha nadir olarak görülen konsantrik hipertrofi hipertrofik kardiyomiyopatiyi taklit edebilir. Anevrizma, izole duvar hareket kusuru, sol veya sağ ventrikül diastolik/sistolik disfonksiyonu diğer görülebilecek anormalliklerdir. Gelişen strain analizleri teknikleri kardiyak sarkoidozun erken tanısında önem arz etmektedir (78).

- **Kardiyak MR görüntüleme:** KS için spesifik bir MR görüntüleme bulgusu olmamakla birlikte endokardiyal sınırda multi-fokal ve yama tarzı tutulum KS için tipiktir (79). LGE tutulumu sık olarak bazal segmentte (özellikle septum ve lateral duvarda) izlenir. Tipik olarak LGE epikardiyal ve mid miyokardiyal düzeyde olmakla birlikte subendokardiyal veya transmural tutulum da izlenebilir. Yine nadir olarak sağ ventrikül serbest duvarında LGE görülebilir (70, 80, 81). Klinik olarak sessiz korunmuş LV sistolik fonksiyonlu hastalarda erken tanıda kullanım değeri yapılan çalışmalarla artmaktadır (67, 68, 70, 71, 81-83).

- **FDG-PET:** KS tanısı için patogonomik bulgu olmamakla birlikte fokal veya diffüz FDG tutulumu aktif hastalığı gösterir. Bu nedenle FDG tutulumunun KS tedavisi için yönlendirici olacağı düşünölmektedir. FDG-PET BT konuda tecrübeli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Doğru değerlendirme için unutulmaması gerekenlerden biri fizyolojik miyokardiyal FDG tutulumunun önlenmesidir. İşlem öncesi hazırlık için birçok protokol olmakla birlikte en sık kullanılanı işlem den önceki gün en az 12 saat süre ile yağdan yüksek düşük karbonhidrattan fakir diyet yapılmasıdır. Uygun diyet uygulanmayan hastalarda yanlış pozitif FDG tutulum riski artmaktadır (84-87).

Japon Nükleer Kardiyoloji Derneğinin 2014'te yayınladığı kılavuzda FDG-PET'nin KS hastalarında kardiyak tutulumun gösterilmesinde prognostik değeri olduğu vurgulanmıştır (87, 88). KS düşünülen hastalarda kardiyak dışı tutulumu göstermek için ve biyopsi alanının belirlenmesi için tüm vücut FDG-PET değerlendirmesi diğer yöntemlere ek olarak önerilmektedir (48). Yeni teknoloji olan PET/Kardiyak MR füzyon görüntüleme ise hem inflamasyonu hem de fibrozis/skari değerlendirmeye olanak tanımaktadır (89).

- **Biyokimyasal belirteçler:** Kandolin ve ark. 2015'te yaptığı bir çalışmada 64 yeni tanı kardiyak sarkoidoz hastasının 33'ünde (%67' si) yüksek duyarlıklı troponin seviyelerinin normalin üzerinde olduğu ve 4 hafta steroid tedavisi sonrası normal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (90).

- **Endomiyokardiyal biyopsi (EMB):** Kardiyak dışı sarkoidoz kliniği olmayan, tüm vücut FDG-PET ile tutulum olmayan veya kardiyak dışı tutulum olanlarda doku biyopsisinin negatif olduğu durumlarda tanıyı doğrulamak için EMB önerilmektedir. Tutulumun sıklıkla fokal olması nedeni ile EMB tanı duyarlılığı düşüktür. EMB ile tanı duyarlılığını arttırmak için güncel kılavuzlarda elektrofizyolojik veya görüntüleme (PET veya kardiyak MR) kılavuzluğunda biyopsi önerilmektedir (86). Bu teknikler ile pozitif biyopsi oranları %50' ye ulaşmaktadır (48, 90, 91).

2.2.3. Kardiyak sarkoidoz tanı kriterleri:

KS tanısı için en güncel tanı kriterleri 2014'te Heart Rhythm Society tarafından tanımlanmış olup Tablo 4' te açıklanmıştır (86).

2.2.4. Kardiyak sarkoidozun taraması:

Ekstrakardiyak sarkoidoz hastalarında kardiyak tutulumun taranmasında duyarlık ve özgüllük belirten sınırlı çalışma mevcuttur. Mehta ve ark. yaptığı bir çalışmada ekstrakardiyak sarkoidozu olan 62 hastada öykü, EKG, holter EKG ve ekokardiyografilerinden herhangi

birinde bulgu ile birlikte kardiyak semptomunun olması kardiyak sarkoidoz için %100 duyarlılık ve %87 özgüllüğe sahiptir (67). Negatif bulgu olanlarda tekrarlayan tarama ile ilgili veri yoktur.

Tablo 4: Heart Rhythm Society kardiyak sarkoidoz tanı kriterleri konsensus raporu

Kardiyak sarkoidoz tanısı için iki yol vardır:

(1) Histolojik tanı (kesin tanı):

Diğer granümatöz durumlar yokluğunda miyokardiyal biyopside kazeifiye olmayan granülomların görülmesi

(2) Klinik tanı (olası tanı):

(a) Kardiyak dışı tutulum yerinden histolojik tanı

ve

(b) Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının olması

- Steroide ve/veya immünsupresife yanıt veren kardiyomiyopati veya kalp bloğu
- Açıklanamayan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü $<40\%$
- Açıklanamayan sürekli ventriküler taşikardi (spontan veya indüklenen)
- Mobitz Tip II veya üçüncü derece kalp bloğu
- Kardiyak FDG-PET görüntülemesinde KS ile uyumlu yama tarzı tutulum
- Kardiyak MR görüntülemesinde KS ile uyumlu geç gadolinyum tutulumu
- KS ile uyumlu pozitif galyum tutulumu

ve

(3) Diğer durumların dışlanması

2.2.5. Kardiyak sarkoidozun prognozu:

Kardiyak sarkoidoz hastaları kardiyak tutulumu olmayan hastalara göre daha kötü

prognozludur. Kardiyak mortalite kalp yetersizliği veya ani kardiyak ölüme bağlı olmaktadır. Klinik olarak manifest hastalarda en önemli prognostik faktör LV disfonksiyonunun derecesidir (92). Chiu ve ark. yaptığı bir çalışmada LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) normal kişilerde 10 yılda mortalite görölmezken, LVEF <%30 olanlarda 10 yıllık yaşam beklentisi %19' dur (93). Klinik sessiz kardiyak tutulumda prognozla ilgili toplam 8 çalışmadan 286 hastada yapılan beş çalışmada 23 ay takipde kardiyak olay görölmezken üç çalışmada zıt sonuçlar mevcuttur (67, 68, 70, 82, 83, 94-96). İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Pulmoner hipertansiyon

2.3.1. Tanım:

PH temel tanımlanması mevcut veriler ışığında Dördüncü Dünya PH Sempozyumunun gerçekleştirildiği Kaliforniyanın Dana Point şehrinde 2008 yılında yapılmıştır (97). PS Dana Point sınıflaması bu sempozyumda yapılmış olup European Society of Cardiology (ESC) 2015 Londra kongresinde ise Dana Point sınıflamasının genel yapısı korunarak güncellenmiştir (Tablo 5).

PH hemodinamik tanımı 2015 ESC Londra kongresinde mevcut literatüre göre SKK ile ölçölen dinlenim durumundaki OPAB nın 8 ile 21 mmHg arasındaki değerler normal sınırlar olarak yerini korumuştur. PH, SKK ile dinlenim durumunda OPAB nın ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (Tablo 6). Ancak dinlenim OPAB'nın 21 ile 24 mmHg arasındaki değerler halen anlamı bilinmemektedir ve bu değerlerin tanımlanması için yeni epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir (98). PH geliştirme riski taşıyan bağ dokusu hastaları ya da kalıtsal PAH hastalarının aile fertleri SKK değerleri bu aralıkta ise dikkatle izlenmelidir. SKK ile ölçölen pulmoner arter basıncı (PAB), PKUB, kalp debisi, diyastolik basınç gradyanı (DBG) ve pulmoner vasköler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH

tanımları yapılmıştır (Tablo 6).

Tablo 5: Kapsamlı klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması (ESC 2015 güncellemesi)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1. İdiyopatik 1.2. Kalıtsal 1.2.1. BMPR2 mutasyonu 1.2.2. Diğer mutasyonlar 1.3. İlaç ve toksinlere bağlı 1.4. İlişkili hastalıklar 1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Konjenital kalp hastalığı 1.4.5. Şistozomiazis 1'. Pulmoner venooklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis 1'1. İdiyopatik 1'2. Kalıtsal 1'2.1. EIF2AK mutasyonu 1'2.2. Diğer mutasyonlar 1'3. İlaç, toksin, radyasyon bağlı 1'4. İlişkili hastalıklar 1'4.1. Bağ dokusu hastalıkları 1'4.2. HIV enfeksiyonu 1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu 2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1. Sistolik disfonksiyon 2.2. Diyastolik disfonksiyon 2.3. Kapak hastalıkları 2.4. Konjenital giriş/çıkış yolu darlığı ve konjenital kardiyomiopatiler 2.5. Konjenital/edinilmiş pulmoner ven stenoz 3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon	3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları 3.3. Karışık obstrüktif ve restriktif paterne sahip diğer akciğer hastalıkları 3.4. Uykuda solunum bozukluğu 3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları 3.6. Uzun süre yüksek rakıma maruziyet 3.7. Gelişme bozuklukları 4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanıklıkları 4.1. Kronik tromboembolik hipertansiyon 4.2. Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları 4.2.1. Anjiyosarkom 4.2.2. Diğer intravasküler tümörler 4.2.3. Arteritler 4.2.4. Konjenital pulmoner arteriyel darlık 4.2.5. Parazitler (Hidatikler) 5. Sebebi bilinmeyen/multifaktöriyel pulmoner hipertansiyon 5.1. Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi 5.2. Sistemik hastalıklar: sarkoidoz , pulmoner histiyositoz, lenfanjiyoliyomatozis, nörofibromatozis 5.3. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları 5.4. Diğer: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, diyaliz alan/almayan kronik böbrek yetersizliği, segmenter pulmoner hipertansiyon
---	---

BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2; **EIF2AK-1:** Eukaryotik translation factor 2 alpha kinase 4; **HIV:** human immunodeficiency virus.

Tablo 6: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımı

PH	OPAB $\geq$ 25 mmHg
Pre-kapiller PH	OPAB $\geq$ 25 mmHg PKUB $\leq$ 15 mmHg PVD >3 WU
Post-kapiller PH	OPAB $\geq$ 25 mmHg PKUB >15 mmHg
İzole post-kapiller PH	DBG <7 mmHg ve/veya PVD $\leq$ 3 WU
Kombine post-kapiller PH ve pre-kapiller PH	DBG $\geq$ 7 mmHg ve/veya PVD >3 WU

DBG: Diyastolik Basınç Gradyent; **OPAB:** Ortalama Pulmoner Arter Basıncı; **PH:** Pulmoner Hipertansiyon; **PKUB:** Pulmoner Kapiller Uç Basıncı; **PVD:** Pulmoner Vasküler Direnç; **WU:** Wood ünite.

2.3.2. Pulmoner arterial hipertansiyon:

PAH terimi, akciğer hastalıkları, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ya da diğer nadir hastalıklar gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın, 15 mmHg ve altında PAUB ve >3 Wood ünitesi (WU) PVD ile tanımlanan prekapiller PH varlığıyla hemodinamik olarak ayırt edilen bir grup PH hastasını ifade etmektedir (99).

2.3.3. Tarama ve tanı:

PAB'nın non-invaziv tahmini, Doppler ekokardiyografinin kullanılmaya başlamasıyla edilebilir hale gelmiştir. Bu metodun anlamlı PH'nı tahmini veya dışlanması konusunda yardımcı olmasıyla birlikte; operatör bağımlı oluşu PH'nun erken tanı ve taramasını zorlu hale

getirmektedir (100, 101). 2015 ESC kılavuzunda ekokardiyografik olarak triküspit yetmezlik jeti (TYJ) ve ek ekokardiyografik bulgular tanımlanarak bu konudaki belirsizlik büyük ölçüde giderildi.

PH tanısı klinik, ekokardiyografik şüpheyi ve hemodinamik kriterlerin karşılandığını doğrulamayı ve etyolojinin yanı sıra işlevsel ve hemodinamik ağırlık derecesinin belirlenmesini hedefleyen bir dizi kapsamlı incelemenin gözden geçirilmesini gerektirir. Bu incelemelerin yorumlanması, en azından, kardiyoloji, görüntüleme ve solunum hastalıkları alanında uzmanlık gerektirir ve en iyi şekilde, multidisipliner bir ekip tarafından ele alınabilir. Tanıda ilk adım PH düşündürecek bulgu ve belirtileri olan ve PH riski taşıyan hastalıkları olan hastalara ekokardiyografi yapılmasıdır. Güncel kılavuzda ekokardiyografi, PAB ve PH düşündüren ek ekokardiyografi bulgularının beraber değerlendirilmesi sonucu yorumlanmakta ve düşük, orta ve yüksek PH olasılığı gruplarından birine sokulmaktadır (Tablo 7 ve 8). Ekokardiyografide PH olasılığı düşükse PH veya KTEPH için risk faktörü yoksa alternatif tanı düşünülmeli, aile anamnezi, bağ dokusu hastalığı, tekrarlayan tromboemboliler gibi risk faktörleri var ise takip önerilmelidir. Ekokardiyografide orta ve yüksek olasılıkla PH düşünülen hastalarda ise en sık PH nedeni olan grup 2 (sol kalp hastalığı) ve grup 3 (akciğer hastalıklarına bağlı) PH nedenleri araştırılmalıdır. Grup 2 veya grup 3 etyolojisi kesinleşen PH hastalarının sağ kalp yetersizlikleri var ise uzmanlaşmış merkeze yönlendirilmeleri önerilmektedir . Grup 2 ve 3 olası nedenleri ekarte edildikten sonra grup 4 PH (KTEPH) taraması için ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Bu tetkik KTEPH düşündürürse tanının doğrulanması için kontrastlı pulmoner BT angiografi dahil ileri tetkikler önerilmektedir.

Negatif ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi KTEPH' yi dışlar. Bu durumda ilerlenecek yol grup 1 (PAH) tanısını doğrulamak için SKK yapılmasıdır. Kateter sonucu grup 1 PH (PAH) tanısını doğruluyorsa yani ortalama PAB ≥ 25 mmHg, PAUB ≤ 15 mmHg ve PVD > 3 WU ise diğer hastalıklarla ilişkili PAH tanısı için anamnez ve uygun tetkiklerle bağ dokusu hastalıkları, portal hipertansiyon, HIV, doğuştan kalp hastalıkları, ilaç ve toksinlere maruziyet araştırılır. Hepsinin dışlanması sonucunda geriye iki olasılık kalır; hasta ya kalıtsal PAH ya da idiopatik PAH'dir.

Tablo 7: Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan semptomatik hastaların ekokardiyografik pulmoner hipertansiyonun olasılığı

Zirve TYJ Hızı (m/sn)	Diğer TTE bulguları (Tablo 7) *	Ekokardiyografik PH olasılığı
≤2.8 veya ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤2.8 veya ölçülemeyen	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	Orta
2.9-3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli değil	Yüksek

PH: Pulmoner hipertansiyon; **TTE:** Transtorasik ekokardiyograf; **TYJ:** Triküspit yetmezlik jeti.

*** Tablo 8:** Pulmoner hipertansiyonu öngördürücü ek ekokardiyografik bulgular

A: Ventrikül	B: Pulmoner arter	C: Vena kava inferior ve sağ atriyum
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çapı oranı >1.0	Sağ ventrikül çıkış yolu Doppler akselerasyon zamanı <105 msn ve/veya midsistolik çentiklenme	Vena kava inferior çapı >21 mm ile birlikte azalmış inspiratuvar kollaps (sessiz solunum ile <%20 veya bir burun çekme ile <%50)
İnterventriküler septumda düzleşme (sistol/diyastol sol ventrikül ekzantriste indeksi >1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetmezlik velositesi >2.2 m/sn	Sağ atriyum alanı (sistol sonu) >18 cm ²
	PA çapı >25 mm.	

PA: Pulmoner arter.

Ekokardiyografik risk seviyesini arttırmak için en az iki farklı kategoriden (A/B/C) iki bulgu olması gereklidir.

2.3.4. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon (SİPH) tanım ve epidemiyolojisi:

PH ileri evre sarkoidoz hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bilinen bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda PH insidansı %5-20 arasında değişmektedir (102-104). Bu çalışmaların çoğu SKK bulgularına dayanmaktadır.

2.3.5. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi:

SİPH etyolojisinde rol oynayan durumlar Tablo 9’te özetlenmiştir (105). SİPH hastalarının göğüs röntgenogramlarında pulmoner fibrozis yüksek sıklıkta izlenmektedir (106, 107). İnterstisyel akciğer hastalığı dışında görülen mekanizmalardan biri lenfadenopati ilişkili pulmoner arter (PA) basısıdır. Benzer vakalarda PA akımını artırmak için PA stentleme yapılmaktadır (108). Kortikosteroid veya diğer anti-inflamatuvar tedaviye yanıt verebilen pulmoner arterit de SİPH mekanizmalarından biridir. Portopulmoner hipertansiyon ise nadir görülen nedenlerdendir. Pulmoner venookluziv hastalık SİPH hastalarında rapor edilmiş durumlardandır. Bu hastalar anti-inflamatuvar tedaviye yanıt vermemekle birlikte hastalarda epoprostenol veya bosentan gibi pulmoner vasodilatör ajanlar ile pulmoner ödem tablosu gelişebilir (109). Pulmoner vasodilatör tedaviye yanıtızsız veya tedavi altında klinik kötüleşme olan hastalarda düşünülmesi gereken durumlar arasındadır. Sarkoidozun miyokardiyal tutulumuna bağlı gelişen düşük ejeksiyon fraksiyonlu sistolik fonksiyon bozukluğunda SİPH gelişebilir. Aynı zamanda sarkoidoz hastalarında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği de gelişebilir.

Özet olarak tek başına PAH (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grup 1), sol kalp hastalıkları kaynaklı PH (DSÖ grup 2) veya akciğer hastalıkları kaynaklı PH (DSÖ grup 3) SİPH’a neden olabilir. Yine sarkoidoz hastalarında artan sıklıkta görülen pulmoner emboli de (DSÖ grup 4) SİPH nedenleri arasındadır (102, 103) . Sonuç olarak DSÖ SİPH’u grup 5 olarak tanımlamaktadır. Bu sınıflama epidemiyolojik olarak yol gösterici olmasına rağmen hastalığın seyri açısından yeterli fikir vermemektedir. Örneğin grup 2 SİPH hastaları diğer hasta gruplarına göre daha iyi prognoza sahiptir (105).

Tablo 9: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon nedenleri

-
- Fibrozis: pulmoner vasküler yatakta obliterasyon
 - Lenfadenopati: pulmoner vasküler kompresyon
 - Granülatöz arterit
 - Pulmoner venookluziv hastalık
 - Sarkoidoz ilişkili siroz ve portopulmoner hipertansiyon
 - Sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu
 - Hipoksemi/pulmoner vazokonstriksiyon
-

2.3.6. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonu öngören risk faktörleri:

İtalya ve Amerikada yapılan iki ayrı çalışmada açıklanamayan ve persistan dispnesi olan sarkoidoz hastalarının %50'den fazla SİPH riski taşıdığı gösterilmiştir. SKK ile yapılan doğrulamada bu SİPH saptanan hastaların %20'sinde sol kalp hastalığına bağlı grup 2 PH saptanmıştır (105, 107). Yine Amerikada akciğer transplantı için bekleyen hastaların oluşturduğu United Network for Organ Sharing datasında %70'in üzerinde hastada PH mevcut olduğu gösterilmiştir (110). Kopenhag transplant merkezinin datasında da yüksek PH insidansı görülmektedir (111).

Tüm bu çalışmalardan çıkarım olarak PH için öngördürücü risk faktörleri Tablo 10'te tanımlanmıştır (105). Tabloda da gösterildiği gibi ciddi dispne ve fibrotik pulmoner hastalık PH için risk faktörüdür. SİPH hastalarının çoğunun akciğer röntgenogramında pulmoner fibrozis izlenmektedir (evre 4) (104-107). Yine bu hastalarda yapılan pulmoner fonksiyon testlerinde düşük forse vital kapasite (FVC) oranları saptanmıştır (53, 102, 107, 112-114). Benzer olarak yapılan çalışmalarda düşük DLCO seviyeleri saptanmıştır (102, 104, 112, 113). PAB ile DLCO seviyesi arasında ters orantı mevcuttur (104, 112). Keir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SİPH nedeni ile takip edilen ve mortalite izlenen hastaların DLCO seviyelerinin yaşayanlara göre belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (113). DLCO

seviyesindeki düşüşün nedeni pulmoner fibrozis veya pulmoner vasküler hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir. İleri pulmoner sarkoidoz hastalarında düşük DLCO seviyeleri mortaliteyi artıran bağımsız bir faktördür (115).

Dinlenme veya egzersiz ile hipoksi SİPH hastalarında görülebilmektedir. 6 DYM testi kardiyopulmoner performansı değerlendirmede kullanılan kolay ve tekrarlanabilir bir testtir. Kısa yürüme mesafesi ve test sırasında desaturasyon SİPH ile ilişkili olduğu bilinmektedir (102, 116, 117). 6 DYM testi PH için tarama testi olup prognostik açısından da değerli bilgiler verir (118).

Tablo 10: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonu öngören risk faktörleri

-
- Dispne
 - Göğüs röntgeninde ileri akciğer hastalığı
 - Düşük DLCO
 - Hipoksemi
 - 6 DYM testi sırasında desaturasyon
 - Kısa 6 DYM mesafesi

DLCO: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi, 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi.

2.3.7. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tanısı:

SİPH tanısını koymada en önemli faktör öncelikle klinik şüphedir. Genellikle açıklanamayan dispne için ilk ipucudur. Dispne pulmoner fonksiyon testi veya akciğer röntgenogramı ile korele olmayabilir (119). Resim 1’ de SİPH değerlendirmesinde yol gösterici algoritma verilmiştir (105). Resim 1’ de de gösterildiği gibi 6 DYM testi PH taramasında kullanışlı bir testtir. SİPH hastalarının çoğunun 6 DYM 450 metrenin altındadır (102, 103). Buna rağmen akılda tutulması gerekir ki yorgunluk, havayolu hastalığı, kardiyak

hastalık veya kas hastalıkları gibi birçok durum da yürüme mesafesini etkileyebilir. 450 metrenin üzerinde yürüme mesafesine sahip SİPH hastalar ise genellikle tedavi almadan klinik olarak takip edilirler. İstirahat veya test sırasında oluşan desaturasyon da PH'ü öngören önemli bir ipucudur.

6 DYM azalmış hastalarda PH değerlendirmek için yapılacak ikinci basamak test transtorasik ekokardiyografi (TTE)' dir. TTE gerek PAB gerekse sağ kalp fonksiyonları için birçok bilgi verir. Sağ ventrikül (RV) fonksiyonları için ise ventrikül çap ve kontraktilitesini değerlendirilebiliriz. Bunun yanında triküspit annular plan sistolik hareketi (TAPSE) sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermek için kullanılan daha objektif bir veridir (80). PAB' nı değerlendirmek için ölçülen TYJ akımı sık kullanılan noninvaziv bir yöntem olmakla birlikte idiopatik pulmoner fibrozis gibi interstisyel tutulumu olan hastalarda doğruluğu azalmaktadır (120, 121). Sarkoidoz hastalarında ise TYJ akımı ile ölçülen tahmini sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) ile SKK ile ölçülen direkt PAB arasında korelasyon mevcuttur (122). Baugman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TTE yapılan 80 hastanın yalnızca 56'sında (%70) TYJ akımı ölçülebilmiş olup iki ölçüm arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.62$, $p < 0.001$). Buna rağmen SPAB kestirim değeri 30 mm Hg alınması durumunda duyarlılık azalmaktadır. Kestirim değeri artırmamız durumunda özgüllük artmakla birlikte duyarlılık daha da azalmaktadır. Ayrıca SPAB PH' un prekapiller veya postkapiller olduğunu göstermemektedir.

Pulmoner BT ile PA/asendan aorta çapı SİPH hastalarında bakılabilecek diğer bir parametredir. PA/ asendan aorta çapı oranı oranının 1 veya üzerinde olması SİPH için bir risk faktörü olmakla birlikte mortalite için de bağımsız bir risk faktörüdür (57, 113, 123). Başka bir çalışmada ise bu oran ile PA basıncı arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (112). PH'nun kesin tanı yöntemi SKK' dur. SKK ile tanı koymakla birlikte PH'nun prekapiller veya LV disfonksiyonuna bağlı olup olmadığı da ayırt edilebilmektedir. SKK ile PH olmayan, grup 2 PH ve grup 2 dışı PH olmak üzere üç grup sarkoidoz hastanın uzun dönem takip edildiği bir sağkalım çalışmasında en kötü sağkalımın grup 2 dışı PH hastalarında olduğu gösterilmiştir (122). Ayrıca RAB ve kardiyak output (KO) gibi diğer prognostik parametrelerde kateterizasyon ile saptanabilmektedir. SİPH hastalarında düşük sağkalım ile ilişkili faktörler Tablo 11'da özetlenmiştir (105).

Tablo 11: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon hastalarında düşük sağkalım ile ilişkili faktörler

-
- Düşük FVC yüzdesi
 - Düşük DLCO seviyesi
 - Yüksek PVD seviyesi
 - Düşük kardiyak indeks seviyesi
 - 50 mm Hg'nın üzerinde spab seviyesi
 - Pulmoner BT'de ileri fibrozis
 - Düşük TAPSE skoru

DLCO: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; **FVC:** Forse vital kapasite; **PVD:** Pulmoner vasküler direnç; **TAPSE:** Tricuspid anuler plan sistolik hareketi.

2.3.8. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun doğal seyri:

Sarkoidoz genel olarak %4'ün altına mortalitesi olan iyi prognozlu sistemik bir hastalıktır. SİPH birlikteliği ise mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. Retrospektif bir çalışmada 22 sarkoidoz hastasının (OPAB >25 mm Hg) 1, 2 ve 5 yıllık yaşam beklentileri sırası ile %84, 74, 59 iken PH olmayan aynı sayıda hastanın yaşam beklentileri sırası ile %100, 96 ve 96'dır (p = 0.003) (124).

2.3.9. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tedavisi:

Şimdiye kadar grup 1 PH tedavisinde kullanılan birçok ilaç SİPH hastalarında da kullanılmıştır. Bu tedavilerle ilgili kontrollü randomize çalışma olmaması nedeni ile güncel klavuz bilgisi bulunmayıp çalışmalar devam etmektedir. SİPH hastalarında ilk kullanılan spesifik ajanlar prostoglandinlerdir (125). Epoprostenol ile yapılan vaka serilerinde orta ve

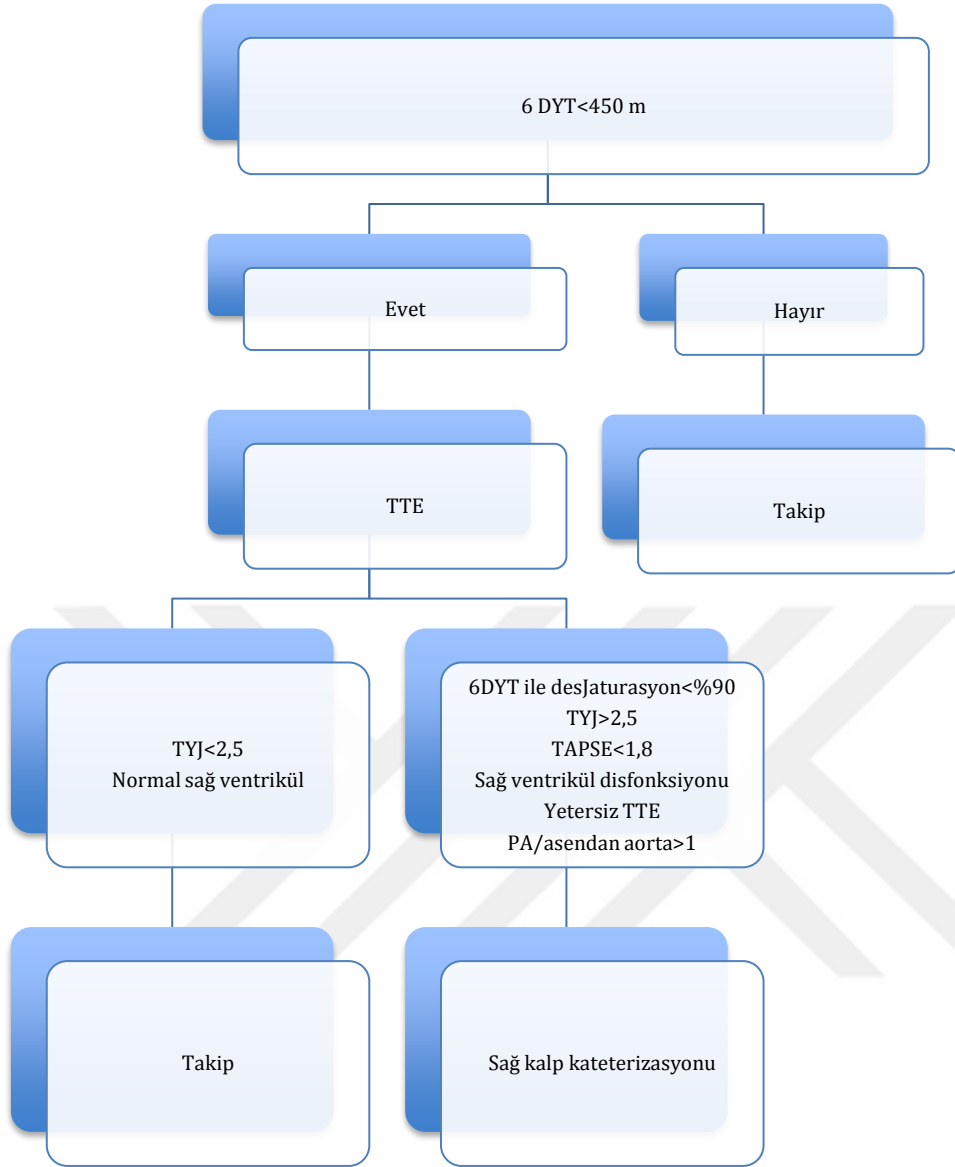
ciddi PH olan birçok hastada yanıt alındığı belirtilmektedir (126). Bu çalışmada tedavi süresince pulmoner venooklüziv hastalığı olan 1 hastada pulmoner ödem gelişmiştir. İnhalasyon iloprost ile yapılan bir çalışmada 15 hasta 16 hafta boyunca takip edilmiş ve 6' sında hemodinamik ve yaşam kalitesinde düzelme izlenmiştir (127). Buna rağmen sadece 3 hastada 6 DYM' nde 30 metrelik düzelme izlenmiştir.

Endotelin reseptör antagonistlerinden bosentan ile yapılan çok sayıda vaka serisi ve retrospektif çalışma bulunmaktadır (53, 54, 113, 128). Çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise OPAB ve PVD' te belirgin düzelme izlenmekle birlikte 16 haftalık tedavi boyunca 6 DYM ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme izlenmemiştir (129). Bununla birlikte plasebo ile aynı oranda bosentan kullanan hastalarda egzersiz sırasında desaturasyon izlenmiştir.

Ambrisentan da SİPH hastalarında kullanılmış ajanlardandır. Judson ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 24 haftalık tedavi süresini tamamlayan hasta yüzdesi %50' den az olup tedavi bırakma nedenleri arasında en sık ödem ve dispne sayılmıştır. Tedaviyi tamamlayan 10 hastada ise yaşam kalitesinde düzelme saptanmıştır (130).

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri de monoterapide kullanılan ilaçlar olup Milman ve arkadaşlarının yaptığı akciğer transplantasyonu bekleyen 12 hastayı içeren bir çalışmada hemodinamik iyileşme saptanmasına rağmen 6 DYM' nde değişim saptanmamıştır (111). Ayrıca bu grup ilaçların ciddi PH grubunda kullanılmadığı vurgulanmaktadır.

Akciğer transplantı ise ciddi PH olan hastalarda düşünülmesi gereken tedavidir.



Resim 1: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun tanı algoritması , **6DYT:** 6 dakika yürüme testi; **PA:** pulmoner arter; **TAPSE:** tricuspid annular plane systolic excursion; **TTE:** transtorasik ekokardiyografi; **TY:** triküspit yetersizliği.

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Tanımlayıcı tipte ve kesitsel olarak veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza Mart 2016 ile Haziran 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik EAH'si Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında doku biyopsisi ile sarkoidoz tanısı konulmuş ve multidisipliner takip edilen ardışık 56 hasta ile kardiyoloji polikliniğimize başvuran yaş ve cinsiyet olarak benzer 26 kontrol hastası dahil edildi. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 09.2016.226 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay verildi (Ek-1). Çalışmaya alınması uygun bulunan tüm hastalardan çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik EAH'si Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında doku biyopsisi ile sarkoidoz tanısı konulmuş ve multidisipliner takip edilen ve çalışma koşullarını karşılayan 18 yaş üzeri ardışık 56 hasta ile 26 kontrol hastası dahil edildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Çalışmaya katılmayı onaylamayan hastalar, bilinen kardiyak sarkoidozu olan hastalar, EF <%50 olan hastalar, EKG' de ileti kusuru saptanan hastalar; bilinen koroner arter hastalığı veya orta - ciddi kalp kapak patolojisi olan hastalar, kronik böbrek hastalığı veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, tanılı malignitesi olan veya kemoradyoterapi öyküsü olan hastalar, kas-

iskelet sistemi hastalığı olanlar, görüntü kalitesi yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alınıp, mevcut hastalıkları, kardiyovasküler risk faktörleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, aldıkları ilaçları sorgulandı. Sarkoidoz hastalarının hastalık süresi, hastalık evresi, hastalık ile ilişkili mevcut organ tutulumları ve aktif steroid veya immunmodulator kullanımları ve DLCO düzeyleri kaydedildi. Tüm hastaların boy, kilo, nabızları ölçülerek detaylı fizik muayeneleri yapıp, elektrokardiyografileri çekildi. Tüm hastaların son bir ay içinde bakılmış olan hemogram ve rutin biyokimya tetkikleri ile laboratuvar tetkiklerinden ölçülen NT-proBNP değerleri ve solunum fonksiyon testleri not edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapılarak kalp boyutları, sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile kapak yetersizlikleri ve PH riskleri değerlendirildi. Tüm hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA sınıf (Tablo 12) ve 6 DYM testi ile belirlendi. Ekokardiyografik olarak kılavuz önerilerine göre orta - yüksek PH riski olan hastalara SKK yapıldı.

Tablo 12: Newyork Heart Association fonksiyonel sınıflaması

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlama olmayan hastalar
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlama olan hastalar (örn. Yol yürümekle nefes darlığı)
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahatte bile nefes darlığı olması

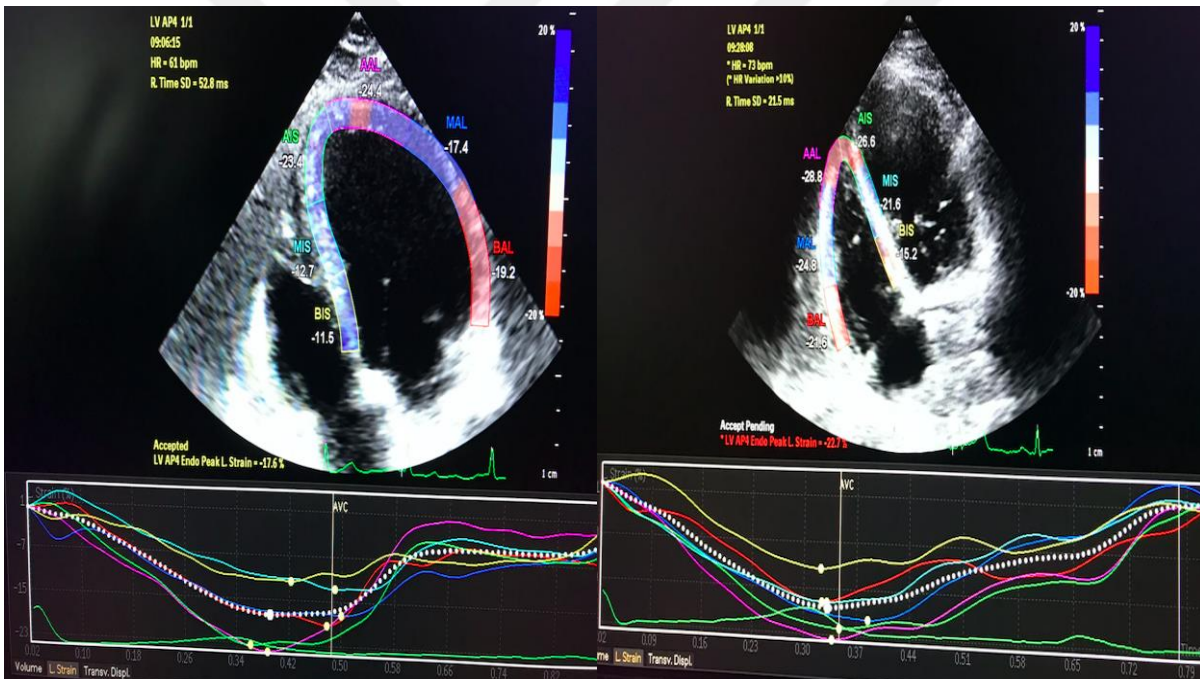
3.5. Ekokardiyografik teknik:

Tüm hastalara Epiq 7 (Philips Medikal Sistemleri, Andover, MA, ABD) ekokardiyografi cihazı ile 2.5-3.5 MHz S5-1 transduser kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerilerine göre gerçekleştirildi (131). 2 boyutlu, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile sol atriyum (LA) çap, sol ventrikül diyastol sonu (LVDS) ve sistol sonu (LVSS) çapları, interventriküler septum (İVS) ve arka duvar (PW) kalınlıkları, sol ventrikül kitleleri ($[0.8 \times [1.04 \times ((LVDS \text{ çapı} + IVS + PW)^3 - (LVDS)^3)] + 0.6]$ formülü ile) hesaplandı, sol ventrikül EF (LVEF) (M-mod ve apikal 4 boşluk incelemesinden Simpson ile), diyastolik disfonksiyon parametreleri (mitral erken ve geç doluş velositeleri (E ve A dalgası), deselerasyon zamanı (DZ), ve mitral lateral anulus doku Doppler erken ve geç diyastolik velositeleri (e' ve a' akımları), E/e'), kapak yetersizlik akımları, sağ ventrikül bazal çapı, triküspit lateral anulus sistolik M-mode hareketi (TAPSE), sağ ventrikül diyastolik ve sistolik doluş paternleri (triküspit lateral anulus doku Doppler erken ve geç diyastolik velositeleri (triküspit e' ve a' akımları) ve sistolik velositesi (triküspit s' akımı)), sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi doku Doppler ile (RV MPI TDI: [izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ) + izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ)] / ejeksiyon zamanı (EZ)), pulse-wave ile (RV MPI: [triküspit ejeksiyon zamanı (TEZ) – pulmoner ejeksiyon zamanı (PEZ)] / PEZ, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (FAD), triküspit yetersizlik akım jeti (TYJ), subkostal görüntü penceresinden RV serbest duvar kalınlığı ve vena kava inferior çapı (VKİ), VKİ' un solunumsal kollapsı ve tahmini RAP ($VKİ < 21 \text{ mm}$ ve bir burun çekme ile kollapsı $> \%50$ ise 3 mm Hg, $VKİ > 21 \text{ mm}$ ve bir burun çekme ile kollapsı $< \%50$ ise 15 mm Hg, ikisinden sadece biri var ise 8 mm Hg), tahmini SPAB ($[4 \times TYJ2] + RAP$), pulmoner arter çapı (PAÇ), pulmoner arter akselerasyon zamanı (PAZ), OPAB ($79 - [0.45 \times PAZ]$), sağ atriyum ve sol atriyum alanları değerlendirildi.

LV 2 boyutlu speckle incelemesi; hastaya nefes tutturularak ardışık üç kardiyak siklusu içeren apikal iki, üç ve dört boşluk görüntüleri ve parasternal kısa aks bazal, papiller kas ve apikal seviye görüntüleri üzerinden yapıldı. Görüntüler dijital ortamda depolandı ve analiz yapıldı (Qlab-Philips version 9.1; Philips Medical Systems). Ventrikül sistolü sonunda endokardiyal sınır manuel olarak işaretlendi (ventriküllerin en düşük hacminde). Sonrasında,

cihaz yazılımı otomatik olarak ventrikül epikardiyal sınırını oluşturdu. Tüm görüntülerde miyokard altı segmentte değerlendirildi. Tüm miyokard segmentlerinden elde edilen verilerle apikal iki, dört ve üç boşluk görüntülerden LV global longitudinal (LVGLS), parasternal kısa aks bazal, papiller kas ve apikal görüntülerden sirkumferansiyal (LVGCS) strain değerleri elde edildi (Resim 2).

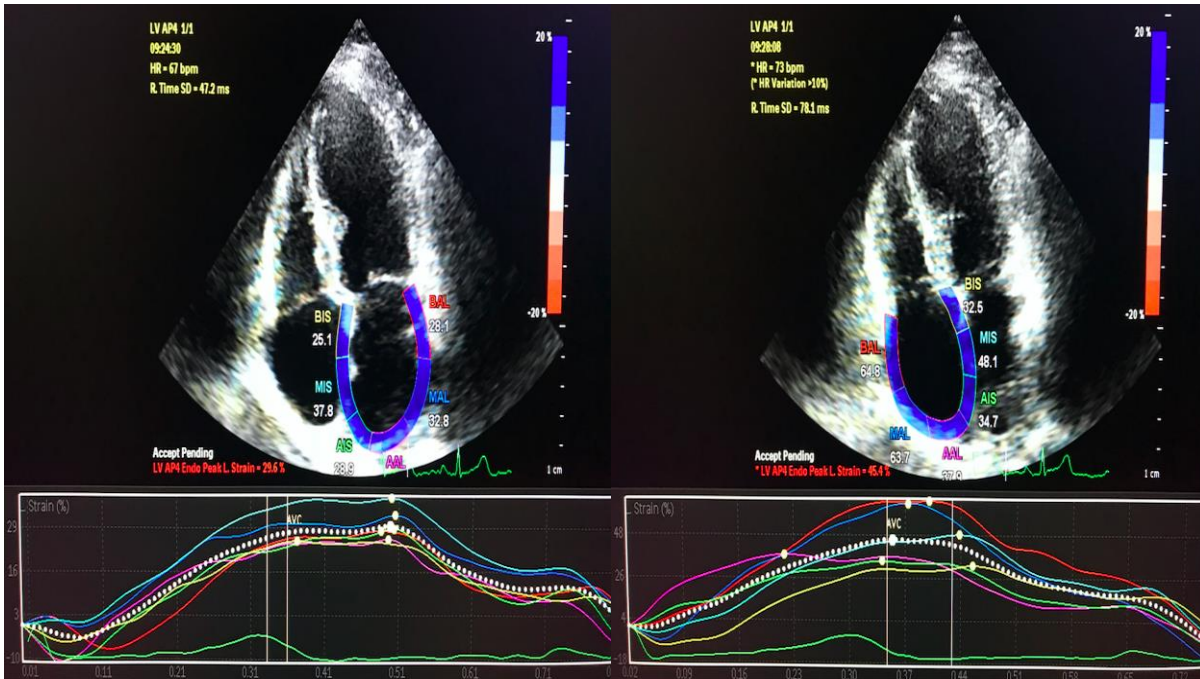
RV 2 boyutlu speckle incelemesi; RV odaklı apikal dört boşluk görüntüsü üzerinden yapıldı. RV serbest duvar bazal seviye, interventriküler septum ve RV apeks endokard sınırı işaretlendi ve epikardiyal sınır yazılım tarafından tespit edildi. RV serbest duvar strain bazal, mid ve apikal seviye ortalaması RV serbest duvar strain olarak kabul edildi (RVFWS). Septumun da dahil edildiği RV global strain değeri (RV GLS) ölçüldü (Resim 2).



Resim 2: Sol ve sağ ventriküllerin 2B speckle strain değerlendirmesi

Atriyum strain ölçümlerinde atriyal odaklı apikal dört boşluk görüntüleri kullanıldı (minimum frame rate 40 frame/sn). Atriyum kontraksiyonları sonunda (atriyumlar en düşük hacimde iken) endokardiyal sınırları manuel olarak işaretlendi. Sonrasında, cihaz yazılımı otomatik olarak atriyal epikardiyal ve mid-miyokardiyal sınırları oluşturdu. Her iki atriyum

miyokardı altı segmente bölündü: atrial septal ve lateral duvarların bazal, mid ve apikal segmentleri (Resim 3). Yapılan optimizasyonları sonrası cihaz yazılımı otomatik olarak; pik longitudinal strain (ϵ), geç negatif strain oranı (A-SR, sol atriyum kontraksiyonu), peak pozitif strain (S-SR, sol ventrikül sistolü), ve erken negatif strain oranı (E-SR, sol ventrikül erken diyastolü) eğrilerini oluşturdu. Analiz için ortalama ϵ ve SR değerleri kullanıldı. S-SR sol atriyum rezervuar fonksiyonunu, E-SR sol atriyum kondüit fonksiyonu ve A-SR sol atriyum kontraktıl fonksiyonunu belirlemek için kullanıldı. Sağ atriyum rezervuar ve kondüit fonksiyonları da benzer yöntemle ölçüldü.



Resim 3: Sol ve sağ atriyumların 2B speckle strain değerlendirmesi

3.6. Altı dakika yürüme mesafesi testi protokolü:

Test çalışmaya dahil edilen tüm hastalara fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek amacı ile Amerikan Toraks Cerrahisi Cemiyeti'nin 6 DYM testi protokolüne uygun olarak 3' er metre aralıklarla işaretli 30 metrelik parkurda uygulandı (132). Tüm hastalar test öncesi 15 dakika dinlendirildi. Test öncesi ve test sonrası tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan

basınçları, kalp hızları ve parmak oksijen saturasyonları ölçülüp kaydedildi. Hastaların zorlanma dereceleri Borg dispne ve yorgunluk ölçeği kullanılarak test öncesi ve sonrası sorgulandı (Tablo 13). Test sonunda yürüme mesafeleri metre cinsinden kaydedildi.

Tablo 13: Borg ölçeğine göre zorlanma derecesi

Borg Dispne ve Yorgunluk Ölçeği
0.....Hiç yok
0.5.....Çok çok az (neredeyse fark edilemeyecek düzeyde)
1.....Çok hafif
2.....Hafif
3.....Orta
4.....Biraz şiddetli
5.....Şiddetli (ağır)
6
7.....Çok şiddetli
8
9
10.....Çok çok şiddetli (maksimum)

3.7. Sağ kalp kateterizasyonu protokolü:

SKK PH tanısını koymak ve hemodinamik mekanizmaları ayırmak amacı ile ekokardiyografik olarak orta-yüksek PH riski olan hastalarda kullanıldı. Uygulanan tüm hastalardan yazılı onam alındı. Ultrason eşliğinde sağ juguler ven yolundan girilerek Swan Ganz kateteri ile işlem yapıldı. İşlem hemodinamik monitorizasyon ve floroskopi eşliğinde yapıldı. Ölçümler kılavuzda önerildiği gibi nefes tutturulmadan normal solunumda normal ekspiryum sonunda alındı. PA pozisyonunda SPAB, diyastolik pulmoner arter basıncı (DPAB), OPAB ve DBG (DBG = DPAB - PKUB]), PA uç kapillerden PAUB, RA ve RV

anatomik pozisyonlarında basınçlar kaydedildi. Sistemik arteryel basınçlar ise noninvaziv olarak brakial arterden sfingomonometrik ölçüm ile alındı (sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB)). PAUB alınamayan hastalarda radyal arter yolundan Pig kateter ile LVDS basınçları kaydedildi. PA saturasyonu (VO₂) ve sistemik arter saturasyonu (AO₂) bakıldı. Kardiyak output L/dk cinsinden (KO) ve kardiyak indeks L/dk/m² cinsinden (Kİ) Fick metodu kullanılarak hesaplandı;

$$- KO = [\text{Oksijen tüketimi (Wt x 3 ml O}_2\text{/kg)}] / [(\%AO_2 - \%VO_2) \times 1.36 \times \text{Hgb} \times 10]$$

$$- K\dot{I} = KO / \text{Vücut yüzey alanı}$$

OPAB kullanılarak WU cinsinden PVD hesaplandı;

$$-(OPAB - PKUB) / K\dot{I}$$

Ortalama sistemik arter basıncı (OSAB = [SAB + 2 x DAB] / 3) kullanılarak WU cinsinden sistemik vasküler direnç hesaplandı;

$$-(OSAB - RAB) / K\dot{I}$$

SKK ile ölçülen OPAB ≥ 25 mm Hg olan hastalar kılavuzda önerildiği gibi PH kabul edildi. PH kabul edilen hastalar PKUB (ölçülemiyor ise LVDS basıncı) >15 mm Hg ise postkapiller PH, ≤ 15 mm Hg ise prekapiller PH kabul edildi. Postkapiller PH hastaları ise DBG ≥ 7 mm Hg ve/veya PVD > 3 WU ise kombine prekapiller ve postkapiller PH, değil ise izole postkapiller PH kabul edildi.

3.10. İstatistiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel analizi ‘SPSS for Windows (version 15.0; SPSS, Chicago, Illinois, USA)’ software programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normallik dağılımı ‘one-sample Kolmogorov-Smirnov’ testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren kantitatif değişkenler ortalama $\pm$ standard sapma; normal dağılım göstermeyen kantitatif değişkenler medyan (interquartile range [IQR] = çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi.

İki grup arasında normal dağılan kantitatif değişkenlerin farklılığının önemi ‘Student’s t testi’ ile; normal dağılmayan kantitatif değişkenlerin farklılığının önemi ise ‘Mann-Whitney U’ testi ile değerlendirildi. Kalitatif değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığının öneminin

ölçümü için Ki-kare testi kullanıldı. Kantitatif değişkenlerin kontrol, erken evre sarkoidoz ve orta-ileri evre sarkoidoz grupları arasındaki farklarının önemi normal dağılan parametreler için ‘One-Way Anova’ testi ve takiben ‘Scheffe’ posthoc testleri ile; normal dağılmayan parametreler için ‘Kruskal Wallis’ testi ve takiben ‘Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U’ posthoc testleri kullanılarak değerlendirildi. 6 DYM ile bağımsız ilişkili parametrelerin saptanması için lineer regresyon analizi kullanıldı. Yaş, beden kitle indeksi, E/e’ oranı, SPAB, RVGLS, LVGLS, LA rezervuar ve kondüit fonksiyonları, RA rezervuar ve kondüit fonksiyonları, TAPSE, OPAB, DLCO, FEV 1 ve FVC modelde bağımlı değişkenler olarak kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için sınır p değeri <0.05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 18 yaş üzeri; biyopsi ile kazeifiye olmayan granülomları gösterilip sarkoidoz tanısı almış 60 sistemik sarkoidoz hastası ile 26 kontrol hastası çalışma popülasyonunu oluşturdu. Hasta grubunda 1 hasta LVEF < %50 olması , 1 hasta koroner arter hastalığı hikayesi, 1 hasta aort kapak replasman öyküsü ve 1 hasta yetersiz ekokardiyografik inceleme nedeni ile çalışma dışı bırakılarak 56 sistemik sarkoidoz 26 kontrol grubu olacak şekilde toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta (n = 56) ve kontrol (n = 26) grupları arasında yaş , cinsiyet ve solunumsal kapasite (FEV1 ve FVC) açısından fark yoktu (Tablo 14). Sarkoidoz hastalarının NYHA sınıfları ve 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitelerinin kontrol grubuna göre daha kısıtlı olduğu izlendi (Tablo 14). Hastaların NT-proBNP düzeylerinin ve ürik asit seviyelerinin kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 14). Sarkoidoz hastalarının (radyolojik evrelere göre) 2' si (%3.5) evre 0, 19' u (%33.9) evre 1, 24' ü (%42.8) evre 2, 6' sı (%10.7) evre 3, 3' ü (%5.4) evre 4' tü. Hastaların % 96' sında pulmoner tutulum olup, 10 (%17.8) cilt, 5 (%8.9) göz, 3 (%5.4) eklem, 2 (%3.5) karaciğer ve 1 (%1.8) nörolojik tutulumu vardı. Ortalama hastalık süresi 4.9 ± 5.0 yıl olup steroid kullanan hasta sayısı 22 (%39.3) idi. Sarkoidoz hastalarının DLCO seviyesi ortalamaları 76.9 ± 14.6 olup <60' ın altında hasta sayısı 6 (%10.7)' ydı. FVC/DLCO oranı ise 1.24 ± 0.25 idi.

Tablo 14: Demografik ve biyokimyasal parametrelerin sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Sarkoidoz (n = 56)	Kontrol (n = 26)	p değeri
Yaş (yıl)	52.5 ± 10,7	48.8 ± 7,1	0.114
Erkek cinsiyet (n - %)	10 (17.9)	6 (23.1)	0.565
Beden kitle indeksi (kg/m²)	30.2 ± 5.2	28.2 ± 4.4	0.095
Hipertansiyon (n - %)	11 (19.6)	2 (9.9)	0.209
Diyabet (n - %)	12 (19.6)	2 (7.7)	0.206
Sigara içen (n - %)	6 (10.7)	7 (26.9)	0.101
NT-proBNP (pg/ml)	80.1 (223)	27.3 (49,8)	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	5.3 ± 1.6	4.2 ± 1.2	0.003
Kreatin (mg/dl)	0.75 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.317
Hemoglobin (gr/dl)	13.2 ± 1.7	13.3 ± 1.2	0.681
NHYA sınıf 0 (n - %)	17 (30.4)	19 (73.1)	0.003
1	21 (37.5)	7 (25)	
2	10 (17.9)	-	
3	5 (8.9)	-	
4	3 (5.4)	-	
FEV 1 (%)	91.1 ± 20.2	98.3 ± 8.9	0.08
FVC (%)	94.1 ± 21.1	98,9 ± 11.7	0.28
FEV1/FVC oranı	0.97 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.157
6 DYM (m)	425 ± 88.6	501.9 ± 48.9	<0.001
TÖ sat (%)	96.8 ± 3.3	98.6 ± 0.6	0.009
TS sat (%)	96.6 ± 4.5	98.8 ± 0.5	0.018
O² ihtiyacı (n - %)	3 (5.4)	-	0.548

6 DYM: Altı dakika yürüme mesafesi; **FEV 1:** 1. saniyedeki Forse ekspiratuvar volüm; **FVC:** Force vital kapasite; **NT-proBNP:** N terminal probeyin natriürtlük peptit; **O²:** Oksijen; **TÖ:** 6 DYM öncesi; **TS:** 6 DYM sonrası.

Sarkoidoz hastaları kendi içinde radyolojik evrelerine göre erken (evre 0 ve 1) ve orta-ileri (evre 2, 3 ve 4) evre diye ayrıldı ve parametreler hasta grupları ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Demografik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin hasta grupları ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması Tablo 15’ te sunulmuştur. Hasta grupları cinsiyet, beden kitle indeksleri ve kardiyovasküler risk faktörleri ve rutin biyokimyasal parametreleri açısından benzer iken orta-ileri evre sarkoidoz hastalarının kontrole göre anlamlı olarak daha yaşlı olduğu görüldü. NT-proBNP düzeylerinin orta-ileri evrede kontrol ve erken evreye göre; ürik

asit düzeylerinin ise heriki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Orta- ileri evredeki hastalarda FEV1 ve FVC değerlerinin kontrol ve erken evreye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. 6 DYM, test öncesi ve sonrası bakılan parmak O² saturasyonları orta-ileri evrede en düşük kontrol grubunda ise en yüksek olacak şekilde her üç grup arasında anlamlı olarak farklıydı. Buna rağmen oksijen ihtiyacı olan hasta sayılarında anlamlı fark görülmedi.



Tablo 15: Demografik ve biyokimyasal parametrelerin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kontrol (n = 26)	Erken evre sarkoidoz (n = 21)	Orta-ileri sarkoidoz (n = 35)	p değeri	p¹	p²	p³
Yaş (yıl)	48.8 ± 7.1	48.7 ± 10.5	54.8 ± 10.3	0.03	0.86	0.01	0.06
Erkek cinsiyet (n - %)	6 (%23.1)	5 (%23.8)	5 (%14.3)	0.57			
Beden kitle indeksi (kg/m²)	28.2 ± 4.4	30.7 ± 5.7	30.1 ± 4.9	0.24			
Hipertansiyon (n - %)	2 (%9.9)	3 (%14.3)	8 (%22.9)	0.27			
Diyabet (n - %)	2 (%7.7)	5 (%23.8)	7 (%20)	0.28			
Sigara içen (n - %)	7 (%26.9)	1 (%4.8)	5 (%14.3)	0.11			
NT-proBNP (pg/ml)	27.3 (49.8)	35.0 (63.5)	155.0 (536)	<0.001	0.25	<0.001	0.001
Ürik asit (mg/dl)	4.2 ± 1.2	4.8 ± 1.1	5.5 ± 1.8	0.004	0.049	0.002	0.15
Kreatin (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.20			
Hemoglobin (gr/dl)	13.3 ± 1.2	13.3 ± 1.2	13.1 ± 1.9	0.82			
FEV 1 (%)	98.3 ± 8.9	100.1 ± 11.8	85.6 ± 22.3	0.002	0.52	0.004	0.002
FVC (%)	98.9 ± 11.7	103.8 ± 14.8	88.4 ± 22.5	0.006	0.21	0.03	0.003
FEV1/FVC oranı	1.0 ± 0.1	0.97 ± 0.1	0.97 ± 0.1	0.37			
6 DYM (m)	501.9 ± 48.9	454 ± 87.7	412 ± 86.4	<0.001	0.01	<0.001	0.04
TÖ O² saturasyonu (%)	98.6 ± 0.6	97.7 ± 1.3	96.3 ± 4.0	0.005	0.004	0.002	0.04
TS O² saturasyonu (%)	98.8 ± 0.5	97.9 ± 1.1	95.9 ± 5.5	0.007	0.001	0.003	0.03
O² ihtiyacı (n - %)	-	-	3 (8.6)	0.12			

6 DYM: Altı dakika yürüme mesafesi; **FEV 1:** 1. saniyedeki Forse ekspiratuvar volüm; **FVC:** Force vital kapasite; **NT-proBNP:** N terminal probeyin natriürtik peptit; **O²:** Oksijen; **TÖ:** 6 DYM testi öncesi; **TS:** 6 DYM testi sonrası. **p1:** kontrol ve erken evre karşılaştırması için p değeri; **p2:** kontrol ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri; **p3:** erken evre ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri.

Hasta ve kontrol gruplarının sol kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametreleri Tablo 16' te verilmiştir. Diyastolik parametrelerden transmitral E/A oranı ve mitral lateral e' değeri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Posthoc analizlere göre; hem E/A oranı hem de e' değeri orta-ileri evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar arasında diyastolik disfonksiyon ($E/A \leq 0,8$ veya $E/e' > 14$) olan hasta oranları açısından ise fark görülmedi (orta-ileri evre n = 9 (%25.7); erken evre n = 3 (%14.3); kontrol n = 3 (%11.5); p = 0.32).

Tablo 16: Sol kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametrelerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kontrol (n = 26)	Erken evre sarkoidoz (n = 21)	Orta-ileri evre sarkoidoz (n = 35)	p değeri	p1	p2	p3
LVDS çapı (mm)	44.5 ± 3.9	45.0 ± 4.7	44.5 ± 3.9	0.86			
LVSS çapı (mm)	27.6 ± 3.9	29.0 ± 3.8	28.8 ± 6.8	0.57			
LVEF (%)	66.5 ± 5.5	63.9 ± 6.5	64.9 ± 10.1	0.47			
LA çapı (mm)	32.6 ± 3.4	33.4 ± 2.5	34.1 ± 3.8	0.26			
LA alanı (cm²)	14.6 ± 2.6	14.8 ± 3.9	15.5 ± 3.2	0.44			
IVS kalınlığı (mm)	10.2 ± 1	9.6 ± 1.4	10.3 ± 1.4	0.12			
PW (mm)	9.7 ± 1.0	9.2 ± 1.0	9.7 ± 1.1	0.20			
LV kitle (gr)	147.7 ± 28.9	137.5 ± 27.1	156.2 ± 39.7	0.153			
Transmitral E velosite hızı (m/sn)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.159			
Transmitral A velosite hızı (m/sn)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.378			
Transmitral DZ (ms)	178.9 ± 24.9	205.4 ± 42.5	196.6 ± 40.7	0.056			
Transmitral E/A oranı	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.047	0.47	0.017	0.13
Mitral lateral anulus e' (cm/sn)	13.0 ± 3.5	12.2 ± 4.0	10.5 ± 3.3	0.019	0.52	0.005	0.06
Mitral lateral anulus a' (cm/sn)	11.0 ± 3.0	11.1 ± 2.9	11.0 ± 3.0	0.91			
Mitral lateral anulus s' (cm/sn)	10.6 ± 2.2	10.7 ± 2.9	10.5 ± 3.0	0.79			
E/e' oranı	6.4 ± 1.6	7.6 ± .,8	7.5 ± 2.3	0.215			
LV çıkış yolu VTI (cm)	23.9 ± 3.7	22.4 ± 5.8	22.8 ± 5.4	0.50			

A: Mitral geç doluş velositesi; **a':** Mitral doku Doppler geç doluş velositesi; **DZ:** Deselerasyon zamanı; **E:** Mitral erken doluş velositesi; **e':** Mitral doku Doppler erken doluş velositesi; **2B;** İki boyutlu; **IVS:** İntervetriküler septum; **LA:** Sol atriyum; **LVEF;** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LVDS;** Sol ventrikül diyastol sonu; **LVSS;** Sol ventrikül sistol sonu; **PW:** Sol

ventrikül arka duvar; **p1:** kontrol ve erken evre karşılaştırması için p değeri; **p2:** kontrol ve orta- ileri evre karşılaştırması için p değeri; **p3:** erken evre ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri.

Hasta ve kontrol gruplarının sağ kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametreleri Tablo 17’ te gösterilmiştir. RV serbest duvar kalınlığı, PAZ, RV çıkış yolu VTI, TAPSE, FAD, TYJ pik velositesi, VKİ çapı, SPAB ve OPAB değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı görüldü. Posthoc analizlere göre; RV duvar kalınlığı her iki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha fazlaydı, PAZ orta-ileri evrede kontrol ve erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü, RV çıkış yolu VTI değeri orta-ileri evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü, RV sistolik fonksiyonel değerlendirmede transmitral s’ akımında gruplar arasında anlamlı fark yok iken TAPSE orta-ileri evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü, FAD ise heriki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü, TYJ velositesinin benzer olarak orta-ileri evrede kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti, TYJ velositesinden hesaplanan tahmini SPAB her iki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti, PAZ’ dan tahmini hesaplanan OPAB ise orta-ileri evrede anlamlı olarak daha yüksekti, VKİ çapı orta-ileri evrede kontrole göre daha yüksekti.

Tablo 17: Sağ kalp konvansiyonel 2B ekokardiyografi parametrelerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kontrol (n = 26)	Erken evre sarkoidoz (n = 21)	Orta-ileri evre sarkoidoz (n = 35)	p değeri	p1	p2	p3
RV bazal çap (mm)	29.3 ± 4.0	30.9 ± 1.9	29.9 ± 4.4	0.44			
RV duvar kalınlığı (mm)	4.3 ± 0.4	4.7 ± 0.7	4.9 ± 1.1	0.018	0.019	0.003	0.37
RV/LV bazal çap oranı	0.73 ± 0.7	0.73 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.58			
RA alanı (cm²)	12.5 ± 2.4	12.7 ± 2.7	13.1 ± 2.8	0.73			
PAÇ (mm)	19.9 ± 2.2	20.7 ± 2.2	20.6 ± 2.5	0.43			
Triküspit lateral anulus e' (cm/sn)	12.6 ± 3.4	10.3 ± 2.5	12.7 ± 5.4	0.17			
Triküspit lateral anulus a' (cm/sn)	12.5 ± 3.4	12.0 ± 4.5	12.5 ± 3.4	0.48			
Triküspit lateral anulus s' (cm/sn)	13.9 ± 2.2	13,1 ± 2.0	12,9 ± 2.6	0.24			
RV MPI	0.33 ± 0.1	0.33 ± 0.1	0.38 ± 0.1	0.134			
RV MPI (TDI)	0.42 ± 0.1	0.48 ± 0.1	0.42 ± 0.1	0.101			
Transpulmoner akım pik velositesi (m/sn)	0.9 ± 0.2	0.94 ± 0.1	0.86 ± 0.2	0.19			
PAZ (m/sn)	141.9 ± 17.5	128.4 ± 30.8	112.4 ± 23.9	<0.001	0.09	<0.001	0.01
RV çıkış yolu VTI(cm)	19.5 ± 3.1	19.5 ± 3.5	17.5 ± 3.7	0.038	0.9	0.02	0.05
TAPSE (cm)	25.5 ± 3.4	23.6 ± 4.2	22.4 ± 3.9	0.009	0.09	0.002	0.25
FAD (%)	56.6 ± 7.9	45.6 ± 10.0	45.3 ± 8.4	0.001	<0.001	<0.001	0.92
TYJ pik velositesi (m/sn)	1.9 ± 0.4	2.2 ± 0.4	2.4 ± 0.5	<0.001	0.10	<0.001	0.16
VKİ çapı (mm)	11.7 ± 1.9	12.9 ± 3.0	14.4 ± 3.3	0.002	0.74	<0.001	0.13
SPAB (mm Hg)	18.8 ± 5.8	23.8 ± 8.0	27.2 ± 10.3	0.001	0.02	<0.001	0.15
OPAB (mm Hg)	15.1 ± 7.9	21.2 ± 13.9	28.4 ± 10.8	<0.001	0.09	<0.001	0.01

a': Triküspit doku Doppler geç doluş velositesi; **e'**: Triküspit doku Doppler erken doluş velositesi; **FAD**: Fraksiyonel alan değışimi; **LV**: Sol ventrikül; **OPAB**: Ortalama pulmoner arter basıncı; **PAÇ**: Pulmoner arter çapı; **PAZ**: Pulmpner akselerasyon zamanı; **RV**: Sağ ventrikül; **RV MPI**: RV miyokard performans indeksi; **SPAB**: Sistolik pulmoner arter basıncı; **TDI**: Doku Doppler indeksi; **TYJ**: Triküspit yetmezlik jeti; **VKI**: Vena kava inferiyor; **VTI**: Velosite zaman indeksi; **p1**: kontrol ve erken evre karşılaştırması için p değeri; **p2**: kontrol ve orta – ileri evre karşılaştırması için p değeri; **p3**: erken evre ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri.

Hastaların LV ve RV 2B speckle analiz ile ölçülen strain değerleri Tablo 18' de sunulmuştur. LVGLS, LVGCS, RVGLS, RVFWS değerleri ile serbest duvar bazal, mid, apikal seviye strain değerleri gruplar arası anlamlı olarak farklıydı. Posthoc analizlere göre; LVGLS ve LVGCS değerleri heriki evrede kontrole göre ve orta-ileri evrede erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü. RVGLS değeri heriki evrede kontrol grubuna göre ve orta-ileri evrede erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü, RVFWS ise orta-ileri evrede kontrol ve erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü, RV serbest duvar bazal, mid ve apikal seviye strain değerleri orta-ileri evrede kontrol ve erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 18: Sol ve sağ ventriküllerin 2B speckle analiz ile strain değerlerinin erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kontrol (n = 26)	Erken evre sarkoidoz (n = 21)	Orta-ileri evre sarkoidoz (n = 35)	p değer	p1	p2	p3
LVGLS (% -)	22.8 $\pm$ 3.2	18.6 $\pm$ 3.4	15.5 $\pm$ 4.0	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
LVGCS (% -)	28.1 $\pm$ 4.4	23.0 $\pm$ 4.3	16.8 $\pm$ 5.3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RVGLS (% -)	23.4 $\pm$ 3.2	20.6 $\pm$ 4.0	14.8 $\pm$ 4.6	<0.001	0.013	<0.001	<0.001
RVFWS (% -)	24.9 $\pm$ 3.8	22.3 $\pm$ 5.7	16.3 $\pm$ 5.0	<0.001	0.10	<0.001	<0.001
RV serbest duvar bazal seviye strain (% -)	24.4 $\pm$ 4.9	23.9 $\pm$ 84	16.9 $\pm$ 5.3	<0.001	0.13	<0.001	0.002
RV serbest duvar mid seviye strain (% -)	24.4 $\pm$ 4.9	22.8 $\pm$ 6.9	14.9 $\pm$ 6.3	<0.001	0.44	<0.001	<0.001
RV serbest duvar apikal seviye strain (% -)	22.8 $\pm$ 3.6	20.1 $\pm$ 6.6	16.9 $\pm$ 5.3	<0.001	0.11	<0.001	0.04

2B: İki boyutlu; **LVGCS:** Sol ventrikül sirkumferansiyal strain; **LVGLS:** Sol ventrikül global longitudinal strain; **RV:** Sağ ventrikül; **RVFWS:** Sağ ventrikül serbest duvar strain; **RVGLS:** Sağ ventrikül global longitudinal strain; **p1:** kontrol ve erken evre karşılaştırması için p değer; **p2:** kontrol ve orta – ileri evre karşılaştırması için p değer; **p3:** erken evre ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değer.

Hastaların LA ve RA 2B speckle analiz ile  l  len rezervuar ve kondit fonksiyonları Tablo 19’ da sunulmuştur. LA ve RA’ mun rezervuar ve kondüit strain değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Posthoc analizlere göre; LA rezervuar ve kondüit fonksiyonlarda heriki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü. RA rezervuar ve kondüit strain değerleri ise heriki evrede kontrole göre ve orta-ileri evrede erken evreye göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 19: Sol ve sağ atriyumların 2B speckle analiz ile ölçülen rezervuar ve konduit fonksiyonlarının erken ve orta-ileri evre sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Kontrol (n = 26)	Erken evre sarkoidoz (n = 21)	Orta-ileri evre sarkoidoz (n = 35)	p değeri	p1	p2	p3
LA rezervuar strain (% -)	41.1 ± 9.8	29.2 ± 9.6	26.4 ± 11.5	<0.001	<0.001	<0.001	0.22
LA kondüit strain (% -)	20.6 ± 6.0	15.6 ± 6.9	13.3 ± 7.4	<0.001	0.014	<0.001	0.20
RA rezervuar strain (% -)	40.5 ± 8.4	31.3 ± 8.3	24.4 ± 9.4	<0.001	0.004	<0.001	0.004
RA kondüit strain (% -)	20.3 ± 5.2	16.8 ± 5.4	11.8 ± 6.4	<0.001	0.04	<0.001	0.002

2B: İki boyutlu; **LA:** Sol atriyum; **RA:** Sağ atriyum; **p1:** kontrol ve erken evre karşılaştırması için p değeri; **p2:** kontrol ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri; **p3:** erken evre ve orta-ileri evre karşılaştırması için p değeri

Hastalar ekokardiyografik PH olasılık oranları Tablo 20’ de gösterilmiştir. Kılavuza uygun olarak yapılan değerlendirmede sarkoidoz grubunda %14.3’ ü orta-yüksek riskli (orta riskli 5 hasta, yüksek riskli 3 hasta) olasılığa sahip iken kontrol grubunda tüm hastalar düşük riskliydi. İşlemi kabul etmeyen 2 hastaya SKK yapılmadı. SKK yapılan 6 hastanın 3’ ünde OPAB ≥25 mm Hg idi. Sarkoidoz hastalarında PH prevalansı %5.4 (3/56) olarak bulundu. PH kabul edilen 3 hastada PKUB >15 mm Hg olup DBG ≥7 mm Hg veya PVD >3 WU idi. PH kabul edilen 2 hastanın radyolik evresi 4’ tü. 3 hastanın da DLCO seviyeleri belirgin olarak düşüktü (<%65). 6 DYM ise 350 metrenin altındaydı. Belirgin bir sol ventriküler sistolik veya diyastolik disfonksiyon yok iken (LVEF >%50, E/e’ <14) NT-proBNP seviyeleri belirgin olarak yüksekti.

Tablo 20: Kontrol ve sarkoidoz grubu hastalarında ekokardiyografik PH olasılığı oranları

	Kontrol (n = 26)	Sarkoidoz (n = 56)
Ekokardiyografik PH olasılığı (n)		
Düşük	26 (%100)	48 (%85.7)
Orta	-	5 (%8.9)
Yüksek	-	3 (%5.4)
SKK ile OPAB ≥ 25 mmHg	-	3 (%5.4)

OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; **PH:** Pulmoner hipertansiyon; **SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu.

Lineer regresyon analizine göre; sadece SPAB değeri (beta coefficient -0.29, %95 CI for B -5.04 – 0.008, p = 0.05) ve FVC değeri (beta coefficient 0.78, %95 CI for B 0.21 – 6.32, p = 0.037) 6 DYM ile bağımsız ilişkili parametreler olduğu görüldü.

Aynı analizde orta-ileri evre sarkoidoz, erken evre sarkoidoz ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar saptanan sağ ve sol atriyal ve ventriküler strain değerleri ile 6 DYM arasında bağımsız ilişki görülmedi. Benzer şekilde yaş, beden kitle indeksi, TAPSE ile 6 DYM arasında bağımsız ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubuna göre sarkoidoz hastalarının NYHA ile değerlendirilip, 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Hastaların akciğer fonksiyon testi parametreleri arasında fark izlenmedi; bununla birlikte kardiyak tutulumu düşündürecek şekilde NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Konvansiyonel ekokardiyografik parametreler yanında subklinik tutulumu tespit edilmesine imkan veren 2B speckle strain tekniklerinin de kullanıldığı çalışmamızda subklinik kardiyak tutulumu düşündüren bulgular saptandı. Buna karşılık yalnızca SPAB ve FVC değerlerinin 6 DYM ile bağımsız ilişkili olduğu; ekokardiyografik ölçümlerin hiçbirisinin 6 DYM ile bağımsız ilişkili olmadığı görüldü.

Kapsamlı literatür taramasında sarkoidoz hastalarının 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasite düşüşünün bağımsız öngördürücüsünün belirlenmesi için pulmoner fonksiyonu, kardiyak fonksiyonu ve PH' u gösteren parametrelerin birlikte kullanıldığı başka bir sistematik çalışma tespit edilemedi. Bununla birlikte 6 DYM ve kardiyopulmoner egzersiz testi ile solunum fonksiyon testi parametreleri ve SPAB ilişkisi araştıran çalışmalar mevcuttur.

Mirsaeidi ve ark. yaptığı ekokardiyografik ölçüm ile hesaplanan tahmini SPAB ≥ 25 mm Hg olan 27 sarkoidoz hastasının alındığı bir çalışmada SPAB ile BNP, DLCO seviyeleri ve 6 DYM' nin korele olduğu gösterilmiştir fakat bu çalışma retrospektif planlanmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamış, SPAB değerleri SKK ile doğrulanmamış ve hastalara konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile ek olarak olası subklinik tutulumu gösterebilecek strain analizleri yapılmamıştır (133). Yine bu çalışmada FVC/DLCO oranı 1.45 olarak saptanmış olup DLCO düşüşünün FVC' ye oranla daha fazla olmasının nedeninin pulmoner interstisyel tutulumdan ziyade PAB' ı artışı olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda da benzer olarak FVC/DLCO oranı 1.24 ± 0.25 olarak saptanmıştır. PH riskini gösteren FVC/DLCO oranı için mevcut bir kestirim değeri olmayıp ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kallianos ve ark. yaptığı bir çalışmada 83 sarkoidoz hastasında kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen pik oksijen tüketim miktarının ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin (FEV 1, FVC ve DLCO) radyolojik evrelemeyle ilişkisi değerlendirilmiş; FEV 1, FVC

düzeylerinin evre 2-3 ve evre 4 hastalarında evre 1' e göre anlamlı düştüğü fakat sadece evre 4 hasta grubunda klinik olarak anlamlı azaldığı (<%80) saptanmıştır. DLCO düzeylerinin ise yine evre 1 hasta grubunda normal sınırlarda izlendiği; evre arttıkça anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Çalışmamızdan farklı olarak kullanılan pik oksijen tüketim miktarının erken evrelerde dahi azaldığı saptanmış olup hastaların egzersiz kapasitelerinin azalması hem solunumsal hem de kardiyosirkulator fonksiyonların azalmasına bağlanmıştır. Mevcut çalışmada hastaların ekokardiyografileri yapılmamış ve veriler kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda da benzer olarak sadece orta-ileri evre sarkoidoz hastalarında FEV 1 ve FVC düşüşü izlenmiş olmasına rağmen evre 4 hasta sayısının az olması nedeni ile ortalama düzeyleri klinik olarak normal sınırlarda (>%80) saptanmıştır (134).

Almahad ve ark. 59 sarkoidoz hastasında çalışmamızdan farklı olarak FEV 1 seviyesi ve yaşı 6 DYM' nin bağımsız öngördürücüsü olduğunu saptamıştır. Ekokardiyografik tahmini SPAB ise 6 DYM ile güçlü korelasyon göstermesine rağmen çalışmamızdan farklı olarak bağımsız öngördürücüsü bulunmamıştır. Yine bu çalışmada kontrol grubu mevcut olmayıp hastalara ekokardiyografik speckle strain analizi yapılmamıştır (117).

Çalışmamızda aynı zamanda subklinik kardiyak tutulumun göstergesi olarak daha önceki çalışmalarda da kullanılan 2B speckle strain analizleri ile ventrikül ve atriyum fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tigen ve ark. 40 sarkoidoz 20 kontrol hastasının karşılaştırıldığı çalışmalarında sarkoidoz hastalarının RV GLS, LV radial, sirkumferansiyal ve longitudinal strain değerleri ile LA ve RA rezervuar fonksiyonları daha düşük bulunmuştur fakat hastaların fonksiyonel kapasiteleri, radyolojik evreleri, solunumsal parametreleri değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda da benzer olarak konvansiyonel sol ventrikül parametreleri normal iken hem LA hem de RA rezervuar ve kondüit fonksiyonları, RV GLS, LV GLS, LV GCS değerleri düşük saptanmış olup aynı zamanda RA rezervuar ve kondüit fonksiyonlarının, LV GLS ve LV GCS ve hem RV GLS hem de RV FWS değerlerinin orta-ileri evre sarkoidoz hastalarında erken evreye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ölçülmüştür. Subklinik tutulumun hastalık evresi arttıkça belirginleşmesine rağmen fonksiyonel kapasiteyi bağımsız olarak etkilemediği görülmüştür. Yine Değirmenci ve ark. ve Ageli ve ark. yaptığı iki ayrı çalışmada da benzer olarak sarkoidoz hastalarında LVGLS değerleri düşük bulunmuştur (135-137).

Joyce ve ark. sarkoidoz hastalarında erken RV disfonksiyonunun belirlenmesi amacı ile yaptıkları çalışmada her ne kadar RV FWS değeri sağ ventrikül disfonksiyonunun erken saptanmasında önemli olsa da, interventriküler septum strain değerlerinin de dahil edildiği RV

GLS değerinin kötü sonlanımla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da benzer olarak hem RV GLS hem de RV FWS kullanılmış olup; RV GLS değlerinin RV FWS değlerinden daha düşük ölçülmesi sarkoidoza karakteristik interventriküler septum tutulumunun eşlik etmesi sonucu olabileceği düşünülmüştür (138). Sarkoidoz hastalarında subklinik RV disfonksiyonunun gösterilmesinde RV FWS yerine RV GLS kullanımı daha akıllıca gözükmektedir.

Kaya ve ark. yaptığı bir çalışmada LV ve RV MPI değeri kontrol grubuna göre sarkoidoz hastalarında daha yüksek görülmüş olup her ikisinin de hastalık süresi ile korele olduğu, RV MPI değerin SPAB ile korele olduğu görülmüştür. Çalışmamızda farklı olarak RV MPI değlerinin hasta grupları arasında anlamlı olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde belirgin fark yok iken sağ ventrikül parametrelerinden TAPSE, FAD, PAZ, tahmini SPAB gibi değlerinin anlamlı olarak hasta grubunda düşük olduğu izlenmiştir. Bu durum olası subklinik RV tutulumuna bağlı olabileceği gibi, LV tutulumuna sekonder veya interstisyel tutulumu sekonder gelişen PH nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (139).

Kaderli ve ark. pulmoner sarkoidoz hastalarında LV diyastolik disfonksiyonu daha fazla saptamışlardır. Tigen ve ark. yaptığı çalışmada da LV diyastolik disfonksiyonu kontrol hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla görülmekle birlikte LA çapı da daha fazla ölçülmüştür. Yine Fahy ve ark. yaptığı başka bir çalışmada LV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda sarkoidoz ilişkili hastalık süresini daha uzun saptamışlardır. Çalışmamızda benzer olarak hasta gruplarında kontrol grubuna göre E/A oranları ve mitral lateral anulus e' değeri daha düşük saptanmasına rağmen diyastolik disfonksiyonlu hasta sayısı ve oranları benzer bulunmuştur. Bu durum hipertansif hasta grubu çalışmamıza dahil edildiği halde mevcut hasta grubumuzun ortalama sarkoidoz ilişkili hastalık süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir (135, 140, 141).

Çalışmamızda PH eşlik eden skleroderma hastalarına benzer olarak ürikasit değeri yüksek ölçülmüş olup bu yükseklik her iki evre grubunda da izlenmektedir (142).

Sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş olup bunun orta-ileri evre sarkoidoz hastalarındaki yüksek değlerden kaynaklandığı görülmüştür. Mevcut NT-proBNP düzeyi artışının subklinik ventrikül tutulumuna ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı olabileceği gibi artmış pulmoner arter basıncının

sağ ventrikülde oluşturduğu basınç yükünden de kaynaklanabilmektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda SKK ile doğrulanmamış olsa da tahmini SPAB' nın sarkoidoz hastalarında ve her iki evre grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyel kapasitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulunmuştur. Sağ kalp konvansiyonel parametrelerinin sol ventriküle nispeten daha çok etkilenmesi nedeniyle de hasta grubumuzun mevcut NT-proBNP düzeyi artışı ön planda SPAB' nun sağ ventriküle uyguladığı basınç yükünden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında PH prevalansı %5.4 saptanmıştır. SİPH prevalansının daha önce yapılan çalışmalarda %5-20 olduğu öngörülmektedir (102, 103, 104). Mevcut çalışmalar SKK bulgularına dayanmaktadır. Çalışmamızda toplam hasta sayının, ileri evre hasta sayısının ve SKK' ne yönlendirilen hasta sayısının az olması nedeni ile prevalansın düşük bulunduğu tahmin edilmektedir. Pabst ve ark. yaptığı tek merkezli bir prevalans çalışmasında 111 sarkoidoz hastanın 10' una SKK yapılmış 4' ünde prekapiller 1' inde ise postkapiller PH saptanmıştır. PAH prevalansı %3.6 bulunmuş olup bu oran normal popülasyona göre yüksektir. PAH saptanan 4 hastanın da evre 3-4 olması, DLCO düzeylerinin <%50 olması ve ortalama hastalık sürelerinin >13 yıl olması SİPH' nun en önemli risk faktörünün progresif ve kronik akciğer tutulumu olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise farklı olarak PH saptanan tüm hastalarda kombine prekapiller ve postkapiller PH mevcuttur. Postkapiller komponentlerinin olması nedeni olarak subklinik ventriküler tutulum düşünülmektedir. Yine çalışmamızda benzer olarak PH saptanan hastaların 2' si evre 4 olup DLCO düzeyleri <%65 ve ortalama hastalık süreleri 7 yıldır (143).

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta ve kontrol grupları sayılarının az oluşudur. Hasta sayısının artırılması bazı bulgularımızın istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını sağlayabilir. Orta-ileri evre sarkoidoz hastalarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yaşlı olması mevcut ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreleri etkilemiş olabilir. Diğer bir kısıtlılık çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda kardiyak sarkoidozun tanısı için kardiyak MR ve PET-BT görüntülemeleri ve holter EKG takiplerinin yapılamamış olmasıdır. Bu durum ekokardiyografik olarak saptayamadığımız subklinik tutulumu olan hastaların dahil edilmiş

olmasına yol açmış olabilir. Bununla birlikte klinik olarak belirgin kardiyak sarkoidozu olan hastaların dışlanmış olması fonksiyonel kapasite üzerine akciğer tutulumunun etkisini arttırmış olabilir. Sarkoidoz hasta popülasyonumuzda evre 4 hasta sayısının az olması ve SKK' nin rutin uygulanmaması SPAB' nin ve dolayısıyla PH prevalansının düşük hesaplanmasına neden olmuş olabilir. 6 DYM' ne etki edebilecek sarkoidoz ilişkili eklem tutulumu olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi 6 DYM' nin azalmasında rolü olabilir. Çalışmamızda 2B speckle strain verilerinin değerlendirilmesinde kullanılan QLab yazılım programı aslen sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi için tasarlanmıştır.



6. SONUÇ

- Sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet; hipertansiyon ve diyabet sıklıkları, sigara kullanımları, solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV 1 ve FVC), kreatin ve hemoglobin düzeyleri açısından fark bulunmadı.
- NT-proBNP düzeylerinin orta-ileri evrede kontrol ve erken evreye göre; ürik asit düzeylerinin ise heriki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.
- Sarkoidoz hastalarının NYHA sınıfları ve 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitelerinin kontrol grubuna göre daha kısıtlı olduğu izlendi.
- 6 DYM, test öncesi ve sonrası bakılan parmak O² saturasyonları orta-ileri evrede en düşük kontrol grubunda ise en yüksek olacak şekilde her üç grup arasında anlamlı olarak farklıydı. Buna rağmen oksijen ihtiyacı olan hasta sayılarında anlamlı fark görülmedi.
- Transmitral E/A oranı ve mitral lateral e' değeri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Posthoc analizlere göre; hem E/A oranı hem de e' değeri orta-ileri evrede kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar arasında diyastolik disfonksiyon olan hasta oranları açısından ise fark görülmedi.
- Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül ve her iki atriyumlarda hasta gruplarında fark görülmezken, sağ ventrikül parametrelerinin sarkoidoz hastalarında daha kötü olduğu izlendi.
- Ekokardiyografik tahmini SPAB her iki evrede kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 2B speckle strain analizlerinde; hem LA hem de RA rezervuar ve kondüit fonksiyonları, RV GLS, RV FWS, LV GLS, LV GCS değerleri sarkoidoz hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup aynı zamanda RA rezervuar ve kondüit fonksiyonlarının, LV GLS ve LV GCS ve hem RV GLS hem de RV FWS değerlerinin orta-ileri evre hastalarında erken evreye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ölçüldü.
- SPAB ve FVC değerlerinin 6 DYM ile bağımsız ilişkili olduğu; ekokardiyografik ölçümlerin hiçbirisinin 6 DYM ile bağımsız ilişkili olmadığı görüldü.

Sistemik sarkoidoz genel olarak iyi prognozlu bir hastalık olmasına rağmen ileri pulmoner fibrozis, kardiyak tutulum veya PH varlığında sağ kalım azalmaktadır. 6 DYM fonksiyonel kapasiteyi kantifiye eden ve hastalığın prognognozu hakkında fikir veren kullanışlı bir testtir. Çalışmamızda sarkoidoz hastaları ve kontrol grubunda fonksiyonel kapasiteleri NYHA sınıfları ve NT-proBNP düzeyleri ile değerlendirilip 6 DYM ile kantifiye edilmiştir. Sarkoidoz hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek NYHA sınıf ve NT-proBNP düzeyleri izlenmiş olup 6 DYM' lerinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. Fonksiyonel kapasiteyi etkilediği düşünülen subklinik kardiyak tutulumun göstergeleri olan ventrikül strain değerleri ile atriyal rezervuar ve konduit fonksiyonlarının azalmış, PH olasılığını gösteren SPAB' ının ise artmış olduğu saptanmıştır. Akciğer fonksiyonlarını yansıtan FEV 1 ve FVC düzeylerinde sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmemiş olup orta-ileri evre sarkoidoz hastalarında istatistiki olarak anlamlı fakat klinik olarak anlamsız olduğu görülen düşüş izlenmiştir. 6 DYM ile kantifiye edilen fonksiyonel kapasitenin bağımsız öngördürücü faktörünün sadece FVC ve SPAB olduğu gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008;31:372–379.
- 2) Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:29–32.
- 3) Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):234–241.
- 4) Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997;336 (17):1224.
- 5) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2013;385:1155–1167.
- 6) Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 Sep;29(3):379–90.
- 7) Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1586–1592.
- 8) Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331:1286–1292.
- 9) Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. *Cell*. 1990;63:245–247.
- 10) Salez F, Gosset P, Copin MC, et al. Transforming growth factor- beta1 in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1998;12:913–919.
- 11) Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:840–846.

- 12) Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet.* 2005;37:357–364.
- 13) Nguyen T, Liu XK, Zhang Y, et al. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. *J Immunol.* 2006;176:7354–7360.
- 14) Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet.* 2008;40:1103–1106.
- 15) Mrazek F, Stahelova A, Kriegova E, et al. Functional variant ANXA11 R230C: true marker of protection and candidate disease modifier in sarcoidosis. *Genes Immun.* 2011;12:490–494.
- 16) Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med.* 2005;201:755–767.
- 17) Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: Problematic granulomatous lung disease. *Thorax.* 2008;63:78–84
- 18) Soler P, Basset F, Bernaudin JF, et al. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:147–160.
- 19) Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76:6646–6648.
- 20) Okabe T, Ishizuka S, Fujisawa M, et al. Sarcoid granulomas metabolize 25-hydroxyvitamin D3 in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;123:822–830.
- 21) Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ.* 1961;2:1165–1172.

- 22) Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgraduate Medicine*. 2017; 129:(1);149-158.
- 23) Baran A, Özşeker F, Güneylioglu D et al. Sarcoidosis: A Seven Year Experience. *Toraks Dergisi*. 2004;5(3):160-5.
- 24) Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E ve ark. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. *Solunum*. 2001;3:80-5.
- 25) Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest imaging. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):603–619.
- 26) Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, et al. 18F-FDGPET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1537–1543.
- 27) Teirstein AS, Machac J, Almeida O, et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132:1949–1953.
- 28) Keijsers RG, van den Heuvel DA, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013;41:743–751.
- 29) Keijsers RG, Verzijlbergen JF, van Diepen DM, et al. 18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2008;25:143–149.
- 30) Milman N, Graudal N, Loft A, et al. Effect of the TNF alpha inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J*. 2012;6:238–24.
- 31) Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med*. 1997;18:787–797.

- 32) Navani N, Booth HL, Kocjan G, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011;16:467–472.
- 33) Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other diseases: experience in twelve centers in six different countries. *Sarcoidosis*. 1981;4:332–344.
- 34) Lieberman J, Nosal A, Schlessner A, et al. Serum angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:329–335.
- 35) Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001;120:873–880.
- 36) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other 21. Granulomatous Disorders.” *Sarcoidosis Vasc Dis Lung Dis*. 1999;16(2):149-73.
- 37) 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, February;160(2):736-55.
- 38) Moller RB, Fishman AP. Systemic Sarcoidosis. *Pulmonary Disease and Disorders*. 2010; 1(69): 1055-68.
- 39) Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3): 415-27.
- 40) Karacostas D, Parissis D, Michailidou B, Mavromatis I, Ropper AH. Amyotrophic lateral sclerosis with sarcoidosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007; 8(3):191-2.

- 41) Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med.* 1977;63(1):86-108.
- 42) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(21):2153-65.
- 43) Muller NL, Kullnig P, Miller RR. CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 152(6): 1179-82.
- 44) Gal AA, Koss MN. Pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(5):445-51.
- 45) Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med.* 2011;270:461–468.
- 46) Nery PB, McArdle BA, Redpath CJ, et al. Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37:364–374.
- 47) Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:875 –881.
- 48) Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015;116:1581–1585.
- 49) Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and out- come over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015;131:624–632.
- 50) Zoneraich S, Gupta MP, Metha J, et al. Myocardial sarcoidosis presenting as acute mitral insufficiency. *Chest.* 1974;66:452–454.

- 51) Shammass RL, Movahed A. Sarcoidosis of the heart. *Clin Cardiol*. 1993;16:462–472.
- 52) Fleming HA. Sarcoid heart disease. *Br Heart J*. 1974;36:54–68.
- 53) Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a two-center experience. *Chest*. 2009;135:1455–61.
- 54) Foley RJ, Metersky ML. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration*. 2005;75(2):211–4.
- 55) Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest*. 1993;103:253–258.
- 56) Fleming H. Cardiac Sarcoidosis. In: James D, ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York, Marcel Dekker. 1994; 323–334.
- 57) Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50 year experience at the John Hopkins Hospital. *Medicine*. 1999; 78:65–111.
- 58) Stewart RE, Graham DM, Godfrey GW, et al. Rapidly progressive heart failure resulting from cardiac sarcoidosis. *Am Heart J*. 1988;115:1324–1326.
- 59) Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisolone. *Am J Cardiol*. 2001;88:1006–1010.
- 60) Yazaki Y, Hongo M, Hiroyochi Y, et al. Cardiac sarcoidosis in Japan: treatment and prognosis. In: Sekiguchi M, Richardson PJ, eds. *Prognosis and treatment of cardiomyopathy and myocarditis*. Tokyo, University of Tokyo Press. 1994;351–353.
- 61) Ott P, Marcus FI, Sobonya RE, et al. Cardiac sarcoidosis masquerading as right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1498–1503.
- 62) Shiraishi J, Tatsumi T, Shimoo K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular

dysplasia. *Circ J.* 2003; 67: 169–171.

63) Kinney E, Murthy R, Ascunce G, et al. Pericardial effusions in sarcoidosis. *Chest.* 1979;76:476– 478.

64) Angomachalelis N, Hourzamanis A, Salem N, et al. Pericardial effusion concomitant with specific heart muscle disease in systemic sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1994;70:8–12.

65) Numao Y, Sekiguchi M, Fruie T, et al. A study of cardiac involvement in 963 cases of sarcoidosis by ECG and endomyocardial biopsy. *Ann NY Acad Sci.* 1976;76:607–614.

66) Larsen F, Pehrsson SK, Hammar N, et al. ECG-abnormalities in Japanese and Swedish patients with sarcoidosis. A Comparison. *Sarcoidosis Vasc diffuse Lung Dis.* 2001;18:284–288.

67) Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008;133:1426–35.

68) Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, et al. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014;146:1064–72.

69) Nagao S, Watanabe H, Sobue Y, et al. Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2015;189:1–5.

70) Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation.* 2009;120:1969–77.

71) Pizarro C, Goebel A, Dabir D, et al. Cardio-vascular magnetic resonance-guided diagnosis of cardiac affection in a Caucasian sarcoidosis population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;32: 325–35.

- 72) Schuller JL, Olson MD, Zipse MM, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1243–8.
- 73) Nery PB, Keren A, Healey J, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: establishing the diagnosis with electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol.* 2013;29:1015:1–3.
- 74) Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest.* 1991;100:44–50.
- 75) Suzuki T, Kanda T, Kubota S, et al. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest.* 1994;106:1021–1024.
- 76) Thunell M, Bjerle P, Karp K, et al. Exercise test in patients with sarcoidosis: the importance of repolarization disturbances. *Acta Med Scand.* 1988;223:69–73.
- 77) Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:537–540.
- 78) Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:51–62.
- 79) Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics.* 2009;29:89–103.
- 80) Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1683–1690.

- 81) Patel AR, Klein MR, Chandra S, et al. Myocardial damage in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular systolic function: an observational study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1231–1237.
- 82) Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6:501–11.
- 83) Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:37-38.
- 84) Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J.* 2005;26:1538–1543.
- 85) Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012;53:241–248.
- 86) Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:1305–1323.
- 87) Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med.* 2014;28:393 – 403.
- 88) Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;63:329–336.
- 89) White JA, Rajchl M, Butler J, Thompson RT, Prato FS, Wisenberg G. Active cardiac sarcoidosis: first clinical experience of simultaneous positron emission tomography – magnetic

resonance imaging for the diagnosis of cardiac disease. *Circulation*. 2013;127:639–641.

90) Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2015;116:960–964.

91) Liang JJ, Hebl VB, DeSimone CV, et al. Electrogram guidance: a method to increase the precision and diagnostic yield of endomyocardial biopsy for suspected cardiac sarcoidosis and myocarditis. *JACC Heart Fail*. 2014;2:466–473.

92) Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol* 2013;29:1034–41.

93) Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2005;95:143–6.

94) Dhôte R, Vignaux O, Blanche P, et al. [Value of MRI for the diagnosis of cardiac involvement in sarcoidosis. *Rev Med Interne*. 2003;24:151–7.

95) Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest*. 2005;128:30-5.

96) Vignaux O, Dhote R, Duboc D, et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cinemagnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:762–7.

97) Badesch, David B., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(11):55-66.

98) Badesch, David B., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(11):55-66.

- 99) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lan- cellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.
- 100) Brecker, S. J., et al. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. British heart journal. 1994; 72:(4):384-389.
- 101) Vachiery, Jean-Luc, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. European Respiratory Journal. 1998;12:(6):1476-1478.
- 102) Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. Eur Respir J. 2008;32(2):296–302.
- 103) Alhamad EH, Idrees MM, Alanezi MO, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: clinical features and outcomes in Arab patients. Ann Thorac Med. 2010;5(2):86–91.
- 104) Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. Chest. 2006;129(5):1246–52.
- 105) Baughman RP, Engel JP, Nathan S, et al. Pulmonary hypertension in Sarcoidosis, Clin Chest Med. (2015); 36: 703-714.
- 106) Rizzato G, Pezzano A, Sala G, et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. Eur J Respir Dis. 1983; 64(2):121–8.
- 107) Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. Chest. 2005;128(3):1483–9.

- 108) Hamilton-Craig CR, Slaughter R, McNeil K, et al. Improvement after angioplasty and stenting of pulmonary arteries due to sarcoid mediastinal fibrosis. *Heart Lung Circ.* 2009;18(3):222–5.
- 109) Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):220–33.
- 110) Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005;25(5):783–8.
- 111) Milman N, Burton CM, Iversen M, et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(3):329–34.
- 112) Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:108–16.
- 113) Keir GJ, Walsh SL, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):82–90.
- 114) Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516–22.
- 115) Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):123–30.
- 116) Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(1):207–13.

- 117) Alhamad EH, Shaik SA, Idrees MM, et al. Outcome measures of the 6 minute walk test: relationships with physiologic and computed tomography findings in patients with sarcoidosis. *BMC Pulm Med*. 2010;10:42.
- 118) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute- walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659–64.
- 119) Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22(2):147–53.
- 120) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735–40.
- 121) Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008; 102(9):1305–10.
- 122) Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010;138:1078–85.
- 123) Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999;14(4):270–8.
- 124) Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61(1):68–74.
- 125) Barst RJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med*. 1985; 145(11):2112–4.
- 126) Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, et al. Sarcoidosis- associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest*. 2006;130(5):1481–8.

- 127) Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26:110–20.
- 128) Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, et al. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):278–85.
- 129) Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014;145:810–7.
- 130) Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(2):139–45.
- 131) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.
- 132) ATS statement : guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
- 133) Mirsaeidi M, R. Omar H, Baughman R, Machado R, Sweiss N. The association between BNP, 6MWD test, DLCO% and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;33:317-320.
- 134) Kallianos A, Zarogoulidis P, Ampatzoglou F, et. al. Reduction of exercise capacity in sarcoidosis in relation to disease severity. *Patient Preference and Adherence.* 2015;9:1179–1188
- 135) Tigen K, Sunbul M, Karaahmet T, et al. Early detection of biventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients

with sarcoidosis. *Lung*. 2015;193:669-75.

136) Aggeli C, et al. Myocardial mechanics for the early detection of cardiac sarcoidosis, *Int J Cardiol*. 2013;168:4820-1.

137) Değirmenci H. Myocardial deformation and total atrial conduction time in the prediction of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4:170-80.

138) Joyce E, Kamperidis V, Ninaber M, et al. Prevalence and Correlates of Early Right Ventricular Dysfunction in Sarcoidosis and Its Association with Outcome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;9:871-878

139) Kaya MG. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis. *J Thorac Dis*. 2014;6:429-37.

140) Kaderli A, Gullulu S, Coskun F, et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:809–13.

141) Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ et al. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1996;109(1):62–66

142) Gerry C, Christopher P D, Ekkehard G, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;10:2013-301

143) Pabst S, Hammerstingl C, Grau N, et. al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Sarcoidosis: The Pulsar Single Center Experience. *Respiratory Regulation-Clinical Advances, Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013; 755: 9-38.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2016.226
	PROJE ADI	Sistemik Sarkoidoz Hastalarında Fonksiyonel Kapasite ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Bülent MUTLU

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 01.04.2016
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katilimler, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım		İmza
Prof.Dr. Hacer DİREKŞENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Talin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yed.	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYI	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. M.İbrahim GÜLLÜ ÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Afila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAS	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Etil KARAKOÇ AYDINER	Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Beste Melik ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Efgan DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet	Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet	Hayır	