

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

TEDAVİSİZ SARKOİDOZDA SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİNİN
TANISAL ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UFUK TURHAN
TBP. YZB.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2015

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**TEDAVİSİZ SARKOİDOZDA SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİNİN
TANISAL ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UFUK TURHAN
TBP. YZB.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
için öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
**ERGUN TOZKOPARAN
PROFESÖR TABİP ALBAY**

**ANKARA
2015**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na;

“Tedavisiz Sarkoidozda Serum Protein Elektroforezinin Tanısal Etkinliğinin Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Profesör Tabip Albay Ergun TOZKOPARAN

Üye : Profesör Tabip Albay Ömer DENİZ

Üye : Doçent Doktor Emin MADEN

ONAY: Tbp.Yzb. Ufuk TURHAN'ın 29.06.2015 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ
Prof. Tbp. Tümamiral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve
Komutan Bilimsel Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmakla gurur duyduğum, sevgi ve hoşgörüsü ile her zaman yardım ve desteğini yakından hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimime büyük katkılar sağlayan, yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocam Prof. Tbp. Tümamiral Hayati BİLGİÇ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile mesleki ve insani yönleriyle her zaman örnek aldığım, sabrı, bitmeyen enerjisi, mütevaziliği ve disiplini ile bilgi ve becerilerimi geliştirmemde büyük katkısı olan, mesai mefhumu gütmeden bana uzun saatlerini ayıran değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Tbp. Alb. Ergun TOZKOPARAN'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, bilimselliğini ve akademik bakış açısını daima örnek aldığım, değerli tecrübe ve bilgilerini her zaman bizimle paylaşan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Tbp. Alb. Ömer DENİZ'e

Klinisyenliği, klinik çalışma şeklini kendilerinden öğrendiğim, hasta ve hastalık yaklaşımlarından örnek aldığım, eğitimimde ve uzman olarak yetişmemde katkıları olan değerli hocalarım Doç.Tbp. Alb. Ergün UÇAR, Doç. Hv. Tbp. Yb. Seyfettin GÜMÜŞ ve Doç.Hv. Tbp. Yb. Cantürk TAŞÇI'ya,

Uzmanlık eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm Uzm. Dz. Tbp. Yb. Ahmet TOPBAŞ, Uzm. Tbp. Yb. Seval İnceçayır OZAN, Uzm. Tbp. Bnb. Tuncer ÖZKISA, Uzm. Dz. Tbp. Bnb. Deniz DOĞAN, Uzm. Tbp. Yzb. Mehmet Aydoğan, Uzm. Tbp. Yzb. İlker İNAN, Uzm. Tbp. Yzb. Nesrin ÖCAL, Uzm. Tbp. Yzb. Alev TAŞKIN, Uzm. Dr. Alper GÜNDOĞAN, Tbp. Ütğm Orhan YÜCEL, Tbp. Ütğm. Ferhat Onur URAL, Tbp. Ütğm Berat KAÇMAZ'a

Birlikte çalıştığımız dönem içerisinde ekibin bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum, yardımsever, samimi ve hoşgörülü yaklaşımlarıyla işleri kolaylaştıran ve destek olan sevgili hemşire, memur, personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve ağabeyime, hayatımdaki varlığıyla bana güç veren, her zaman destek olan ve hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Berna TURHAN'a ve kızlarım Nil Banu ve Nilay Zehra'ya en içten duygularıyla teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ufuk TURHAN
Ankara - 2015



ÖZET

Ufuk Turhan, Tedavisiz Sarkoidozda Serum Protein Elektroforezinin Tanısal Etkinliğinin Değerlendirilmesi.

Biz bu çalışmada serum protein elektroforezi parametrelerinin sarkoidozlu olguların tüberkülozla ayırıcı tanısındaki yerini, klinik ve radyolojik parametrelerle arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Otuz bir sarkoidozlu, 39 tüberkülozlu ve 30 sağlıklı gönüllü olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Sarkoidozlu olguların YÇBT'deki radyolojik yaygınlıkları skorlandı. Sarkoidozlu hastalarda sağlıklı gönüllülere göre %-alb (%55,3±5,8'e karşılık %68,5±3,4) ve alb/glob oranı (1,28±0,35'e karşılık 2,21±0,29) anlamlı derecede düşüktü. Diğer tüm serum protein elektroforezi parametreleri anlamlı derecede yüksekti. Sarkoidozlu olgularda tüberkülozlu olgulara göre serum protein elektroforezi parametrelerinden m-alb (4,48±0,44'e karşılık 3,96±0,48gr/dl;), m-beta (1,08±0,25'e karşılık 0,75±0,16gr/dl), %-beta (%13,1±2,1'e karşılık %10,3±1,4), t-prot (8,15±0,87'ye karşılık 7,16±0,71gr/dl), m-glob (3,67±0,71'e karşılık 3,21±0,89 gr/dl) anlamlı farklılık gösterdi. Serum kalsiyum düzeyleri ile m-alfa2 (r=0,406), m-beta (r=0,477), %-beta (r=0,361), m-gamma (r=0,368), t-prot (r=0,513), m-glob (r=0,5) ile pozitif; %-alb (r=-0,377) ve alb/glob (r=-0,422) ile negatif korelasyon gösterdi. ESH, m-alb (r=-0,436), m-alfa1 (r=0,532), %-alfa1 (r=0,649), m-alfa2 (r=0,45) ve %-alfa2 (r=0,618) ile korelasyon gösterdi. Radyolojik evre, m-beta (r=-0,416) ve t-prot (r=-0,349) ile negatif, YÇBT'deki TAS, m-gamma ile pozitif korelasyon (r= 0,349) gösterdi. %-beta, FVC ile pozitif (r=0,034); m-alb ise DLCO/VA ile negatif korelasyon (r=-0,491) gösterdi. Sonuç olarak yüksek m-glob, m-gamma düzeyleri ile düşük alb/glob oranı sarkoidozlu olgularda daha ağır bir klinik tabloyu yansıtabilir. Serum protein elektroforezi parametrelerinin sarkoidozda prognostik veya tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabilme potansiyelinin olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: sarkoidoz, tüberküloz, protein elektroforezi, serum kalsiyum, YÇBT

SUMMARY

Ufuk Turhan, Diagnostic evaluation of serum protein electrophoresis in untreated sarcoidosis

We have aimed to investigate the value of protein electrophoresis parameters in differential diagnosis of between tuberculosis and sarcoidosis, and those of relation with clinical and radiological parameters in sarcoidosis. Data of 31 patients with sarcoidosis, 39 patients with tuberculosis and 30 healthy volunteers were evaluated retrospectively. Radiologic extent of sarcoidosis in HRCT scans was scored. In patients with sarcoidosis, alb/glob ratio ($1,28 \pm 0,35$ vs $2,21 \pm 0,29$) and %-alb ($\%55,3 \pm 5,8$ vs. $\%68,5 \pm 3,4$) were significantly low with respect to healthy controls. Other parameters were significantly high. Albumin ($4,48 \pm 0,44$ vs. $3,96 \pm 0,48$ gr/dl;), beta globulin ($1,08 \pm 0,25$ vs. $0,75 \pm 0,16$ gr/dl), %-beta globulin ($\%13,1 \pm 2,1$ vs. $\%10,3 \pm 1,4$), total protein ($8,15 \pm 0,87$ vs $7,16 \pm 0,71$ gr/dl), globulin ($3,67 \pm 0,71$ vs $3,21 \pm 0,89$ gr/dl), were significantly differed in patients with sarcoidosis respected to those with tuberculosis. Serum calcium levels correlated positively with alfa2-globulin ($r=0,406$), beta-globulin ($r=0,477$), % beta-globulin ($r=0,361$), gamma-globulin ($r=0,368$) total protein ($r=0,513$), globulin ($r=0,5$); and negatively with %albumin ($r=-0,377$) and alb/glob ($r=-0,422$). ESR correlated with albumin ($r=-0,436$), alfa1-globulin ($r=0,532$), %alfa1-globulin ($r=0,649$), alfa2-globulin ($r=0,45$) and %alfa2-globulin ($r=0,618$). Negative correlations were detected between radiologic stage with beta-globulin ($r=-0,416$) and total protein ($r=-0,349$). Total lung score in HRCT scans correlated with gamma-globulin ($r=0,349$). %beta-globulin correlated with FVC ($r=0,334$) and albumin correlated with DLCO/VA ($r=-0,491$). In conclusion, higher total globulin and gamma-globulin levels and lower alb/glob ratio might reflect a severe clinical picture in sarcoidosis. We suggest that parameters of serum protein electrophoresis have a potential use as a prognostic or treatment-response criteria.

Keywords: sarcoidosis, tuberculosis, protein electrophoresis, serum calcium, HRCT

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Giriş	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji	4
2.4 Etyoloji	5
2.4.1 Genetik Faktörler	5
2.4.2 Kazanılmış Faktörler	6
2.5 İmmunopatogeneze	9
2.6 Klinik Bulgular	10
2.6.1 Akciğer Tutulumu	12
2.6.2 Lenfatik Sistem Tutulumu	13
2.6.3 Deri Sarkoidozu	14
2.6.4 Göz Tutulumu	15
2.6.5 Kas İskelet Sistemi Tutulumu	15

2.6.6 Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu	15
2.6.7 Kalp Tutulumu	16
2.6.8 Nörosarkoidoz	16
2.7 Labaratuvar Bulguları	16
2.8 Tanı	18
2.9 Ayırıcı Tanı	18
2.10 Tedavi	19
2.10.1 Kortikosteroid Tedavi	19
2.10.2 Antimikrobiyal İlaçlar	20
2.10.3 Sitotoksik İlaçlar	20
2.11 Serum Protein Elektroforezi	21
GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Çalışma Populasyonu	26
3.2 Biyokimyasal Testler	26
3.3 Solunum Fonksiyon Testleri	27
3.4 Radyolojik İnceleme ve Skoreleme	27
3.5 İstatistiksel Analiz	28
BULGULAR	29
TARTIŞMA	37
SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	:Anjiotensin dönüştürücü enzim
AD	:Anabilim Dalı
alb	:Mutlak albümin değeri
%-alb	:Albümin yüzdesi
alb/glob	:Albümin/globülin oranı
BAL	:Bronkoalveolar lavaj
CRP	:C-reaktif protein
DLCO	:Karbon monoksit difüzyon testi
DLCO/VA	:Total diffüzyonun alveoler volüme oranı
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEV1	:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FEV1/FVC	:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm/Zorlu vital kapasite
FVC	:Zorlu vital kapasite
GATA	:Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
IFN	:İnterferon
IL	: İnterlökin
ILSK	:İnterlobüler septal kalınlaşma
i-Ca(24saat)	:İdrar kalsiyum
m-alfa1	:Mutlak alfa1 globulin değeri
%-alfa1	:Alfa1 globulin yüzdesi
m-alfa2	:Mutlak alfa2 globulin değeri
%-alfa2	:Alfa2 globulin yüzdesi

m-beta	:Mutlak beta globulin değeri
%-beta	:Beta globulin yüzdesi
m-gamma	:Mutlak gamma globulin değeri
%-gamma	:Gamma globülin yüzdesi
m-glob	: Mutlak globülin değeri
n	:Olgu sayısı
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PaO2	:Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PFT	:Pulmoner Fonksiyon Test
PLT	:Platelet
s-Ca	:Serum kalsiyum
t-prot	:Total protein
Th1	:T helper 1
Th2	:T helper 2
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
WASOG	:The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
YÇBT	:Yüksek znrlkl bilgisayarlı tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo

2.1	Sarkoidoz etyolojisinde rolü olduğu düşünülen çevresel faktörler	6
2.2	Sarkoidoz gelişimi ile ilişkili muhtemel çevresel ve mesleki risk faktörleri	7
2.3	Sarkoidoz seyrinde görülen organ tutulumları ve tutulum sıklıkları	10
2.4	Serum ACE'de yükselmeye yol açan durumlar	17
2.5	Plazma Proteinleri	23
4.1	Sarkoidoz, tüberküloz ve sağlıklı gönüllüler arasında protein elektroforezi parametrelerinin dağılımı ve demografik özellikler	30
4.2	Sarkoidozlu olgularda serum protein elektroforezi parametreleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri	32
4.3	Sarkoidozlu olgularda serum protein elektroforezi parametrelerinin radyolojik skorlamalar ile korelasyon ilişkileri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

2.1	Sarkoidoz patogenezi	10
2.2	Normal serum protein elektroforezi	22

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik

4.1	s-Ca ile m-glob arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği	33
4.2	s-Ca ile alb/glob arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği	33
4.3	TAS ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği	36
4.4	Mikronodül skoru ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği	36



GİRİŞ VE AMAÇ

Klasik tanımlamaya göre sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik, granülomatoz bir hastalıktır. Son yıllardaki klinik ve deneysel araştırmalar sarkoidozun patogenezi daha iyi anlamamıza yardımcı olmuş ve hastalığın potansiyel nedenleri hakkında yeni görüşlerin ortaya atılmasına neden olmuştur. Ancak yine de tüm bu araştırmalara rağmen sarkoidozun etyolojik faktör ya da faktörleri tam olarak ortaya konamamıştır. Yapılan son çalışmalarda hastaların önemli bir bölümünde mikobakteriyel antijenlerin ve onların DNA'larının saptanmış olması, bu bakterileri olası etyolojik faktör olarak ön plana çıkarmıştır. Ancak buradaki paradoks uzun süreli anti-inflamatuvar ve immün supresif tedavilerle sarkoidozun klinik tablosu remisyona girerken, mikobakteri enfeksiyonunda bir reaktivasyon saptanmamasıdır. Bu durumun olası bir açıklaması sarkoidozun organizmayı invaze eden mikobakterilere karşı konakçı yanıtının bir patobiyolojik sonucu olduğu hipotezidir (1). Bu hipoteze göre başlangıçta mikobakterilere karşı konakçının immün yanıtı ile mikobakteriler öldürülmekte ancak bakterilerin solubl olmayan antijenleri doku içerisinde kalarak muhtemelen konakçının proteinleri ile birleşerek granülomatoz inflamasyona yol açmaktadır. Bu hipoteze göre mikobakteriler efektif bir şekilde öldürülmekte ancak antijenler dokudan etkili bir şekilde uzaklaştırılamamaktadır.

Bu ve bunun gibi birçok hipotez ileri sürülse de sarkoidozun etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bunun yanı sıra sarkoidoz tanısı da her zaman net olarak konamamaktadır. Aslında sarkoidoz bir dışlama tanısı olup, uygun klinik ve radyolojik bulgularla birlikte granülomatoz inflamasyonun varlığı gösterildiğinde tüberküloz başta olmak üzere diğer granülomatoz hastalıkların da dışlanması gerekmektedir. Rutin klinik pratiğimizde ise sarkoidozun ayırıcı tanısını yaparken en sık karşılaştığımız problemlerden biri ise tüberkülozdan ayırt edilmesindeki zorluktur. Sarkoidozda bir diğer net olmayan, kimi zaman farklı yaklaşımlara yol açabilen konu ise tedavi endikasyonudur. Bilindiği gibi tüm sarkoidozlu olgularda tedavi endikasyonu yoktur. Organ disfonksiyonu ve radyolojik

olarak progresif hastalık gibi mutlak endikasyonların dışında, inatçı semptomlar ve solunum fonksiyon bozukluğu olmasa da yaygın parankim tutulumu olan olgularda tedavi kararı klinisyenlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Sarkoidozlu olgulardaki bu iki temel klinik problemi çözmek amacıyla uzun yıllardan beri yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu konulara ışık tutsa da sis perdesi tam olarak kaldırılamamıştır.

Protein elektroforezi birçok kronik, inflamatuvar ve immünolojik hastalığın tanı ve takibinde yararlı olduğu bilinen bir analizdir. Birçok biyokimyasal ve serolojik testlere göre çok daha ucuz ve pratik bir tanı yöntemi olmasına rağmen, klinisyenler tarafından çok az kullanılmakta ve değerinden daha az önemsenmektedir (2). Tüberküloz gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta protein elektroforezi parametrelerinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu düşünceden hareketle bu tez çalışmasında biz, sarkoidozlu olgularda protein elektroforezi değişikliklerinin tüberkülozla olan ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda ayrıca protein elektroforezi parametrelerinin sarkoidozda radyolojik yaygınlık, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi parametrelerle arasındaki ilişkiye bakarak, olası prognostik, tedavi endikasyonu ve/veya tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabilme potansiyellerini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Sarkoidoz; etyolojisi bilinmeyen, özellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde sık görülen, başlıca akciğerler ve lenfatik sistemi tutan, granümatöz bir hastalıktır. Sıklıkla hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri bulguları ile ortaya çıkar ancak kalp, karaciğer, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, periferik lenf nodları, tükürük bezleri gibi birçok organı etkileyebilir. Tanı klinik ve radyolojik bulgularla birlikte birden çok sistemde kazeifikasyon göstermeyen epitelooid hücreli granülomun histopatolojik olarak gösterilmesi ve granümatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur (3, 4).

2.2 Tarihçe

İngiliz hekim Jonathan Hutchinson hastalığın cilt bulgularıyla ilk kez 1869 yılında karşılaşmış, 1882 yılında hastalığın deri lezyonlarını tariflemiş ve hastalığı **“Mortimer’s malady”** olarak isimlendirmiştir. **“Sarkoidosis”** terimini ilk defa kullanan ve hastalığın histopatolojik tanımlamasını ilk kez yapan ise 1899 yılında Norveç’li dermatolog Casear Boeck’tir. Boeck, ciltteki “büyük, soluk nükleuslu epitelooid hücreler ve dev hücreler” içeren ve sarkoma benzediğini düşündüğü nodüller için **“Sarkoid”** terimini kullanmıştır (3, 5, 6).

Sonraki yıllarda ise cilt bulguları, çoklu organ tutulumları ve özel klinik tutulumlar tariflenmiştir. Sarkoidoz ilk kez 1914 yılında Schumann tarafından sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1941 yılında ise A. Kveim sarkoid lenf dokusunun, L. Siltzbach ise sarkoid dalak dokusunun cilt içine inokulasyonu ile maküler erupsiyon elde ederek kendi adlarıyla anılan Kveim-Siltzbach testini tanımlamışlardır (4).

1940-1950 yılları arasında Sven Löfgren, poliartrit, eritema nodosum, ateş ve bilateral hiler lenfadenopatiden oluşan ve kendi adıyla anılan sendromu tariflemiş ve sarkoidozun klinik olarak ana hatlarını bildirmiştir.

Steroidler sarkoidoz tedavisinde ilk kez 1951 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

1963'de Uluslararası Sarkoidoz Komitesi (International Committee on Sarcoidosis) kurulmuş ve sarkoidoz ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. 1987'de ise Milano'da "The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders" (WASOG) adıyla yeni bir komisyon kurulmuş ve bu komisyon halen görevine devam etmektedir (4, 7).

Türkiye'de ise ilk akciğer sarkoidozu olgusu 1954'te Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir.

2.3 Epidemiyoloji

Sarkoidoz, tüm dünyada, her iki cinsiyette, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır. Ancak hastalığın görülme sıklığı, tutulum şekli, şiddeti ve klinik seyir coğrafi farklılıklar gösterebilmektedir. En sık başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır. Hastalık özellikle kadınlarda olmak üzere Amerika'da yaşayan siyah ırkta beyaz ırka göre on kat daha fazla görülmektedir (8). A.B.D.'de 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve 2 yıl boyunca yeni tanı alan olguların kaydedildiği ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, katılan hastaların yaklaşık 1/3'ünün ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (9). A.B.D.'de yapılan toplum kökenli bir insidans çalışmasında ise, insidans erkekler için 5,9/100.000, kadınlar için ise 6,3/100.000 olarak bulunmuştur (10).

Ülkemizde yapılan 293 yeni tanılı sarkoidoz hastasının değerlendirildiği çalışmada sarkoidozun kadınlardaki oranı erkeklere göre iki kat fazla bulunmuştur. Yine bu çalışmada hastalığın görülme yaşı ortalama 44±13 iken erkeklerin yaş ortalaması 38±12, kadınların yaş ortalaması ise 48±13 olarak bulunmuştur (11).

Hastalığın ortaya çıkış şekli etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Siyahlarda genellikle daha ağır ve kronik tablolar görülmektedir. Belirli topluluklarda akciğer dışı sarkoidoz formları daha sıktır; örneğin A.B.D.'deki siyahlarda kronik üveit, Porto Rikolularda lupus pernio, Avrupalılarda eritema nodosum daha sık görülür. Siyahlarda ve Japonlarda eritema nodosum nadirdir. Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha sıktır ve Japonya'da sarkoidozlu hastalarda en sık ölüm nedeni myokardial tutulumdur. Diğer toplumlarda ise en sık ölüm nedeni solunum yetmezliğidir (12).

2.4 Etyoloji

Sarkoidozun etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bir bireyde henüz bilmediğimiz belirli etken(ler) ile karşılaşma sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir.

2.4.1 Genetik Faktörler

ACCESS çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci derece ve ikinci derece yakınlarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir. Bu veriler sarkoidoz gelişiminde genetiğin katkısını desteklemektedir (13).

Sarkoidozla ilgili genetik çalışmalar içinde 'Human Leucocyte Antigen'ler (HLA) önemli bir yer tutmaktadır; çünkü sarkoidoz HLA ilişkisini araştıran çalışmalar 30-35 yıl önce başlamıştır. Bu konudaki ilk veri HLA class I antijeni HLA-B8 ile akut sarkoidoz ilişkisidir. Sonraki çalışmalarda HLA class I ve class II antijenler ile sarkoidoz ilişkisi araştırılmıştır (13). HLA genleri sarkoidozun fenotipik özellikleri ve prognozu ile de ilişkilidir. HLA-DRB1*03 varlığı Löfgren sendromu ve spontan düzelmeyele ilişkili bulunmuştur (14).

2.4.2 Kazanılmış Faktörler

Sarkoidoz gelişimi için genetik yatkınlığın yanı sıra bir ya da daha fazla dış etkenle karşılaşmanın gerekli olduğu kabul edilmektedir. Hastalığı tetikleyen etkenin etnik köken, bireysel genetik temeller, coğrafi özellikler gibi faktörlerle değişebileceği de düşünülmektedir. Kronik berilyum hastalığının sarkoidoz ile belirgin klinik benzerlik göstermesi nedeniyle, lokalize granülomatöz yanıt oluşturan birçok çevresel faktörün hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple tarım işçileri, itfaiyeciler ve sağlık çalışanları gibi birçok meslek grubu da bu hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüze kadar yapılmış çalışmalarda bu çevresel faktörlerden hiçbirisi kesin etyolojik bir neden olarak kanıtlanamamıştır. Etyolojide rolü olduğu düşünülen çevresel faktörler tablo 2.1’de özetlenmiştir (15).

Tablo 2.1 Sarkoidoz etyolojisinde rolü olduğu düşünülen çevresel faktörler

Enfeksiyöz etkenler
• Herpes simpleks virüs, Epstein-Barr virüs, Retrovirüs, Koksaki B, Sitomegalovirüs • Borrellia burgdorferi • Propionibacterium acnes (P. acnes) • Mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakteriler • Mikoplazma
İnorganik etkenler
• Alimünyum • Zirkonyum • Talk
Organik etkenler
• Çam ağacı poleni • Kil

Sonuçları 1999 yılında yayınlanan ve sarkoidoz gelişimi ile çevresel faktörlerin ilişkisini araştıran ACCESS çalışması verilerine göre; tarımla uğraşmak, insektisit, pestisit maruziyeti sarkoidozla ilişkili bulunurken, sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti ise sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur (16). ACCESS çalışması verileri kullanılarak

sarkoidoz gelişimi açısından muhtemel çevresel veya mesleki risk faktörleri rapor edilmiştir. Bu faktörler tablo 2.2’de listelenmiştir (17, 18).

Tablo 2.2 Sarkoidoz gelişimi ile ilişkili muhtemel çevresel ve mesleki risk faktörleri

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

Dış etken olarak birçok enfeksiyon etkeni araştırılmıştır. Enfeksiyon etkenleri arasında en çok çalışılan ve tartışılanlar mikobakteriler ve *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)’tir (19).

Japon araştırmacıların çalışmalarında sarkoidli dokularda *P. acnes* saptanmıştır. Hayvan deneylerinde de *P. acnes*’in granümatöz hastalıklarda granülom oluşumunda önemli bir kemokinin ekspresyonunu artırabildiği ve granülom oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (17). Ancak yeni bir çalışmada, *P. acnes*’in periferik akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarında normal olarak bulunduğu, sarkoidli lenf nodlarında saptanan suşların sarkoidoz için özgül olmadığı bildirilmiştir (20).

Sarkoidoz etyolojisinde en uzun süredir tartışılan enfeksiyon ajanı mikobakterilerdir. Sarkoidli dokularda mikobakteriyel DNA ve RNA araştıran çalışmalar yapılmıştır. Sarkoidozda mikobakterilerin rolünü araştıran 31 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30’unda lezyonlarda mikobakteriyel nükleik asitler bulunduğu ve sarkoidli

olgularda mikobakteri saptama oranının kontrol grubuna göre anlamlı oranda (OR:9.67) yüksek olduğu görülmüştür. Sarkoidozla mikobakteriler (hem tüberküloz hem de tüberküloz dışı mikobakteriler) arasında bir ilişki olabileceği, buradaki mikobakterilerin kültüre edilebilen etkenlerden farklı olabileceği, düşük patojenik potansiyelleri olsa da tip IV immün yanıt başlatabilecek özellikler taşıyabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mikobakteri pozitif olguların daha sık kronik seyir gösterdiği, klasik immünsüpresif tedaviye diğerleri kadar iyi yanıt vermediği belirtilmiştir (21).

Bağışıklık sistemi üzerine etkisi olan tedaviler sırasında veya sonrasında sarkoidoz gelişebilmektedir. HIV(+) hastalarda HAART (highly active antiretroviral therapy) ile sarkoidoz geliştiğini bildiren çok sayıda yayın vardır. HAART ile 'immün restorasyon sendromu' adlı bir tablo gelişebilmektedir, bu anlamda Th-1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir (17). Th-1 yanıtını destekleyen interferon tedavisi sırasında veya sonrasında da sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (17, 22).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF) antagonistlerinin sarkoidoz tedavisindeki yeri araştırılmış ve bazı kronik, tedaviye dirençli olgularda bu ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak bu tedavilerle sarkoidoz geliştiğini bildiren olgu sunuları da vardır. Romatoid artrit tedavisi için etanercept verilen olgularda sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (23). Seronegatif artritli bir olguda infliximab tedavisi sırasında, ankilozan spondilitli bir hastada tedavi kesildikten sonra sarkoidoz tablosunun ortaya çıktığı gözlenmiştir (24, 25). TNF antagonistlerinin kullanımıyla sarkoidoz geliştiğini bildiren olgu sunumları giderek artmaktadır. Etanercept, infliximab ve adalimumabın üçüyle de sarkoidoz gelişiminin bildirilmiş olması bu paradoksal yan etkinin yeni bir "sınıf etkisi" olduğunu düşündürmüştür (26).

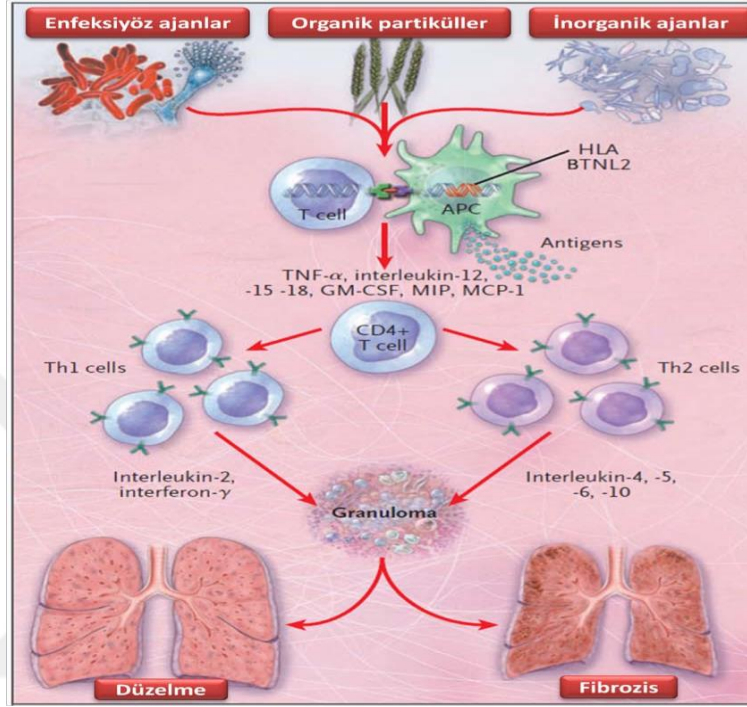
Ülkemizden bir makalede spesifik immünoterapi yapılan 3 olguda sarkoidoz gelişimi bildirilmiş ve bunun bir tesadüf veya immünoterapi tarafından tetiklenen subklinik sarkoidoz olabileceği tartışılmıştır (27).

2.5 İmmunopatogenez

Sarkoidozun oluşumunda temel olay granülom gelişimidir. Sarkoid granülomunu başlatan ve devamlılığını sağlayan antijen sunan hücrelerle etkileşen CD4+ T lenfositlerdir. Bugün için ne olduğunu bilmediğimiz antijen(ler), antijen sunan hücrelerce CD4+ T lenfositlere sunulur. Sarkoidozun inflamatuvar sürecinin gelişimi esnasında çeşitli sitokinler Th1 lenfositleri yönlendirir. Bu sitokinler aracılığıyla T lenfositler ve makrofajları kapsayan inflamatuvar hücrelerin ortama gelişi, ortamda yaşam süresi, aktivasyonu ve çoğalması desteklenir. İnflamatuvar hücrelerin toplanmasının ardından sarkoid granülomunun oluşumu başlar. Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epiteloid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresinde başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunun sardığı sıkı bir yapıdır. Granülom oluşumunun basamakları: (1) immün hücrelerin hastalık bölgesine gelişi, (2) yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerinin tetiklenmesi, (3) sitokinlerin salınımı olarak özetlenebilir (6, 28, 29). Alveolit fazı granülom oluşumu ile sonuçlanabilir veya kendiliğinden gerileyebilir. İnterferon gamma (IFN- γ) makrofajların dev hücrelere dönüşümünde önemlidir (makrofaj birleştirici faktör). Bu da granülom oluşmasında temel yapıyı sağlar. Proinflamatuvar makrofaj sitokinleri olan, İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) granülom yapısının oluşmasında temel unsurlardır. Alveolite neden olan makrofajlar ve granülomların oluşumu, akciğer parankimindeki harabiyetten sorumludur. Aktif makrofajlar, T lenfositlerden salınan IL-1, INF- γ , alveolar makrofajlardan salınan büyüme faktörü, plateletlerden salınan büyüme faktörü ve fibronektin aracılığı ile fibroblastlar alveolit bölgesinde birikebilir ve fibrozise neden olabilir. (Şekil 2.1)

Sarkoidozun erken dönemlerinde akciğerlerde herhangi bir değişiklik görülmez. Hastalık ilerledikçe plevral/subplevral, interlobüler septumlar, bronkovasküler yapılar boyunca, 1-2 mm çaplı nodüller izlenir. Vakaların %20-25'de granülomların aksine geri dönüşümsüz olan fibrozis gelişir. Fibrozis gelişiminde Th2 hücrelerinden baskın sitokin yanıtının oluşması

suçlanmaktadır. Ancak fibrozis patogenezi halen net değildir. Th2 aracılı sitokinlerin salınmasının, ekstrasellüler matriks proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimini sağladığı, böylelikle akciğer fibrozisinde rol oynadığı düşünülmektedir (30).



Şekil 2.1. Sarkoidoz patogenezi (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır)

Kalıcı granülatöz inflamasyon oluşumunda, inflamasyon sürecinin süresini sınırlayan immün regülatör mekanizmaların yetersizliğinin de katkısı olabilir. Sarkoid granülomlarında serum amiloid A proteininin depolandığı gösterilmiştir. Amiloid proteini, immün yanıtları ortaya çıkarma ve sitokin salınımını tetikleme yeteneğine sahiptir. Granülatöz süreçte amiloidin bulunması, sarkoidozdan sorumlu etyolojik ajanın immün mekanizmalarla temizlenmesini azaltıyor olabilir (19).

2.6 Klinik Bulgular

Sarkoidoz, birden çok organı tutabilen bir hastalıktır. Klinik bulgular, hastanın etnik özelliklerine, hastalığın süresine, organ tutulumunun yeri ve

yaygınlığına göre; ayrıca granülamatöz olayın aktivitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Sarkoidoz seyrinde görülen organ tutulumları ve tutulum sıklıkları Tablo 2.3'te gösterilmiştir (31).

Tablo 2.3 Sarkoidoz seyrinde görülen organ tutulumları ve tutulum sıklıkları

Tutulum yeri	Tutulum yüzdesi
Akciğer	%90
Lenf nodu	%57-100
Cilt ve göz	%25
Karaciğer	%60-90
Dalak	%15
Kemik iliği	%15-45
Eklem	%25-50
Kalp	%5
Tükrük bezleri	%5-10
Üst solunum yolu ve sinir sistemi	%5-10

Sarkoidozlu hastaların üçte biri ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtilerle başvurur. Ateş genellikle çok yükselmez ama bazen 39-40 derece olabilir. Ateş sık görülme de, sarkoidoz nedeni bilinmeyen ateşin önemli bir sebebidir. Ateş, erken dönemlerde görülebilse de, 6 haftadan uzun süren ateş sarkoidozlu olguların %5'inden daha azında görülür. Kilo kaybı genellikle son 2-3 ay içinde 2-6kg civarındadır. Halsizlik sık görülür. Akut sarkoidozda ve kronik fibrozisli vakalarda yorgunluk sıktır. Halsizlik ve yorgunluğun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bazen hastanın günlük işlerini engelleyecek düzeyde olabilir. Nadir olarak gece terlemesi olabilir (6, 8, 32).

2.6.1 Akciğer Tutulumu

Sarkoidozda en sık tutulum bölgesi akciğerlerdir. ACCESS çalışmasında olguların %95'inde akciğer tutulumu saptanmıştır. Akciğer sarkoidozu olan olgular semptom olmadan başka nedenle çekilen akciğer grafisi ile tanı alabileceği gibi, efor dispnesi, öksürük, halsizlik gibi yakınmalarla da başvurabilir. Göğüs ağrısı da sık rastlanan bir yakınmadır; nedeni çok net anlaşılamamış olsa da büyümüş mediastinal lenf nodları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (6, 9, 33-35).

Akciğer sarkoidozunda fizik muayene bulguları belirgin değildir. Radyolojik infiltratlar yaygın bile olsa olguların %20'sinden daha azında ral duyulur; çomak parmak nadirdir. İlerlemiş hastalıkta kor pulmonale gelişebilir (36).

Sarkoidozda akciğer grafisine göre radyolojik evreleme yapılmaktadır:

Evre 0: Normal akciğer grafisi

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimal infiltrasyon

Evre 3: Sadece parankimal infiltrasyon

Evre 4: Fibrozis

Olguların büyük bir kısmının radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumluyken ACCESS çalışmasında olguların ancak %15'inin evre 3 veya 4 ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (8, 9, 32, 33).

Bilgisayarlı tomografide sol paratrakeal, paraaortik ve subkarinal lenfadenopatiler de saptanabilir, bunlar genellikle direkt grafide görülmez. En sık görülen bulgu perilenfatik dağılım gösteren, sınırları düzensiz 1-5 mm'lik küçük nodüllerdir. Nodüller daha çok üst ve orta zonlarda yerleşir, simetriktr. Atipik olarak daha çok alt zon yerleşimli veya asimetric dağılım gösteren nodüller de izlenebilir. Granülomların birleşmesiyle hava bronkogramı içeren veya içermeyen nodül, kitle benzeri görünümner olabilir. Çok sayıda nodülün birleşmesi ile oluşan ve galaksi görüntüsü izlenimi yaratan lezyonlara "sarkoid galaksisi" adı verilmektedir. BT'nin lezyonları gösterme konusunda direkt grafiden daha üstün olmasına karşın her olguda BT çekilmesine gerek yoktur (32, 37, 38). Sarkoidozlu olgularda hava yolu tutulumu, bronşiyal

kalınlaşma olabilir. Bronş mukozasında nodüler kabarıklıklar izlenebilir, bazen kitle görünümü olabilir (39).

Sarkoidozda, spirometri, akciğer volümleri, karbon monoksit diffüzyon testi (DLCO) ve 6 dakika yürüme testi gibi pulmoner fonksiyon test (PFT)'leri hastalığın takibinde kullanılır. Ancak bu testlerin hiçbiri hastalığın yaygınlığını tespitite tam olarak güvenilir veriler sağlamaz. (bu konuda Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) daha iyidir) Çünkü evre 1 sarkoidozlu hastaların yaklaşık %20'sinin PFT'leri anormal iken, buna karşılık evre 2-4 hastalarda %40-70 oranında PFT'leri anormaldir (40). Sarkoidozlu hastaların %20-30'undan daha fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt saptanır. Pek çok çalışmada obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir. ACCESS çalışmasında hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranı %70'in altında bulunmuştur. Yukarıda da ifade edildiği gibi solunum fonksiyon testleri radyoloji ve semptomlarla çok uyumlu olmasa da hastaların takibinde çok önemlidir (9, 37).

Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. Akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma, pulmoner damar yatağında kısıtlanmaya yol açabilir. Ancak küçük bir grupta da olsa parankim tutulumu olmadan (radyolojik evre 0 ve 1) pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. Pulmoner damarların granülomlarla tutulumu (granümatöz vaskülit), lenfadenopatiler yüzünden pulmoner damarlara dıştan bası, pulmoner venookluzif hastalık, hipoksik vazokonstiksiyon, kardiyak faktörler sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişimini açıklamak için ileri sürülen mekanizmalardır (41).

2.6.2 Lenfatik Sistem Tutulumu

Sarkoidoz sistemik bir hastalık olduğu için hastalarda solunum sistemi dışındaki sorunlar da görülebilir. Olguların %10'dan fazlasında periferde palpe edilebilir lenfadenopati bulunur. En sık boyun, aksiller, epitroklear ve inguinal lenf bezleri tutulur. Lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülsere olmazlar. Dalak büyüyebilir, bu durum genellikle belirti vermez, bazen sol üst

kadran ağrısı olabilir. Bazen dalak sarkoidozuna bağlı hematolojik sorunlar bulunabilir (35).

2.6.3 Deri Sarkoidozu

Sarkoidoza bağlı deri tutulumu sıktır, hastalarının yaklaşık %25'inde cilt tutulumu görülür. Deri lezyonlarının sıklığı siyahlarda ve kadınlarda daha fazladır. Cilt lezyonları biyopside granülomların saptandığı özgül lezyonlar veya biyopside granümatöz inflamasyonun bulunmadığı özgül olmayan lezyonlar şeklinde olabilir. Özgül olmayan lezyonlar daha çok akut başlangıçlı hastalıkta bulunur, özgül lezyonlar ise genellikle kronik hastalığa eşlik eder. Eritema nodosum en sık görülen, kolaylıkla tanınan özgül olmayan lezyondur; eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmeyeceği için biyopsi ile örneklenmesi sarkoidoz tanısını koydurmaz. Eritema nodosum genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; komşu eklemlerde sıklıkla şişlik olur. Eritema nodosum sarkoidoza özgü değildir ve sarkoidoz dışında bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve ilaçlara bağlı olarak da görülebilir (35, 42).

Sarkoidozlu olguların bir kısmında eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hiler adenopati (parankimal infiltratlar da bulunabilir) görülür. "Löfgren Sendromu" olarak adlandırılan bu tablo kuvvetle sarkoidozu düşündürür, başka bir hastalık kuşkusu yoksa bu tablo varlığında doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısı konabilir. Bu hastaların prognozu genellikle iyidir. HLA-DRB1*03 ile Löfgren arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. HLA-DRB1*03 pozitifliğinin Löfgrenli hastalarda prognozla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. DRB1*03 pozitif hastaların tama yakını 2 yıl içinde tam düzelirken, negatif hastaların %49'unun iyileşmediği bildirilmiştir (14).

Lupus pernio genellikle yüz, boyun, omuzlar ve parmaklarda görülen kemik kistleri ve pulmoner fibrozise eşlik eden mor renkli nodüllerdir. Burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plak oluşumu ile seyreder, sıklıkla burun mukozası da tutulur, alttaki kemik ve kıkırdakta erozyon gelişebilir. Gövde ve üst ekstremitelerde psöriazisi taklit eden plaklar

görülebılır. Lupus pernıo ve plaklar kronık sarkıdoz bulgularıdır ve nadıren tam olarak gerılerler. Sarkıdoza bağlı makülopapüler lezyonlar ise hastalığın en sık kronık cilt bulgusudur ve nonkazeıfiye granülomlar içerdığı için sarkıdoz tanısında cilt biyopsisinde yararlıdırlar (35, 42).

2.6.4 Göz Tutulumu

Göz tutulumunun sıklığı %10-80 arasında değişen oranlarda bildirılmektedir; sarkıdozlu her hastanın rutin göz konsültasyonuna gönderilmesi gereklidir. Gözün her tabakası tutulabilirse de en sık üveıt görölür. En sık görülen göz tutulumu granüloamatöz de olabilen, akut veya kronık anterior üveıttir. Akut anterior üveıt kendiliğinden veya lokal kortikosteroid tedavi ile gerilerken; kronık üveıt sonucu glokom, katarakt ve körlük oluşabilir. Sarkıdozda ayrıca konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sikka görölabilir (35).

2.6.5 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Sarkıdozda kas, kemik, eklem tutulumu olabilir. Semptomatik kas tutulumu nadirdir. Sarkıdoza bağlı akut myozit, nodüler myopati veya kronık myopati gelişebilir. Sarkıdoza bağlı kemik lezyonlarının sıklığı %3-13 arasındadır, en sık el ve ayak kemikleri tutulur. Litik kemik lezyonları (kemik kistleri), retiküler görünüm, destrüktif değişiklikler oluşabilir. Kemik kistleri kronık hastalığı, özellikle lupus perniyosu olan kadın hastalarda, siyahlarda daha sık görölür. Eklem tutulumu akut eklem şişliği ve ağrısı şeklinde veya kronık artralji şeklinde olabilir, deformasyon yapan artrıt nadirdir. Akut sarkoid artriti sıklıkla Löfgren sendromuna eşlik eder, iyi prognozludur. Sarkıdoza sakroileit, psöriatik artrıt, periartrıt, kostokondrit de eşlik edebilir (43).

2.6.6 Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülo m saptanabilir; ancak hastaların çoğunun yakınması yoktur. Sarkıdozlu olguların %10'unda karaciğer enzimleri yüksekliği görölabilir. Karaciğer sarkıdozu sıklıkla

asemptomatik olmasına rağmen nadiren karaciğer tutulumuna bağlı kaşıntı, sarılık, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon gelişebilir. Karaciğer yetmezliği, hepatopulmoner sendrom, varis kanamalarıyla seyreden portal hipertansiyon olguların %1'den azında görülür (8, 34). Gastrointestinal sistem tutulumu çok nadirdir, olguların %10'dan azında gastrik sarkoidoz bulunabilir. Gastrointestinal sistem tutulumu genellikle klinik belirti vermez (44).

2.6.7 Kalp Tutulumu

Kalp tutulumu hastaların yaklaşık %5'inde görülür ancak otopsi serilerinde daha yüksek oranlarda görülür. Kalp tutulumu nadir ancak yaşamı tehdit eden bir tutulumdur. Klinik tabloyu tamamen granülomların kardiyak yerleşim yeri ve yaygınlığı belirler. Benign aritmilerden, ölümcül ventriküler fibrilasyon ve komplet dal bloğuna kadar geniş bir yelpazede ileti bozuklukları görülebilir. Ayrıca papiller kas disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği de görülebilir (45).

2.6.8 Nörosarkoidoz

Nörosarkoidozun sık görülen formu kraniyal sinir tutulumudur; kraniyal sinirler içinde en sık fasial sinir tutulur, 2. sırada optik sinir etkilenir, trigeminal ve vestibulokohlear tutulum da bildirilmiştir. Ayrıca hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlar, seyrek olarak da yer işgal eden kitleler, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Klinik tabloda kraniyal sinir paralizi, baş ağrısı, ataksi, bilişsel işlevlerde bozukluk, kuvvet kaybı ve konvülsiyonlar bulunabilir. 7. kraniyal sinir tutulumu ile fasial paralizi, hipofiz ve hipotalamus tutulumu ile diyabetes insipidus ve beyin tutulumu ile grand mal tipinde konvülsiyonlara neden olabilir (46).

2.7 Laboratuvar Bulguları

Serum angiotensin converting enzimi (ACE): Sarkoid granülomlarının epitelioid hücrelerinde üretilen bir dipeptidil karboksipeptidazdır ve total granülom yükünün göstergesi olarak da kabul edilir. 1975 yılında biyokimyasal belirteç olarak tanımlanmıştır. Aktif hastalığı bulunan

sarkoidozlu hastalarda seviyeleri normal de saptanabilir. Tedavi verilmemiş sarkoidozlu hastaların yaklaşık %75'inde yüksek seviyede ölçülmüştür (8). Zayıf sensitivite (yanlış negatif sonuçlar) ve yetersiz spesifitesi (yaklaşık %10'luk yanlış pozitif sonuç) nedeniyle tanısal test olarak kullanımı sınırlıdır. Ayrıca Tablo 2.4'te gösterilen birçok hastalık ACE düzeylerinde artışa yol açabilir (47).

Tablo 2.4 Serum ACE'de yükselmeye yol açan durumlar

Asbestosis	Berilyozis
Koksidiomikoz	Diabetes mellitus
Gaucher hastalığı	Hodgkin hastalığı
Hipersensitivite pnomonisi	Hipertroidizm
Lepra	Akciğer kanseri
Primer bilier siroz	Sarkoidoz
Slikozis	Tüberküloz

Hiperkalsemi: Hastaların % 2-10'unda görülür. Hiperkalsiüri, normal bireylere göre 3 kat daha sıktır. Hiperkalseminin nedeni granülomdaki aktive makrofajlardan düzensiz şekilde salgılanan 1,25 dihidroksi vitamin D'dir. Persistan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri; nefrokalsinosis, böbrek taşı ve böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilir. Bu nedenle sarkoidoz tanısı konan tüm hastalarda kan kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılmalıdır (48).

Hematolojik bulgular: Lökopeni ve lenfopeni sık görülen hematolojik anormalliklerdir. Hafif eozinofili çoğu hastada görülür. Trombositopeni nadirdir ve kötü prognozu işaret eder (30).

2.8 Tanı

Sarkoidoz tanısı bir dışlama tanısıdır. Uyumlu klinik tablo varlığında, histolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulur. Tanıda histopatoloji önemlidir ama her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Tüberküloz ve mantar infeksiyonları başta olmak üzere pek çok infeksiyon etkeni, berilyum, diğer bazı metaller, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir (8, 49).

Sarkoidozun ilk değerlendirmesinde öykü ve fizik incelemeden sonra tüm hastalara akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (spirometri, DLCO), tam kan, tam idrar tetkiki, tüm biyokimyasal parametreler (karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi), 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, tüberkülin deri testi yaptırılmalı, tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmeli, fiberoptik bronkoskopi ile bronş mukoza ve transbronşiyal akciğer biyopsisi ve Bronkoalveoler Lavaj (BAL) incelemesi planlanmalıdır. BAL'da yüksek CD4/CD8 oranı tanıyı destekleyen bir ipucudur. BAL'da lenfosit oranının %15'in üzerinde olması %90 sensitiftir ama özgüllüğü düşüktür. BAL CD4/CD8 oranının >3.5 olmasının duyarlılığı %53, özgüllüğü %94'tür. Göz muayenesi dışındaki konsültasyonlar ve ileri incelemeler hastanın öyküsü, fizik muayenesi veya tetkikleri diğer sistemlere ait tutulum düşündüğünde gündeme gelmelidir. Örneğin çarpıntı yakınması olan bir hastada 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi yaptırılmalı, kardiyak tutulum düşünülürse talyum sintigrafisi, MR, PET planlanmalıdır (49).

2.9 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, klinik ya da radyolojik olarak benzer tabloların yanı sıra histopatolojik olarak granülom oluşturan süreçler de akla gelmelidir. Tüberküloz, lenfoma, berilyozis başta olmak üzere pnömokonyozlar, bağ doku hastalıkları ve vaskülitler, intersitisyel pnömoniler, eozinofilik granülom,

ilaç reaksiyonları, akciğer kanseri, lenfanjitis karsinomatoza, mantar infeksiyonları, bruselloz, atipik mikobakteri infeksiyonları, PCP, toksoplazmoz, Kikuchi hastalığı, kedi tırnığı hastalığı, primer biliyer siroz, şistozomiyazis, Chron hastalığı ve GLUS sendromu (önemi bilinmeyen granülomatöz lezyon) değişik sistem tutulumlarının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır (32, 34, 49).

2.10 Tedavi

Sarkoidozun doğal seyrinde farklılıklar olması, erken tedavinin uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi ve hastaların büyük bir kısmında spontan remisyon görülmesi nedeniyle tedaviye karar vermeden önce spontan remisyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Evre 0, tüm sarkoidoz olgularının %5-10'unda görülür ve genellikle akciğer dışı tutulumlar gösterir. Evre I ise olguların %40'ında görülür ve spontan remisyon oranı %55-90 ile yüksektir. Evre II, hastaların %30-50'sinde görülür, spontan remisyon %40-70 oranında görülür. Evre III hastaların oranı ise %15'tir, spontan remisyon oranı %10-20'dir. Evre IV ise olguların yalnızca %5.4'inde görülür ve spontan remisyon göstermez (4, 50). Evre I semptomsuz olgular, tedavisiz izlenmelidir. Evre II ya da III olgular, hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izlemle 6-12 ayın sonuna bırakılabilir. Bu olguların 2-3 ayda bir kontrolü ve hastalıkta kötüleşme olursa tedaviye başlanması uygundur. Semptomatik, solunum fonksiyon testleri bozuk, diffüz infiltrasyonlu olgular tedavi edilmelidir. Evre IV olgular steroid/immünsüpresif tedaviye pek yanıt vermez. Ancak semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara daha çok destek tedavisi gerekecektir (19).

2.10.1 Kortikosteroid Tedavi

Kortikosteroidler 50 yıldan uzun süredir sarkoidoz tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Kortikosteroid tedavisi için değişik protokoller

önerilmektedir. Başlangıç dozu olarak günde 30-40 mg prednizolon yeterli görülmektedir; fakat ağır kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gerekebilir. Akciğer sarkoidozunda 20 mg üzeri dozların gerekmediğini bildirenler de vardır. Steroid dozunun azaltılma hızı ile ilgili de farklı öneriler vardır. Ancak toplam tedavi süresinin en az 1 yıl olması genel olarak kabul edilmektedir. Steroid kesildikten sonra nüks oranları %70'lere yaklaştığı için steroid azaltma döneminde ve steroid kesildikten sonra hastaların yakın takibi önemlidir (35, 51, 52). Genellikle 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. Üç ayda yanıt vermeyen olgular steroidle dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir (35).

2.10.2 Antimikrobiyal İlaçlar

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle romatoid artritte antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda deri lezyonlarında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)₂D üretimini inhibe ettiği ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüride steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Tedavi gerektiren karaciğer tutulumlarında kortikosteroidlere bağlı sorunlar çıkarsa ikinci sıra ilaç olarak klorokin kullanılabileceği bildirilmektedir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroidle bağlı yan etkiler çıkan nörosarkoidozlu olgularda klorokin ve hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir. Klorokin 250 mg/gün, hidroksiklorokin 200 mg/gün kullanılabilir; 6 aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmesi önerilmektedir (51, 53).

2.10.3 Sitotoksik İlaçlar

Sitotoksik ve immünsüpresif ilaçlar romatoid artrit gibi nonneoplastik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde steroid gereksinimini azaltıcı ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Hastalığın steroidle yanıtı olmaması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması bu ilaçlar için başlıca endikasyondur. Bu endikasyon kronik sarkoidoz için de tartışılmaktadır. Steroidle refrakter ya da steroid yan etkilerini tolere edemeyen kronik olgularda bu ilaçlar kullanılabilir.

Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antiinflamatuvar ve immünmodulator ajandır. Kronik refrakter olgularda, steroid yan etkileri tolere edilemediğinde kullanılabilir. Steroidle birlikte verildiğinde 6 aylık kullanımdan sonraki dönemde steroid dozunda azalma sağladığı (steroid sparing etkisi olduğu) gösterilmiştir.

Azatioprin bir pürin analogudur. Birçok inflamatuvar hastalıkta “steroid sparing” ajan olarak kullanılmaktadır. 50-200 mg/gün dozunda verilmesi önerilmektedir.

Siklofosamid, alkileyici ajanlardandır. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobulin üretimini baskılar. Günde 100-150 mg oral ya da 2 haftada bir 1-1.5 g intravenöz olarak uygulanabilir. Özellikle nörosarkoidozda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (51).

2.11 Serum Protein Elektroforezi

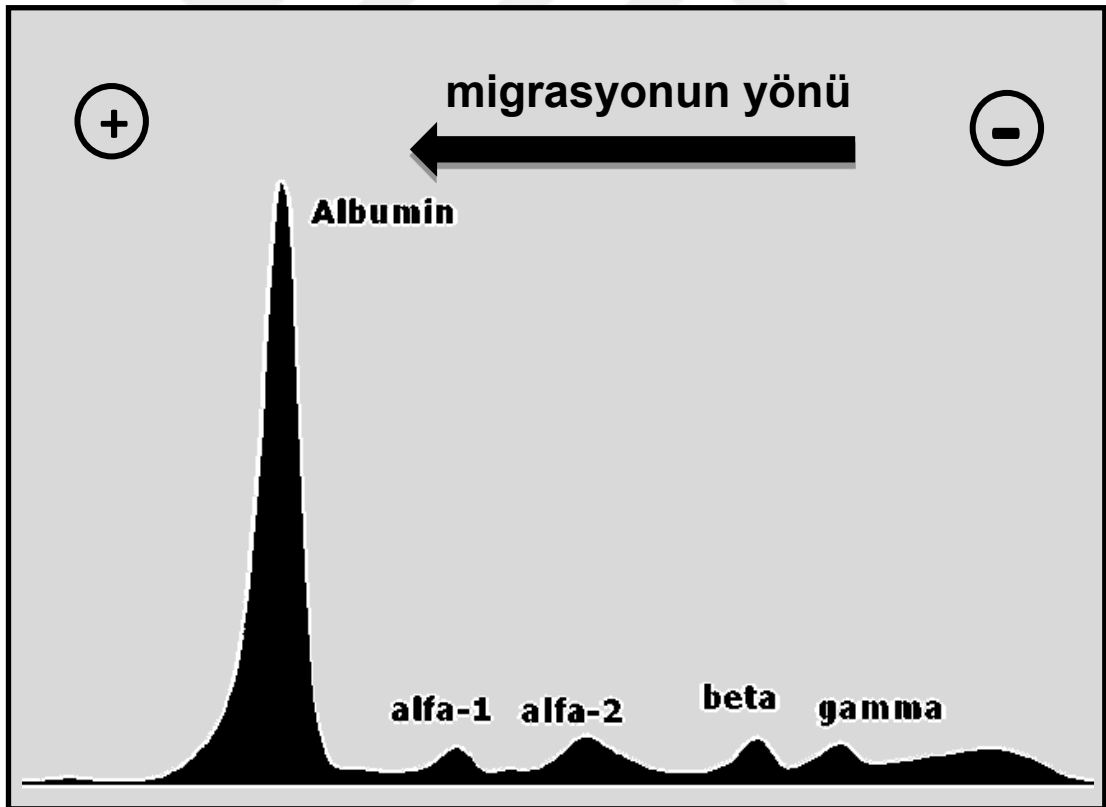
Plazmada çok farklı yapı ve fonksiyona sahip yüzlerce farklı protein vardır. Bunların hepsi “plazma proteinleri” olarak bilinir. Bazıları basit polipeptid yapıya, bazıları ise immünglobulinler gibi büyük ve karmaşık bir yapıya sahiptir (54).

Elektroforez, proteinlerin fiziksel özellikleri baz alınarak proteinleri ayıran bir metottur. Serum özel bir ortama (selüloz asetat, agaroz jel gibi) aplike edilir ve akım uygulanır. Net yük (pozitif veya negatif), proteinin büyüklüğü ve şekline göre serum proteinlerinin ayırımı sağlar. Elektrik akımında proteinlerin göçü; molekülün izoelektrik noktası, tamponun elektrolit konsantrasyonu, pH'ı, elektroforez sırasında jelin sıcaklığı, jelin özellikleri ve uygulanan akım gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (55).

Serum protein elektroforezi sonuçları, iki ana protein tipinin fraksiyonuna dayanır: Albüminler ve Globulinler. Serumun majör protein bileşeni olan Albümin, normal fizyolojik koşullar altında karaciğer tarafından

üretir. Globulin ise toplam serum protein içeriğinin çok daha düşük bir fraksiyonunu oluşturur.

Plazma veya serumdaki proteinler elektroforez işlemi ile prealbümin, albümin, α 1-globulinler, α 2-globulinler, β -globulinler, γ -globulinler diye isimlendirilen fraksiyonlara ayrılırlar. Serum proteinlerinin elektroforezinde anoda en hızlı göçen fraksiyon, prealbümin ve albüminidir. En yavaş göçen fraksiyon gama-globulin fraksiyonudur. Prealbümin fraksiyonu, rutin serum protein elektroforezinde fark edilmez. Elektroforez işlemi sonunda selüloz asetat bant üzerinde elde edilen serum protein fraksiyonları, bandın bir dansitometrede okutulması suretiyle kantitatif olarak belirlenebilir. Belirli durumlar ya da hastalıklar, aşağıda görüldüğü gibi (Tablo 2.5) çeşitli serum proteinlerindeki artma ya da azalma ile ilişkili olabilir (56, 57).



Şekil 2.2 Normal serum protein elektroforezi

Tablo 2.5 Plazma Proteinleri

Grup Protein	MA(kD)	Fonksiyonu
Albümin	67	Osmotik basıncın korunması; yağ asitleri, bilirübin, safra asitleri, steroid hormonlar, ilaçlar, inorganik iyonların taşınması
a1-globulinler: Antitripsin Antikimotripsin Lipoprotein (HDL) Protrombin Transkortin Asit glikoprotein Tiroksin-bağlayıcı globulin	51 58-68 200-400 72 51 44 54	Tripsin ve diğer proteazların inhibitörü Kemotripsin inhibitörü Lipid taşınması Faktör II, trombin öncülü Kortizol, kortikosteron ve progesteronun taşınması Progesteronun taşınması İyodotironinlerinin taşınması
a2-globulinler: Seruloplazmin Antitrombin III Haptoglobin Kolinesteraz Plazminojen Makroglobulin Retinol-bağlayıcı protein Vitamin D-bağlayıcı protein	135 58 100 350 90 725 21 52	Bakır iyonların taşınması Kan pıhtılaşma inhibitörü Hemoglobin bağlayıcı Kolin esterlerin parçalanması Plazmin öncülü, kan pıhtılaşmasının bozulması Proteaz bağlayıcı, çinko iyonlarının transportu Vitamin A'nın transportu Kalsitriollerin transportu
β-Globulinler: Lipoprotein (LDL) Transferrin Fibrinojen Sex hormon-binding globulin Transkobalamin C-reaktif protein	2000-4500 80 340 65 38 110	Lipidlerin taşınması Demir iyonların taşınması Koagulasyon faktör-I Testesteron ve estradiolün taşınması Vitamin B12'nin taşınması Kompleman aktivasyonu
γ-Globulinler: IgG IgA gM IgD IgE	150 162 900 172 196	Geç antikorlar Mukoza koruyucu antikor Erken antikorlar B-lenfosit reseptörleri Reagin

ALBÜMİN: Albümin bandı insan serumundaki en geniş protein bileşenini temsil eder. Karaciğer tarafından protein üretilmediği durumlarda veya bu proteinin kaybı ya da protein yıkımı arttığında albümin seviyesi düşer. Malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, renal kayıp (nefrotik sendrom v.b. gibi), hormon terapisi ve gebelik düşük albümin seviyesine sebep olabilir. Yanıklar da düşük albümin seviyesine yol açabilirler. Serumun göreceli olarak azaldığı hastalarda (dehidratasyon v.b. gibi) albümin seviyesi yükselir.

ALFA FRAKSİYONU: Jelin negatif elektroda doğru sonraki tepe noktaları alfa-1 ve alfa-2 bileşenlerini içerir. Alfa1-protein fraksiyonu; alfa1-antitripsin, tiroksin bağlayıcı globulin ve transkortinden oluşur. Malignite ve akut inflamasyon (akut faz reaktanlarından kaynaklanan), alfa1-protein bandını arttırabilirler. Düşük bir alfa1-protein bandı, alfa1-antitripsin yetersizliği veya karaciğer hastalıkları sonucu globulin üretiminin azalması sebebiyle ortaya çıkabilir. Seruloplazmin, alfa2-makroglobulin ve haptoglobulin ise alfa2-protein bandını oluşturur. Alfa2 bileşeni bir akut faz reaktanı gibi artar.

BETA FRAKSİYONU: Beta fraksiyonu, beta-1 ve beta-2 isimli tepe noktalarına sahiptir. Beta-1 daha çok transferinden oluşur. Beta-2, betalipoprotein içerir. Beta fraksiyonunda tamamlayıcı proteinlerin yanında, IgA, IgM ve bazen IgG de tespit edilebilir (58).

GAMA FRAKSİYONU: İmmünoglobulinler bu bölgeye göç ettiklerinden, klinik ilginin çoğu serum protein spektrumunun gama fraksiyonuna odaklanmıştır. İmmünoglobulinlerin sıklıkla elektroforetik spektrum boyunca görüldükleri de unutulmamalıdır. C-reaktif protein (CRP), beta ve gama bileşenleri arasındaki alanda yer alır (56).

Serum protein elektroforezi genellikle multipl miyelom şüphesi varsa kullanılan bir tetkiktir. Diğer bazı hastalık tanıları için de bu testin kullanılması düşünülmelidir.

Sonucun normal çıktığı durumlarda da eğer multipl miyelom, waldenström makroglobulinemisi, primer amiloidoz ya da ilgili bir bozukluk şüphesi hala bulunuyorsa, immünoфикsasyon da uygulanmalıdır. Çünkü bu teknik, küçük bir monoklonal (M) proteinin tespiti için daha duyarlı olabilir.

Plazma protein düzeyleri; akut inflamasyon, malignite, travma, nekroz, enfarktüs, yanmalar ve kimyasal yaralanma durumlarında değişimler gösterir. “Akut faz protein paterni” adı verilen bu patern, fibrinojen, alfa1-antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, CRP, kompleman C3, ve alfa1-asit glikoproteininde artışlar içerir. Çoğu kez albümin ve transferrin düzeylerinde de buna bağlı düşüşler söz konusudur (58).

Serum protein elektroforezinin yorumlanmasında ilginin çoğu ağırlıklı olarak IgG tipi antikorlar içeren gama bölgesinde yoğunlaşmıştır. Gama-globulin bölgesi, hipogamaglobulin ve agamaglobulinde azalır. Gama-globulin düzeyinde artışa sebep olan hastalıklar; Hodgkin hastalığı, malign lenfoma, kronik lenfositik lösemi, granülomatöz hastalıklar, kollojen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, multiple miyelom, waldenström makroglobulinemisi, amiloidozdur (57).

Birçok durum gama bölgesinde bir artışa yol açabilmesine rağmen, çeşitli hastalık durumları gama-globulin bölgesinde, merkez alanda homojen, kıvılcıma benzer bir tepe noktasına sebep olmaktadır. “Mono-klonal gamopatiler” olarak adlandırılan bu durumlar, homojen M proteini üreten plazma hücrelerinin tek klonunun proliferasyonu ile karakterize edilen bir grup bozukluktan oluşur.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Populasyonu

GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (AD) Başkanlığı klinik ve polikliniklerinde Ocak 2013, Aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen hiç tedavi almamış ve medistinal lenfadenopati nedeniyle ayırıcı tanı aşamasında protein elektroforezi incelemesi yapılmış, 33 sarkoidozlu hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak daha önce Göğüs Hastalıkları AD Başkanlığı'nda yürütülen akciğer tüberkülozlu olgularda immünolojik belirteçleri araştıran uzmanlık tezindeki olguların verileri kullanıldı. (59). Söz konusu tez çalışmasında Dr. Ömer Alan'ın takip ettiği 39 tüberkülozlu hastanın ve 30 sağlıklı gönüllünün protein elektroforezi ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Böylelikle bizim takip ettiğimiz olgularla birlikte sarkoidoz (n=31), tüberküloz (n=39) ve sağlıklı gönüllüler (n=30) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Sarkoidoza eşlik eden hastalık olarak malignite tanısı olan 1 olgu ve sarkoidoz tanısı histopatolojik olarak desteklenmeyen bir olgu çalışma dışı bırakıldı. Tanısı histopatolojik olarak desteklenmiş 31 sarkoidozlu olgunun protein elektroforezi dahil biyokimyasal verileri, solunum fonksiyon test parametreleri, YÇBT ve PA akciğer grafisi bulguları değerlendirildi. Bu çalışma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulu'ndan 09.02.2015 tarih ve 50687469-1491-186-15/1648.4-314 protokol no ile onay alınmıştır.

3.2 Biyokimyasal Testler

Her 3 grubun biyokimyasal parametreleri GATA Biyokimya AD Başkanlığı Merkez Laboratuvarları'nda çalışıldı. Hastaların tanı tarihine en yakın tarihli hemogram, rutin biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum protein elektroforezi tetkik sonuçları değerlendirmeye alındı. Protein elektroforezi işlemi, "INTERLAB G26 MIKROGEL-Gold standart AGOROSE JEL Elektroforez Sistemi" ile gerçekleştirildi. Protein elektroforezindeki albümin ve globülin bandındaki parametrelerin yüzde oranları (%-alfa1, %-

alfa2, %-beta ve %-gamma) ile eş zamanlı olarak bakılan serum total protein (t-prot) düzeyinin çarpımıyla her bir parametrenin gr/dl cinsinden mutlak değerleri hesaplandı. Globulin bandındaki parametrelerin mutlak değerlerinin (m-alfa1, m-alfa2, m-beta ve m-gamma) toplamı ile de mutlak globülin değeri (m-glob) hesaplandı. Albümin düzeyleri 4 g/dl'nin altındaki olgularda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri (düzeltilmiş serum Ca= serum Ca +0,8*(4-serum alb.)) formülüne göre hesaplandı.

3.3 Solunum Fonksiyon Testleri

Sarkoidozlu olguların spirometrik ve karbon monoksit diffüzyon testi çalışmaları GATA Göğüs Hastalıkları AD Başkanlığı Solunum Fonksiyon Test Laboratuvarı'nda yapıldı. Spirometrik ölçümler için "Minispir, Quark PFT1, Sensormedics" cihazları kullanıldı. Hastaların protein elektroforezi ölçümüne en yakın spirometri değerleri (zorlu vital kapasite (FVC), %FVC, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), %FEV1, FEV1/FVC), karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO), %DLCO, total diffüzyonun alveoler volüme oranı (DLCO/VA), %DLCO/VA tetkik sonuçları değerlendirmeye alındı. Toplam 31 sarkoidozlu olgudan, spirometrik değerlerine ulaşılabilen 28 olgu, karbon monoksit diffüzyon testi değerlerine ulaşılabilen 20 olgunun verileri değerlendirildi.

3.4 Radyolojik İnceleme ve Skoring

Sarkoidozlu toplam 31 olgudan YÇBT görüntülerine ulaşılabilen 29 olgunun görüntüleri değerlendirildi. Tüm olguların sarkoidoz tanısı histopatolojik olarak konulduğu zamana en yakın tarihli PA akciğer grafisi ve toraks BT/YÇBT'si 2 doktor tarafından değerlendirilerek skoring yapıldı. PA akciğer grafisi için sarkoidozun klasik radyolojik evreleme sistemi kullanıldı. Olguların Toraks BT/YÇBT kesitleri 2 doktor tarafından aşağıda tanımlanan lezyonların varlığı ve yaygınlığı açısından değerlendirildi: (1) buzlu cam

görünümü, (2) konsolidasyon: 10 mm'den daha büyük opasiteler, (3) nodül: çapları 4-10 mm arasında değişen nodüller, (4) mikronodül: çapları 1-3 mm arasında değişen nodüller, (5) lineer opasiteler: parankimal bantlar, lineer atelektazi alanları (6) interlobüler septal kalınlaşma (ILSK), (7) fibrozis, (8) bronşiyal lezyon: bronşiyal duvar kalınlaşması veya bronşiektazi. Sarkoidozlu olgularda YÇBT incelemelerinde sıklıkla saptanabilen bu bulguların skorlaması daha önce literatürde tanımlandığı şekilde yapıldı (60). Toraks BT/YÇBT kesitleri dahilindeki akciğer alanları 6 zona ayrılarak skorlama yapıldı. Karina seviyesinin üzerindeki alanlar "üst zon", karina ve inferior pulmoner ven başlangıç seviyesinin arası "orta zon", inferior pulmoner venin başlangıç seviyesinin altında kalan akciğer alanları "alt zon" olarak tanımlandı. Bir akciğer zonunda aranan lezyona yönelik hiç tutulum olmaması 0 puan, zonun %25'inden daha az tutulum olması 1 puan, zonun %26-50'si arası tutulum olması 2 puan, zonun %51-75'i arası tutulum olması 3 puan ve zonun %75'inden daha fazla tutulum olması 4 puan olarak belirlendi. Her bir lezyon için 6 akciğer zonundan elde edilen skorların toplanması ile o lezyonun total yaygınlık skoru hesaplandı. Akciğer parankimal lezyonlarının hepsinin skorlarının toplanması ile total akciğer skoru (TAS) (teorik olarak 0-192 arasında) elde edildi.

3.5 İstatiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Protein elektroforezi parametrelerinin her üç gruptaki ortalama değerlerinin gruplar arasındaki farklılıkları parametrik dağılım gösterdiğinden Student-t testi ile analiz edildi. Sarkoidozlu grupta protein elektroforezi parametrelerinin biyokimyasal parametreler ile arasındaki ilişki parametrik dağılım gösterdiğinden Pearson korelasyon testi ile, solunum fonksiyon testi parametreleri ve radyolojik skorlar arasındaki ilişkileri ise non-parametrik dağılım gösterdiğinden Spearman testi ile analiz edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 31'i sarkoidozlu, 39'u tüberkülozlu ve 30'u da sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 olgunun verileri değerlendirildi. Sarkoidozlu olguların, 27'si erkek, 4'ü kadın ve yaş ortalaması $31,9 \pm 9,3$ yılı. Tüberkülozlu ve sağlıklı gönüllülerin tamamı erkek ve yaş ortalamaları sırasıyla $22,5 \pm 4,6$ ve $27,1 \pm 5,4$ yılı. (Tablo 4.1) Sarkoidozlu olgulardaki yaş ortalaması ve cinsiyet farklılığı tüberkülozlu ve sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlıydı.

Protein elektroforezi parametrelerinin her 3 gruptaki ortalama değerleri ve p değerleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Sarkoidozlu hastalarla sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında m-alb hariç tüm parametrelerin ortalama değerlerinin her iki grup arasındaki farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlıydı. Sadece %-alb ($55,3 \pm 5,8$ 'e karşılık $68,5 \pm 3,4$; $p < 0,001$) ve alb/glob oranı ($1,28 \pm 0,35$ 'e karşılık $2,21 \pm 0,29$; $p < 0,001$) sarkoidozlu olgularda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede düşüktü. Diğer tüm parametreler sarkoidozlu olgularda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sarkoidozlu olgularda tüberkülozlu olgulara göre serum protein elektroforezi parametrelerinden m-alb ($4,48 \pm 0,44$ 'e karşılık $3,96 \pm 0,48$ gr/dl; $p < 0,001$), m-beta ($1,08 \pm 0,25$ 'e karşılık $0,75 \pm 0,16$ gr/dl; $p < 0,001$), %-beta ($13,1 \pm 2,1$ 'e karşılık $10,3 \pm 1,4$; $p < 0,001$), t-prot ($8,15 \pm 0,87$ 'ye karşılık $7,16 \pm 0,71$ gr/dl; $p < 0,001$), m-glob ($3,67 \pm 0,71$ 'e karşılık $3,21 \pm 0,89$ gr/dl; $p = 0,017$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.

Tablo 4.1 Sarkoidoz, tüberküloz ve sağlıklı gönüllüler arasında protein elektroforezi parametrelerinin dağılımı ve demografik özellikler

Parametre	Sarkoidoz n=31	Tüberküloz n=39	Sağlıklı n=30	p değerleri A:sarkoidoz-tüberküloz B:sarkoidoz-sağlıklı
YAŞ	31,9±9,3	22,5±4,6	27,1±5,4	p ^A <0,01; p ^B = 0,015
CİNSİYET (E/K)	27/4	39/0	30/0	p ^A = 0,02; p ^B = 0,041
m-alb	4,48±0,44	3,96±0,48	4,65±0,20	p ^A <0,001; p ^B : AD
%-alb	%55,3±5,8	%55,8±8,5	%68,5±3,4	p ^A : AD; p ^B <0,001
m-alfa1	0,21±0,07	0,22±0,10	0,12±0,03	p ^A : AD; p ^B <0,001
%-alfa1	%2,5±0,7	%3,0±1,3	%1,7±0,3	p ^A : AD; p ^B <0,001
m-alfa2	1,01±0,25	0,98±0,26	0,59±0,12	p ^A : AD; p ^B <0,001
%-alfa2	%12,3±2,5	13,7±3,3	%8,6±1,3	p ^A : AD; p ^B <0,001
m-beta	1,08±0,25	0,75±0,16	0,65±0,11	p ^A <0,001; p ^B <0,001
%-beta	%13,1±2,1	10,3±1,4	%9,5±1,1	p ^A <0,001; p ^B <0,001
m-gamma	1,37±0,33	1,25±0,56	0,79±0,18	p ^A :AD; p ^B <0,001
%-gamma	%16,7±3,3	17,1±6,1	%11,5±2,1	p ^A : AD; p ^B <0,001
t-prot	8,15±0,87	7,16±0,71	6,79±0,44	p ^A <0,001; p ^B <0,001
m-glob	3,67±0,71	3,21±0,89	2,15±0,36	p ^A = 0,017; p ^B <0,001
alb/glob	1,28±0,35	1,34±0,41	2,21±0,29	p ^A : AD; p ^B <0,001

AD: İstatiksel olarak anlamlı değil, p: Anlamlılık seviyesi

Sarkoidozlu olgularda protein elektroforezi parametreleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Serum kalsiyum (s-Ca) düzeyleri ile m-alfa2 ($r=0,406$; $p=0,013$), m-beta ($r=0,477$; $p=0,004$), %-beta ($r=0,361$; $p=0,025$), m-gamma ($r=0,368$; $p=0,023$) t-prot ($r=0,513$; $p=0,002$), m-glob ($r=0,5$; $p=0,002$) pozitif korelasyon; %-alb ($r=-0,377$; $p=0,02$) ve alb/glob ($r=-0,422$; $p=0,01$) ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. s-Ca ile m-glob ve alb/glob arasındaki dağılım ve korelasyon grafikleri Grafik 4.1 ve Grafik 4.2’de gösterilmiştir. ESH ile m-alb ($r=-0,436$; $p=0,016$) negatif korelasyon; m-alfa1 ($r=0,532$; $p=0,002$), %-alfa1 ($r=0,649$; $p<0,001$), m-alfa2 ($r=0,45$; $p=0,013$) ve %-alfa2 ($r=0,618$; $p<0,001$) pozitif korelasyon gösterdi. 24 saatlik idrar kalsiyumu (i-Ca(24saat)) ile protein elektroforezi parametrelerinin hiçbirisi anlamlı korelasyon göstermedi.

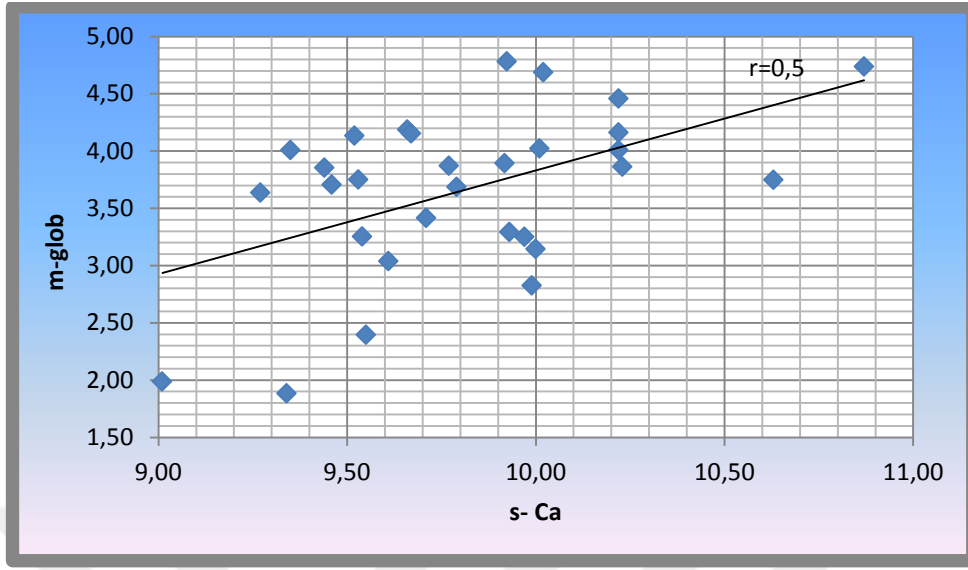
Serum protein elektroforezi parametrelerinden sadece %-beta, FVC ile pozitif ($r=0,334$; $p=0,041$); m-alb ise DLCO/VA ile negatif korelasyon ($r=-0,491$; $p=0,14$) gösterdi. Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Tablo 4.2 Sarkoidozlu olgularda serum protein elektroforezi parametreleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri

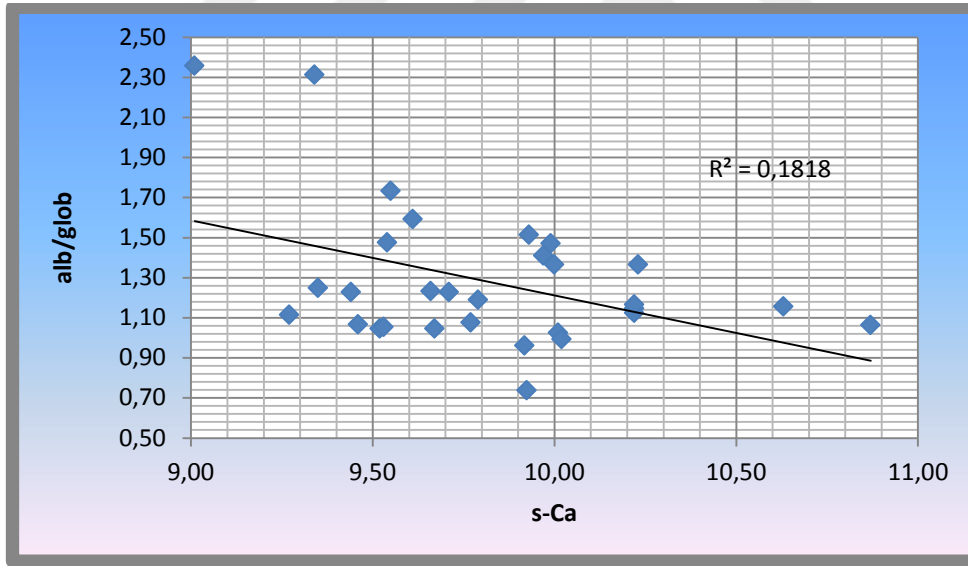
Parametre	PLT (n=31)	ESH (n=30)	s-Ca (n=30)	i-Ca(24saat) (n=30)
m-alb	r= -0,254	r= -0,436	r= 0,203	r= 0,074
	p= AD	p= 0,016	p= AD	p= AD
%alb	r= 0,373	r= -0,297	r= -0,377	r= -0,095
	p= 0,039	p= AD	p= 0,020	p= AD
m-alfa1	r= 0,391	r= 0,532	r= 0,134	r= 0,020
	p= 0,030	p= 0,002	p= AD	p= AD
%alfa1	r= 0,425	r= 0,649	r= 0,000	r= -0,006
	p= 0,017	p= 0,000	p= AD	p= AD
m-alfa2	r= 0,337	r= 0,450	r= 0,406	r= 0,196
	p= AD	p= 0,013	p= 0,013	p= AD
%alfa2	r= 0,365	r= 0,618	r= 0,273	r= 0,184
	p= 0,043	p= 0,000	p= AD	p= AD
m-beta	r= 0,247	r= 0,026	r= 0,477	r= -0,127
	p= AD	p= AD	p= 0,004	p= AD
%beta	r= 0,313	r= 0,138	r= 0,361	r= -0,200
	p= AD	p= AD	p= 0,025	p= AD
m-gamma	r= 0,096	r= -0,195	r= 0,368	r= 0,140
	p= AD	p= AD	p= 0,023	p= AD
%gamma	r= 0,073	r= -0,187	r= 0,212	r= 0,156
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
t-prot	r= 0,109	r= -0,120	r= 0,513	r= 0,112
	p= AD	p= AD	p= 0,002	p= AD
m-glob	r= 0,288	r= 0,124	r= 0,500	r= 0,091
	p= AD	p= AD	p= 0,002	p= AD
alb/glob	r= -0,353	r= -0,228	r= -0,422	r= -0,168
	p= AD	p= AD	p= 0,010	p= AD

AD: İstatiksel olarak anlamlı değil, p: Anlamlılık seviyesi, r: Korelasyon katsayısı

Grafik 4.1 s-Ca ile m-glob arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği



Grafik 4.2 s-Ca ile alb/glob arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği



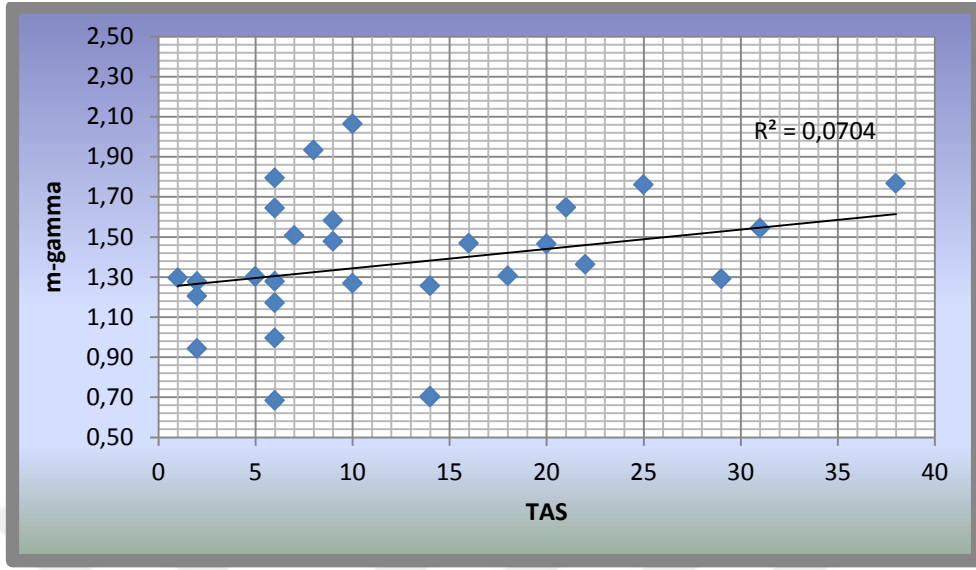
Serum protein elektroforezi parametrelerinin radyolojik skorlamalar ile korelasyon ilişkileri Tablo 4.3'de özetlenmiştir. Direkt akciğer grafisindeki radyolojik evre ile m-beta ($r=-0,416$; $p=0,01$) ve t-prot ($r= -0,349$; $p= 0,027$) arasında negatif korelasyon saptandı. Diğer parametreler radyolojik evre ile korelasyon göstermedi. TAS ile m-gamma arasında zayıf derecede pozitif korelasyon ($r= 0,349$, $p= 0,032$) saptandı. TAS ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği Grafik 4.3'de gösterilmiştir. Mikronodül skoru ile m-alb ($r=0,437$; $p=0,009$) ve m-gamma ($r=0,414$; $p=0,013$) arasında pozitif korelasyon; %-alfa1 ile arasında negatif korelasyon ($r=-0,407$; $p=0,014$) izlendi. Mikronodül skoru ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği Grafik 4.4'de gösterilmiştir. Konsolidasyon skoru %alfa ile negatif korelasyon ($r=-0,35$; $p=0,031$); ILSK skoru %-beta ile negatif ($r=0,362$; $p=0,027$), m-gamma ile pozitif ($r=0,344$; $p=0,034$) korelasyon gösterdi. Bronşial lezyon skoru sadece %-gamma ile pozitif korelasyon ($r= 0,367$; $p=0,025$) gösterdi.

Tablo 4.3 Sarkoidozlu olgularda serum protein elektroforezi parametrelerinin radyolojik skorlamalar ile korelasyon ilişkileri

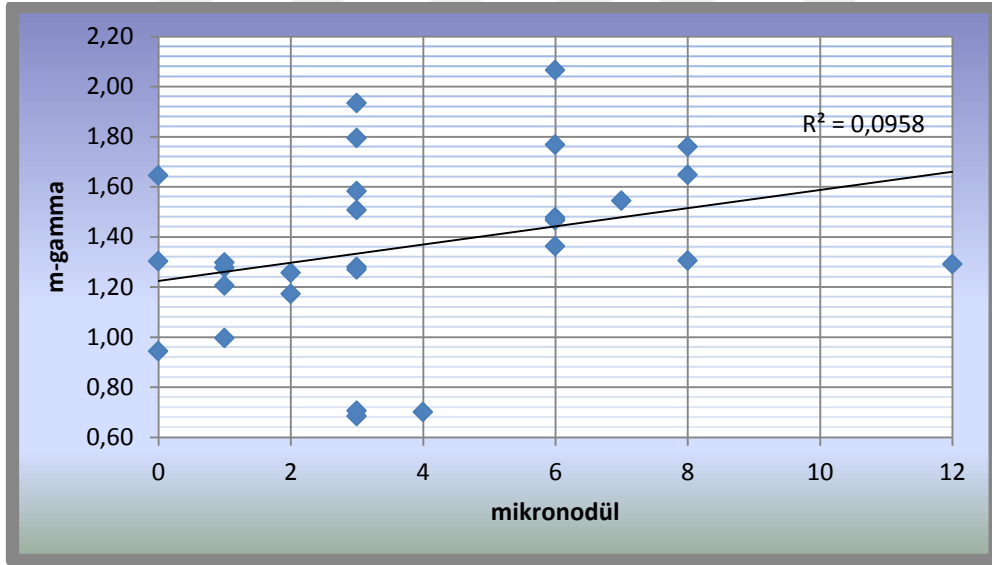
Parametre	AC grafisi evre (n=31)	Konsolidasyon (n=29)	Mikronodü l (n=29)	ILSK (n=29)	Bronşial lezyon (n=29)	TAS (n=29)
m-alb	r=-0,138	r=0,196	r=0,437	r=0,149	r=0,068	r=0,238
	p= AD	p= AD	p= 0,009	p= AD	p= AD	p= AD
%alb	r=0,131	r=0,037	r=0,76	r=-0,137	r=-0,183	r=-0,043
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
m-alfa1	r=-0,292	r=-0,272	r=-0,266	r=-0,106	r=0,077	r=-0,144
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
%alfa1	r=-0,204	r=-0,350	r=-0,407	r=-0,185	r=-0,019	r=-0,269
	p= AD	p= 0,031	p= 0,014	p= AD	p= AD	p= AD
m-alfa2	r=-0,305	r=-0,132	r=-0,080	r=0,160	r=-0,056	r=-0,055
	p= 0,047	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
%alfa2	r=-0,172	r=-0,224	r=-0,247	r=0,065	r=-0,128	r=-0,179
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
m-beta	r=-0,416	r=-0,124	r=-0,060	r=-0,151	r=0,189	r=-0,090
	p= 0,01	p=AD	p=AD	p=AD	p=AD	p=AD
%beta	r=-0,296	r=-0,181	r=-0,282	r=-0,362	r=0,167	r=-0,238
	p= AD	p= AD	p= AD	p= 0,027	p= AD	p= AD
m-gamma	r=0,020	r=0,236	r=0,414	r=0,344	r=0,300	r=0,349
	p= AD	p= AD	p= 0,013	p= 0,034	p= AD	p=0,032
%gamma	r=0,125	r=0,154	r=0,265	r=0,265	r=0,367	r=0,278
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= 0,025	p= AD
t-prot	r= -0,349	r=0,069	r=0,278	r=0,197	r=0,172	r=0,185
	p= 0,027	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
m-glob	r= -0,284	r=0,006	r=0,141	r=0,237	r=0,174	r=0,137
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD
alb/glob	r= 0,131	r=0,037	r=0,076	r=-0,137	r=-0,183	r=-0,043
	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD	p= AD

AD: İstatiksel olarak anlamlı değil, p: Anlamlılık seviyesi, r: Korelasyon katsayısı

Grafik 4.3 TAS ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği



Grafik 4.4 Mikronodül skoru ile m-gamma arasındaki dağılım ve korelasyon grafiği



TARTIŞMA

Sarkoidoz uzun yıllardır nedeni bilinmeyen bir hastalık olarak, klinik pratiğimizde bize iki temel sorun oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi sarkoidoz tanısının kimi zaman kesin olamamasıdır. Uygun klinik ve radyolojik bulgularla birlikte biyopsi örneklerinde saptadığımız granülomatoz inflamasyon bize her zaman sarkoidoz tanısını verememektedir. Patoloji raporlarında sıkça belirtildiği gibi tüberküloz başta olmak üzere diğer granülomatoz hastalıkların da klinik, radyolojik ve biyokimyasal verilerle dışlanması gerekmektedir. Sarkoidoz tanısını koymak için tüberküloz dışında hipersensitivite pnomonisi, pnomokonyozlar, fungal enfeksiyonlar, vaskülitler gibi birçok granülomatoz hastalığın da klinik olarak dışlanması gerekmektedir (40). Sarkoidozlu olguların yönetiminde bir diğer önemli klinik problem ise tanı konduktan sonra tedavi endikasyonunun belirlenmesinde karşılaşılan zorluklardır. Solunum fonksiyon bozukluğu ve radyolojik bulgulardaki progresif kötüleşme, sarkoidozlu olgularda en temel tedavi endikasyonunu oluştururken, inatçı semptomları olan olgular ya da başlangıçta solunum fonksiyon bozukluğu olmasa da yeteri kadar parankim tutulumu olan evre 2 ve 3 olgularda tedavi kararı konusu, sarkoidozlu olguların yönetiminde gri zonu oluşturmaktadır (61).

Sarkoidozlu olgulardaki bu iki temel klinik problemi çözmek amacıyla uzun yıllardan beri birçok biyokimyasal belirteç ve görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bunlar arasında ACE, lizozim, kitotirosidaz, makrofaj ve lenfosit kökenli birçok sitokin ve kemokinler (IL-2, 10, 12, 18; TNF-beta, TNF-alfa, IFN-gamma, vb) en çok çalışılan belirteçlerdir (62). Bu belirteçler arasında rutin klinik kullanıma giren ve en çok kullanılan serum ACE'dir. Her ne kadar başlangıçta ACE düzeyi hem tanısal hem de prognostik belirteç olarak kullanılmış olsa da günümüzde tanısal değerinin olmadığı, birçok başka kronik inflamatuvar hastalıkta da yükselebildiğinden sarkoidoza özgü olmadığı anlaşılmıştır. ACE, temelde monosit ve makrofajlardan ve pulmoner endotelyal hücrelerden salgınır. Yüksek ACE düzeyleri monosit makrofaj aktivasyonuna yol açan tüm kronik inflamatuvar olaylarda (miliyer tüberküloz,

silikozis, berilyoz, lepra, diğer granülomatoz hastalıklar, DM, hipertroidizm ve karaciğer sirozu) yükselebilir (62). ACE aktivitesi granülom oluşumunda %50-60 duyarlılığa sahiptir, bu nedenle aslında aktif hastalığı ya da tedavi endikasyonunu belirlemede çok fazla yararı yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda sarkoidozlu olgularda yüksek ACE düzeylerinin tedavi ile gerilediği saptandığından rutin pratikte sadece tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar bazı çalışmalarda diğer sitokin ve biyokimyasal belirteçlerin sarkoidoza özgü inflamatuvar yanıtın göstergesi olabileceği gösterilmiş ise de rutin klinik kullanıma girmemişlerdir.

Serum protein elektroforezinin sarkoidozlu olguların yönetiminde karşılaşılan bu zorluklarda klinisyenlere yardımcı olabileceği ve ışık tutabileceği hipoteziyle yürüttüğümüz bu çalışmada biz, sarkoidozlu olgularda sağlıklı gönüllülere göre serum protein elektroforezi parametrelerinin m-alb düzeyi hariç tamamının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini saptadık. Protein elektroforezi parametreleri açısından sarkoidozlu olgular tüberkülozlu olgularla karşılaştırıldığında, sarkoidozlu olgularda m-beta ve %-beta değerleri tüberkülozlu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca sarkoidozlu olgularda t-prot, m-alb ve m-glob değerleri de tüberkülozlu olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu konuda yaptığımız taramaya göre sarkoidozlu olgularda protein elektroforezi parametrelerini araştıran güncel literatürde çok az çalışma vardır. (63-66).

Goldstein ve Israel (63), 1968 yılında yaptıkları çalışmada sarkoidozlu olgularla sağlıklı bireyler arasında protein elektroforezi parametrelerini karşılaştırmışlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bu çalışmada, protein elektroforezi parametreleri daha önceki çalışmalarda ırksal farklılık gösterdiği saptandığından; sarkoidozlu olgular ile kontrol grubu, zenci ve beyazlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu araştırmacılar, beyaz ırkta kontrol grubuna göre serum protein elektroforezi parametrelerinin hiçbirinde farklılık saptamamışlardır. Bu durum bizim bulgularımızla çelişmektedir. Bu çelişki söz konusu çalışmanın 1968 yılına ait olması ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Biz çalışmamızda ayrıca sarkoidozlu olgularda serum protein elektroforezi parametrelerinin radyolojik evre, TAS, solunum fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal parametrelerle arasındaki korelasyonunu da araştırdık. Çalışmamızda radyolojik evre ile m-beta düzeyleri arasında orta derecede negatif bir korelasyon izledik. Bu durum bize sarkoidozda akciğer grafisinde parankim bulguları olmasının m-beta düzeylerinin düşmesi ile birlikte olduğunu göstermektedir. Diğer yandan yukarıda da değindiğimiz gibi m-beta düzeyleri sarkoidozlu olgularda tüberkülozlulara göre anlamlı derecede yüksekti. Tüberkülozlu olgularımızın tamamının akciğer tüberkülozu olduğu göz önüne alındığında, sarkoidozda parankim bulgularının gelişmesi ile m-beta düzeylerinin, tüberkülozlu olguların m-beta düzeylerine yaklaştığı şeklinde yorumlanabilir. Nitekim, sarkoidozlu olgularımızı PA akciğer grafisine göre parankim lezyonu olanlar (evre 2 ve 3) ve olmayanlar (evre 0 ve 1) şeklinde alt gruba ayırıp yeniden analiz ettiğimizde, parankim lezyonu olanlarda olmayanlara göre m-beta düzeyleri anlamlı derecede düşük (sırasıyla $0,97\pm0,20$; $1,17\pm0,26$; $p=0,024$) bulundu. Bu bulgu ilk bakışta yüksek m-beta düzeylerinin sarkoidozlu olgularda olumlu bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak m-beta'nın sarkoidozlu olgularda s-Ca ile de pozitif korelasyon göstermesi, ayrıca TAS ile korelasyon göstermemesi bu durumla çelişmektedir. Genel olarak sarkoidozda hiperkalseminin ağır klinik tabloyla birlikte olduğu bilinir. Bu nedenle, m-beta'nın sarkoidozdaki prognostik önemi hakkında kesin bir yargıya ulaşmamız mümkün değildir.

TAS'nun protein elektroforezi parametreleriyle olan ilişkisine baktığımızda, m-gamma düzeyleri ile zayıf derecede bir korelasyon gösterdiğini saptadık. YÇBT bulgularından mikronodül varlığı m-alb ve m-gamma düzeyleriyle orta derecede pozitif, %-alfa1 değerleriyle ise orta derecede negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca konsolidasyon bulgusu zayıf derecede de olsa %-alfa1 ile negatif, ILSK ise m-gamma ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu konuda literatürü taradığımızda bizim ulaşabildiğimiz kadarıyla sarkoidozda radyolojik evre ile protein elektroforezi parametrelerini karşılaştıran bir çalışma vardır (63). Goldstein ve Israel'in yaptıkları bu çalışmada, özellikle zenci sarkoidozlu olgularda radyolojik evre ile m-gamma

düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca buna ek olarak sarkoidozlu olguların bir kısmında serum protein elektroforezi parametrelerinin zaman içerisindeki değişimini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar sarkoidozlu olguları klinik olarak iyileşen, kötüleşen ve stabil kalan olarak 3 gruba ayırmışlardır. Kötüleşen grubun %66'sında m-gamma düzeylerinde bir yıl içerisinde iki standart sapma değeri kadar artış saptanırken, m-gamma düzeyleri artan olguların 2/3'ünde klinik kötüleşme, 1/3'ünde ise iyileşme yada stabil kalma saptanmıştır. Ayrıca, m-gamma düzeylerinde zaman içerisinde belirgin düşüş saptanan olguların sadece 1/3'ünde klinik kötüleşme saptanırken, yarısında iyileşme, kalanında da stabil seyir izlenmiştir. m-gamma düzeyleri değişmeyen olguların %60'ı iyileşirken, sadece %21'inde progresif hastalık izlenmiştir. Goldstein ve Israel bu bulguları zaman içerisinde m-gamma düzeylerinin artmasının sarkoidozlu olgularda progresif hastalığa işaret edeceğini, diğer yandan m-gamma düzeylerinin stabil kalması veya düşmesinin daha benign bir klinik seyirle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Her ne kadar çalışmamızda Goldstein ve Israel'in bulgularının aksine m-gamma düzeyleri ile sarkoidozun radyolojik evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da TAS ile m-gamma düzeyleri anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Sarkoidozlu olgularda parankim tutulumunu göstermede YÇBT'nin daha duyarlı olduğu dikkate alındığında, bu durum dolaylı yoldan bizim bulgularımızla Goldstein ve Israel'in bulgularının uyumlu olduğunu göstermektedir. Literatürde bizim tarayabildiğimiz kadarıyla sarkoidozun YÇBT bulgularına göre yaygınlığı ile protein elektroforezi parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma yoktur. Bizim bulgularımızla birlikte Goldstein ve Israel'in bulgularını birlikte değerlendirdiğimizde yüksek m-alb ve m-gamma düzeyleri ile düşük %-alfa1 oranlarının sarkoidozda olumsuz prognostik faktör ve/veya tedavi endikasyonu olabileceği hipotezini akla getirmektedir. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için sarkoidozlu olgularda protein elektroforezi parametrelerinin izlem ve tedavi sürecinde değişkenliğini de araştıran daha fazla klinik çalışmaya gereksinim vardır.

Goldstein ve Israel'in yaptığı çalışmada yukarıda da değindiğimiz gibi sarkoidozlu olguları zenciler ve beyazlar olarak ikiye ayırmışlardır. Beyaz ırka sahip sarkoidozlu olgularda protein elektroforezi parametreleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı farklılık göstermezken, yukarıda değindiğimiz farklılıklar zenci ırktaki sarkoidozlu olgulara aittir. Bizim olgularımızın hepsinin beyaz ırktan olduğunu göz önüne aldığımızda aslında bu durum bizim bulgularımızla çelişmektedir. Bu durumu söz konusu literatürün 1968 yılına ait olması nedeniyle protein elektroforezi yöntemlerindeki farklılığa bağlayabiliriz. O çalışmada ve eski literatüre ait diğer çalışmalarda kağıt elektroforezi yöntemi kullanılırken, bizim çalışmamızda daha hassas olan mikrojel yöntemi kullanılmıştır (63, 64). Bu araştırmacılar söz konusu çalışmada sarkoidozlu olgularda m-gamma artışının zenci ırkta beyazlara göre daha fazla olmasını, zencilerdeki sarkoidoz kliniğinin beyazlara göre daha kötü seyretmesiyle uyumlu olarak bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada m-gamma artışı zenci ırkta radyolojik evrelere göre farklılık göstermezken, beyaz ırkta daha çok evre 2 ve 3 olgularda m-gamma artışı olmaktadır. Bizim çalışmamızda da m-gamma düzeylerinin TAS, ILSK ve mikronodül skorlarıyla korelasyon göstermesi, Goldstein ve Israel'in bu bulgularını desteklemektedir.

Sarkoidoz, tüberküloz ve sağlıklı bireylerde protein elektroforezi parametrelerini irdeleyen bir başka çalışma 1960 yılına aittir (64). Bu çalışmada araştırmacılar, 44 sarkoidoz, 32 tüberküloz ve 74 adet de sınıflandırılmamış mikobakteri enfeksiyonlu olguları çalışmaya dahil etmişlerdir. Sarkoidozlu olgularda sağlıklı gönüllülere göre m-gamma düzeyinde belirgin bir artış izlenmiştir. Ancak sarkoidoz ve tüberkülozlu olgular arasında m-gamma düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca, %-alfa2 düzeyleri sarkoidozlu gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da %-alfa2 her ne kadar tüberkülozlu grupta sarkoidozlulara göre bir miktar artış gösterse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu çalışmada ayrıca bizim çalışmamızla da uyumlu olarak alb/glob oranlarında, sarkoidozlu olgularda sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde bir düşüş saptanmıştır.

Clarke ve ark (65) tarafından yapılan bir çalışmada, tüberkülozlu ve sarkoidozlu olgularda serum proteinleri, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada protein elektroforezinin her bir bandındaki spesifik proteinlerin düzeyleri araştırılmış ve sarkoidozla sağlıklı gönüllüler arasında serum protein düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, sarkoidozlu olgularda beta lipoprotein ile ESH arasında ve alfa lipoprotein ile de Kweim testi arasında kuvvetli korelasyon (sırasıyla $r=0,79$ ve $r=0,71$) saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda ESH'nin m-alfa1 ve %-alfa1, %-alfa2 ile orta derecede korelasyon gösterdiğini saptadık. Aktif tüberkülozlu olgularda ise alfa2 proteinlerinde serüloplasmin, haptoglobulin ve hemopeksin ile alfa1 glikoprotein sarkoidozlu olgulara göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sadece m-beta ve %-beta sarkoidozlu olgularda tüberkülozlu olgulara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. %-alfa1 düzeyleri ise her ne kadar Clarke ve ark çalışmasına benzer şekilde tüberkülozlu olgularda bir miktar yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel açıdan sınırdan anlamsız olarak ($p=0,051$) bulunmuştur. Ancak biz bu farkı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde değerlendirdik.

Check ve ark (67)'nin yaptığı ve 1986 yılında yayınladıkları başka bir çalışmada sarkoidozlu olgularda BAL ve serum protein elektroforezi bulguları sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış, serum ve BAL protein elektroforezi değişikliklerinin klinik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Ancak bu çalışmada araştırmacılar, serum ve BAL protein elektroforezindeki albümin ve globülin alt gruplarının yüzde veya mutlak değerlerini vermek yerine serum protein elektroforezini akut inflamatuvar, kronik inflamatuvar ve normal olarak yorumlayarak 3 ana grupta toplamışlardır. BAL protein elektroforezi bulgularını ise normal ya da anormal olarak sınıflandırmışlardır. BAL ve serumdaki protein değişikliklerinin sarkoidozda hastalık aktivite kriterlerinden BAL lenfosit oranı ve akciğerde gallium-67 tutulumu ile ilişkili olduğu fakat serum ACE düzeyleri ile ilişkili olmadığı bu çalışmada saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu, hastalık aktivitesini göstermede serum ACE düzeylerinin sarkoidozda inflamasyonun farklı bir yönünü yansıttığı şeklinde değerlendirmişlerdir. Check ve ark bu çalışmada ayrıca, hem BAL hem de

serum protein elektroforezi alt gruplarının inflamatuvar yanıtla uyumlu olduğu olgularda diğer olgulara göre daha yüksek düzeyde BAL lenfosit oranı ve gallium-67 tutulumu saptayarak, bu grup hastaların daha ağır bir klinik tabloya sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada her ne kadar ortalama değerler verilmemiş olsa da, bazı sarkoidozlu olgularda beta globülin oranlarında artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sarkoidozlu olgularda saptadığımız m-beta düzeylerinin radyolojik evre ile negatif korelasyonu, Check ve arkadaşlarının bu bulgusuyla kısmen örtüşmektedir. Bu çalışmada Check ve arkadaşları sonuç olarak, hem serum hem de BAL'daki protein elektroforezi değişikliklerinin sarkoidozdaki inflamasyonun farklı bir yönünü yansıtabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sarkoidozlu olgularda alb/glob oranının klinik evrelerle ilişkisini araştıran bir çalışmada alb/glob oranı, evre 3 olgularda evre 2'ye göre, evre 2 olgularda ise evre 1'e göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (68). Nandedkar ve ark. bu çalışmada serum total protein düzeyinden albümini çıkartarak basit bir yöntemle, elektroforez çalışması yapmaksızın globülin düzeylerini ve alb/glob oranını hesaplamışlardır. Bu araştırmacılar sonuç olarak alb/glob oranlarının hastalığın evresini öngörmeye, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtta kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda alb/glob oranının evreler arasındaki ortalama farklılıklarını, olgu azlığı nedeniyle sağlıklı bir istatistiksel analiz yapılamayacağı gerekçesiyle araştırmadık. Onun yerine radyoloji ve diğer klinik parametrelerle olan korelasyonunu araştırdık. Biz alb/glob oranının sarkoidozlu olgularda serum kalsiyum düzeyi ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Ancak radyolojik bulgularla ve solunum fonksiyon test parametreleri ile alb/glob oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

Serum kalsiyum düzeyleri ile protein elektroforezi parametreleri arasındaki ilişkiye baktığımızda radyolojik bulgular ve solunum fonksiyon testi parametrelerine göre çelişkili olabilecek bulgular elde ettik. Serum kalsiyum düzeyleri %-alb, ve alb/glob ile negatif, m-alfa2, m-beta, %-beta, m-gamma ve m-glob ile pozitif korelasyon gösterdi. Bu durum m-alb'nin DLCO/VA ile,

%-beta'nın da FVC ile pozitif korelasyon göstermesi ile ayrıca; m-beta'nın sarkoidoz evresiyle negatif korelasyon göstermesi ile çelişiyor gibi görünmektedir. Sarkoidozda parankim tutulumunu göstermede YÇBT'nin PA akciğer grafisine göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir. m-beta ile YÇBT skorunun korelasyon göstermemesi bu parametrenin sarkoidozda olumlu bir prognostik faktör olmayabileceğini düşündürmektedir.

Lawrance ve ark.(69) 12 sarkoidozlu olguda 6 aylık kortikosteroid tedavisi ile m-gamma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ve belirgin bir düşüş saptamışlardır. Tedavi alan olgularda solunum fonksiyon testi parametreleri, serum ve idrar kalsiyum düzeylerinde de düzelmeler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda saptadığımız m-gamma'nın TAS ve mikronodül ile pozitif korelasyonu bu bulguyla dolaylı yoldan örtüşmekte ve yüksek m-gamma düzeylerinin kötü klinik tabloya işaret edebileceğini ve tedaviye yanıt kriteri olarak da kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif olarak yürütülmüş olmasıdır. Olguların protein elektroforezi analizleri her ne kadar yöntemsel farklılık olmasa da farklı dönemlerde yapıldığından teorik olarak değişkenlik gösterebilir. Özellikle tüberkülozlu ve sağlıklı gönüllülerdeki protein elektroforezi parametreleri sarkoidozlu olgularinkine göre yaklaşık 3 yıl öncesine dayanmaktadır. Ancak GATA Biyokimya AD Laboratuvarı'ndaki geçerlilik ve güvenilirlik standartlarının çalışmamızın sonuçlarını etkilemeyecek kadar tatminkar düzeyde olduğunu düşünüyoruz. Bir diğer kısıtlılık, sarkoidozlu olgulardaki cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamasının tüberküloz ve sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesidir. Yaptığımız literatür taramasında protein elektroforezi parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğine dair bir bilgiye rastlamadık. Bu nedenle çalışma popülasyonumuzdaki yaş ve cinsiyet farklılığının sonuçlarımız üzerinde kayda değer bir etkisinin olmadığını düşünüyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda protein elektroforezi parametrelerinden albümin yüzdesi sağlıklı gönüllülere göre sarkoidozlularda anlamlı derecede düşük, diğer tüm parametrelerin (alfa1, alfa2, beta ve gamma globulinin) hem mutlak değerleri hem de total protein içerisindeki oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum sarkoidozdaki nedeni bilinmeyen inflamasyonun bir yansıması olarak kabul edilebilir. Sarkoidozlu olgularda m-gamma düzeyleri YÇBT değerlendirilmesindeki TAS ve serum kalsiyum ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca sarkoidozlu olgulardaki en yaygın YÇBT bulgusu olan mikronodül varlığı m-gamma ile pozitif, %-alfa1 ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca serum kalsiyum ile m-glob'un pozitif ve alb/glob oranlarının negatif korelasyon göstermesi, yüksek m-gamma ve m-glob ile düşük alb/glob oranlarının sarkoidozda yaygın ve aktif hastalığı yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan m-beta değerlerinin radyolojik evre ile negatif, serum kalsiyum ile pozitif korelasyon göstermesi çelişkili bir durum oluşturmakta olup bu parametreye bakarak sarkoidozlu olguların klinik şiddetini belirlemede bir yargıya varılamaz.

Sarkoidoz ve tüberkülozlu olgular protein elektroforezi parametreleri açısından karşılaştırıldığında, sarkoidozlu olgularda m-alb, m-beta, %-beta, m-glob ve t-prot düzeyleri tüberkülozlu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılık ayırıcı tanıda kullanılabilecek düzeyde değildir. Bu nedenle bu parametrelerin spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer gibi tanısal etkinlik parametreleri hesaplanmamıştır. Her ne kadar ayırıcı tanıda kullanılamasa da bu parametrelerin anlamlı farklılığının sarkoidoz ve tüberkülozdaki inflamasyonun farklı yönlerini yansıtabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda kolay, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntem olan protein elektroforezi analizinin sarkoidozlu olguların izlenmesinde yararlı olacağını düşünüyoruz. Özellikle yüksek m-glob, m-

gamma düzeyleriyle düşük alb/glob oranlarının sarkoidozlu olgularda daha ağır klinik tabloyu yansıtabileceği ileri sürülebilir. Bu parametrelerle birlikte diğer protein elektroforezi parametrelerinin sarkoidozlu olgularda prognostik ve/veya tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılabilme potansiyelinin olduğunu ancak bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş serili prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.



KAYNAKLAR

1. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008;29(3):365-77, vii.
2. Tate J, Caldwell G, Daly J, Gillis D, Jenkins M, Jovanovich S, et al. Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 3):242-56.
3. Zissel G, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: historical perspective and immunopathogenesis (Part I). Respiratory medicine. 1998;92(2):126-39.
4. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736-55.
5. Hutchinson J. Cases of Mortimer's malady. Arch Surg. 1898;9:307.
6. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357(21):2153-65.
7. James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. Clin Chest Med. 1997;18(4):663-79.
8. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16(2):149-73.

9. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
10. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol*. 1986;123(5):840-5.
11. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(6):907-12.
12. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010.
13. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(1):108-16. PMCID: 2647608.
14. Grunewald J, Eklund A. Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):307-12.
15. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J*. 1999;14(4):735-7.
16. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(12):1173-86.
17. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):429-34.

18. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1324-30.
19. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):573-81. PMID: 3081278.
20. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, et al. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2005;22(1):33-42.
21. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;30(3):508-16.
22. ÇELİK G, Sen E, Ülger AF, KUMBASAR OO, Bozkaya H, Alper D, et al. Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology*. 2005;10(4):535-40.
23. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1969-71.
24. Almodovar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quiros F, Mazzucchelli R, Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):99-101.

25. O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):978-81.
26. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):313-9.
27. El Jundi O, Karakaya G, Fuat Kalyoncu A. Sarcoidosis following specific immunotherapy: more than just coincidence? *Allergologia et immunopathologia.* 2007;35(1):32-4.
28. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1):71-6.
29. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(5):435-40.
30. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2007;24(3):150-61.
31. Taşkın A, Pulmoner sarkoidoziste serum D vitamini düzeylerinin tanısal etkinliği ve klinik parametrelerle ilişkisi, Uzmanlık tezi, 2014, GATA Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
32. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):459-73, viii-ix.
33. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):521-30, vi.
34. Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2011;95(6):1223-34.

35. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci.* 2008;335(1):26-33.
36. Keir G, Wells AU, editors. Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test? *Semin Respir Crit Care Med*; 2010.
37. de Boer S, Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. Sarcoidosis. *Chron Respir Dis.* 2010;7(4):247-58.
38. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):66-73.
39. Kumbasar O, KAYA A, ULGER RAD, Alper D. Multiple endobronchial mass lesions due to sarcoidosis. *Tuberk Toraks.* 2003;51:190-2.
40. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis
41. Öngen HG, Müsellim B. Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Türk Toraks Derneği Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Kitabı*, Mayıs 2013
42. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):442-51.
43. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaged R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):463-73. PMID: 3314339.
44. Friedman M, Ali MA, Borum ML. Gastric sarcoidosis: a case report and review of the literature. *South Med J.* 2007;100(3):301-3.
45. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2009; 2(1).

46. Aladesanmi OA. Sarcoidosis: an update for the primary care physician. *MedGenMed*. 2004;6(1):7. PMCID: 1140732.
47. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1989;26 (Pt 1):13-8.
48. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *CHEST Journal*. 1996;109(2):535-9.
49. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):415-27, viii.
50. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. *Bmj*. 2009;339:b3206.
51. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):501-18.
52. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest*. 1999;115(4):1158-65.
53. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):533-48, ix-x.
54. Tietz, Klinik kimyada temel ilkeler, immünglobulinler, Editörler: Burtis CA, Ashwood ER. Çeviri editörü: Aslan D, 5. Baskı, Palme yayıncılık, 2005; 336-338.
55. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(2):126-32.

56. Jacoby R, Cole C, Abeloff M. Molecular diagnostic methods in cancer genetics. Clinical oncology 2d ed New York: Churchill Livingstone. 2000:119-21.
57. Chandor SB. Clinical Laboratory Medicine: Clinical Application of Laboratory Data. JAMA. 1984;252(23):3304-5.
58. Gammopathies MVP. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. Am Fam Physician. 2005;71(1):105-12.
59. Alan Ö, Akciğer tüberkülozlu hastalarda hücrel immünite, humoral immünite ve akut faz reaktanlarının rolü ve hastalığın radyolojik yaygınlığı ile ilişkisi, Uzmanlık tezi, 2010, GATA Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
60. Ors F, Gumus S, Aydogan M, Sari S, Verim S, Deniz O. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. Multidiscip Respir Med. 2013;8(1):8. PMCID: 3573933.
61. Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. Am J Med. 2012;125(2):118-25.
62. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. Clin Chest Med. 2008;29(3):445-58, viii.
63. Goldstein RA, Israel HL. An assessment of serum protein electrophoresis in sarcoidosis. Am J Med Sci. 1968;256(5):306-13.
64. McCUISTON CF, Hudgins PC. Serum Electrophoresis in Sarcoidosis, Tuberculosis, and Disease Due to Unclassified Mycobacteria 1, 2. American Review of Respiratory Disease. 1960;82(1):59-63.

65. Clarke HG, Freeman T, Hickman R, Pryse-Phillips WE. Quantitative immunoelectrophoretic analysis in patients with tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax*. 1970;25(4):423-6. PMID: 514669.
66. Nageshwaran S, Majumdar K, Russell S. Hypergammaglobulinemia, normal serum albumin and hypercalcaemia: a case of systemic sarcoidosis with initial diagnostic confusion. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr0120125478.
67. Check IJ, Kidd MR, Staton GW. Systemic and Lung Protein Changes in Sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465(1):407-17.
68. Nandedkar AK, Royal Jr GC, Nandedkar MA. Evaluation of Albumin-Globulin Ratio to Confirm the Clinical Stages of Sarcoidosis. *J Natl Med Assoc*. 1986;78(10):969.
69. Lawrence EC, Teague RB, Gottlieb MS, Jhingran SG, Lieberman J. Serial changes in markers of disease activity with corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Am J Med*. 1983;74(5):747-56.