



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GöğüS HASTALIKLARI KLİNİğİ

SARKOİDOZ PROGNOZUNDA KLİNİK, FONKSİYONEL,
BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK VERİLERİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Amine Söylemez

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GöğüS HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SARKOİDOZ PROGNOZUNDA KLİNİK, FONKSİYONEL,
BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK VERİLERİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Amine Söylemez

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, disiplini, çalışma azmi, hasta yaklaşımı ve etik değerlere yaklaşımı ile bana ve yanında çalışma fırsatı bulmuş tüm asistan arkadaşlarıma her zaman örnek olduğuna inandığım değerli hocam, klinik şefim Sn. Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a,

Asistanlığımın ilk döneminde beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Uz. Dr. Firdevs Atabey'e, Doç. Dr. Esin Tuncay'a,

Başhekimimiz, Sn. Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan sayın hocalarım; Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Prof. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Seda Turan Önür'e, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Prof. Dr. Füsün Şahin'e, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur'a, Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na, sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Serviste beraber çalışma fırsatı bulduğum için çok mutlu olduğum değerli uzman ablalarım Uz. Dr. Esin Yentürk'e, Uz. Dr. Tuğba Mandal'a ve rotasyon ile nöbetlerde çalışma fırsatı bulduğum çok değerli uzmanlarımıza,

Çalışma fırsatı bulduğum şu anda uzman olarak görev yapmakta olan değerli kıdemlilerim Dr. Mehmet Emin Sezgin'e, Dr. Eminegül Yavuzsan'a,

Beraber aynı serviste çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Merve Bayrak'a, Dr. Ömer Kağan Gül'e, Dr. Tuğçe Türk'e, Dr. Mertcan Tağı'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma,

8.serviste her zaman çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hemşirelerimiz Nagehan Kılıç'a, Gülizar akır'a ve diğer hemşirelerimize, sekreterimiz Selma Otu'ya ve servisimiz personeline,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SARKOİDOZ TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETİYOLOJİ	4
2.3.1. Genetik Etkenler	4
2.3.2 Çevresel Etkenler	5
2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler	5
2.4. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ	6
2.5. KLİNİK.....	8
2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz.....	8
2.5.2 Ekstrapulmoner Tutulum	10
2.5.2.1. Periferik Lenf Bezi Tutulumu:.....	10
2.5.2.2. Cilt Tutulumu:.....	10
2.5.2.3. Göz Tutulumu:	11
2.5.2.4. Nörolojik Sistem Tutulumu:	11
2.5.2.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:	12

2.5.2.6. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu:.....	13
2.5.2.7. Renal tutulum:.....	13
2.5.2.8. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu:	14
2.5.2.9. Salgı Bezlerinin Tutulumu:.....	14
2.5.2.10.Diğer sistem-organ tutulumları:.....	15
2.6. TANI YÖNTEMLERİ.....	15
2.6.1. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	16
2.6.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri	18
2.6.3.Solunum Fonksiyon Testleri.....	21
2.6.4 Girişimsel Tanı Yöntemleri	22
2.6.5 Ayırıcı Tanı.....	23
2.7. TEDAVİ.....	23
2.7.1. Kortikosteroid Tedavisi	25
2.7.2. Sitotoksik ve İmmünomodülatör Tedavi	26
2.7.3. Tümör Nekroz Faktör - α (TNF- α) İnhibitörleri.....	27
2.8. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	30
3.2.METOD	30
3.3 İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ	61
KAYNAKLAR.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCESS	: A Case Control Etiologic Study Of Sarcoidosis
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ANA	: Anti-nükleer Antikor
Ao	: Aorta
APA	: Ana Pulmoner Arter
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CC16	: Clara Cell 16
CCL18	: Chemokine Ligand 18
CRP	: C-Reaktif Protein
DLCO	: Diffusing Capacity of the Lung for Carbonmonoxide
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EBB	: Endobronşiyal Biyopsi
Eo	: Eozinofil
ERS	: European Respiratory Society
18F	: Flor-18
FDG	: Florodeoksiglukoz
FEV1	: Forced Expiratory Volume In One Second
FVC	: Forced Vital Capacity
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi

HLA	: Human Leukocyte Antigens
IFN-γ	: İnterferon- γ
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
KFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
KL-6	: Krebs von den Lungen-6
LAP	: Lenfadenopati
Ly	: Lenfosit
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MDX	: Mediastinoskopi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEU	: Nötrofil
NLO	: Nötrofil/Lenfosit oranı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PLO	: Platelet/Lenfosit oranı
Plt	: Platelet
RDW	: Red Cell Distribution Width
RF	: Romatoid Faktör
RNA	: Ribonükleik Asit
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SP-D	: Surfactan Protein-D
TBB	: Transbronşiyal Biyopsi
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TDT	: Tüberkülin Deri Testi

- TGF- β** : Transforming Growth Factor- β
- TLR** : Toll-like Receptor 4
- TNF- α** : Tumor Nekrosis Faktör - α
- VATS** : Video Assisted Thoracoscopic Surgery
- YÇBT** : Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer radyografisi bulgularına göre Siltzbach evreleme sistemi	19
Tablo 2. İyi prognoz ve kötü prognoz göstergeleri	29
Tablo 3. Hastaların kullanılan tanı yöntemine göre dağılım oranları ve olgu sayısı.	33
Tablo 4. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları	34
Tablo 5. Hastaların tanı yaşına göre dağılım oranları ve olgu sayısı	34
Tablo 6. Cinsiyet ile hastalık seyri arasındaki ilişki.....	35
Tablo 7. Tanı anındaki klinik semptomlar	35
Tablo 8. Olguların evreye göre dağılım oranı ve olgu sayıları.....	36
Tablo 9. Tanı anındaki radyolojik evre ile hastalık seyri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 10. Tanı anındaki evreye göre spontan regresyon oranları	37
Tablo 11. ANA düzeyi ile hastalık seyri arasındaki ilişki.....	37
Tablo 12. Hastaların tanı anındaki laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin cut off değerlere göre oranları ve olgu sayısı	38
Tablo 13. Yaş, laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin tanı anındaki değerlerinin hastalık seyri ile ilişkisi.....	40
Tablo 14. Regresif grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 15. Stabil grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT , PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 16. Progresif grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 17. YÇBT bulguları ve oranları	46
Tablo 18. YÇBT bulguları ile hastalık seyri arasındaki ilişki.....	47
Tablo 19. Ekstrapulmoner tutulum ve oranları.....	47
Tablo 20. Ekstrapulmoner tutulum ile hastalık seyri arasındaki ilişki	48
Tablo 21. Tedavi olma durumu	48
Tablo 22. Tedavi ile hastalık seyri arasındaki ilişkisi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sarkoidozda granülom yapısının histopatolojik görünümü	6
Şekil 2. Sarkoidoz immünopatogenezinin hipotetik modeli	7
Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları	34
Şekil 4. Cinsiyet ile hastalık seyri arasındaki ilişki	35



ÖZET

Giriş ve Amaç: Sarkoidoz etyolojisi kesin bilinmeyen, multisistemik ve nonkazeifiye granülomlarla karakterize bir hastalıktır. En sık pulmoner sarkoidoz olarak görülür. Pulmoner sarkoidozlu hastaların ortalama %65’inde 2-3 yıl içinde spontan remisyon, %10-30’unda kronik, progresif seyir ve %1-5’inde mortal seyir görülür. Sarkoidoz için kesin olmamakla beraber, bazı iyi ve kötü prognostik göstergeler belirlenmiş ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda pulmoner sarkoidozlu hastalarda klinik semptomlar, biyokimyasal ve laboratuvar parametreler, solunum fonksiyon testleri, radyolojik görüntüleme bulguları ve tedavi olma durumları ile prognoz arasındaki ilişki araştırılarak prognozu ön görecekle belirteç veya belirteçleri saptamayı planladık.

Yöntem: Hastanemizde 2015-2019 yılları arasında pulmoner sarkoidoz tanısı almış, ek hastalığı olmayan ve en az 3 yıl takip edilmiş 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif yapılan çalışmamızda veriler Shapiro-Wilk testi, Student’s t testi, eşleştirilmiş t testi ve ki-kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 43.19 ± 11.91 , olguların %65’i (n:65) kadın ve K/E oranı 1.8’di. Klinik seyrine göre 3 gruba sınıflandırılan olguların, %55’i (n:55) regresif grupta, %8’i (n:8) stabil grupta ve %37’si (n:37) progresif grupta yer aldı. Regresif grupta trombosit, serum kalsiyum, idrar kalsiyumu, ürik asit ve sedimantasyon parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı ($p=0.037$, $p=0.004$, $p=0.013$, $p=0.025$, $p=0.020$). Regresif grupta FEV1%, FVC% ve DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerlerinden anlamlı düşük saptandı ($p=0.008$, $p=0.043$, $p=0.028$). Progresif grupta FEV1%, FVC%, DLCO% ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek ($p=0.010$, $p=0.005$, $p=0.028$), idrar kalsiyumu başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı ($p=0.005$). Ürik asidin başlangıçtaki ortalama değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.040$). PA/Ao çap oranının tanı anındaki ortalama değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.027$). ACE düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda 3 yıllık takipte trombosit, serum kalsiyum, idrar kalsiyum, ürik asit, sedimentasyon değerlerinde düşüş iyi prognozla ve PA/Ao çap oranında artış, FEV1%, FVC%, DLCO% düzeylerinde düşüş ise kötü prognoz ile ilişkili saptandı. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması, biyolojik markerlara bakılmaması dezavantajlarıdır. Sarkoidozda prognozu öngörecekt parametrelerin ve biyomarkerların tespiti için geniş serilerle yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner sarkoidoz, Prognoz, Akciğer dışı tutulum.



ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a disease of unknown etiology, characterized by multisystemic and noncaseating granulomas. It is most commonly seen as pulmonary sarcoidosis. 65% of patients with pulmonary sarcoidosis experience spontaneous remission within 2-3 years, 10-30% have a chronic, progressive course and 1-5% have a mortal course. Although not definitive for sarcoidosis, some good and bad prognostic indicators have been determined and studies on this are ongoing. In our study, we planned to identify the marker or markers that will predict prognosis by investigating the relationship between clinical symptoms, biochemical and laboratory parameters, respiratory function tests, radiological imaging findings, treatment status and prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis.

Method: 100 patients who were diagnosed with pulmonary sarcoidosis in our hospital between 2015 and 2019, had no comorbidities, and were followed up for at least 3 years were included in the study. In our retrospective study, data were evaluated with the Shapiro-Wilk test, Student's t test, paired t test and chi-square test.

Results: In our study, the average age at diagnosis was 43.19 ± 11.91 , 65% (n:65) of the cases were female and the F/E ratio was 1.8. Of the cases classified into 3 groups according to their clinical course, 55% (n:55) were in the regressive group and 8% (n:8) were in the stable group and 37% (n:37) were in the progressive group. In the regressive group, the initial values of platelet, serum calcium, urine calcium, uric acid and sedimentation parameters were found to be significantly higher than the 3rd year value ($p = 0.037$, $p = 0.004$, $p = 0.013$, $p = 0.025$, $p = 0.020$). In the regressive group, the initial values of FEV1%, FVC% and DLCO% were significantly lower than the 3rd year values ($p = 0.008$, $p = 0.043$, $p = 0.028$). In the progressive group, the initial values of FEV1%, FVC%, DLCO% and PA/Ao diameter ratio parameters were significantly higher than the 3rd year value ($p=0.010$, $p=0.005$, $p=0.028$) and the initial value of urine calcium was significantly lower than the 3rd year value ($p=0.005$). The initial mean value of uric acid was found to be significantly higher in the regressive group than in the progressive group ($p = 0.040$). The mean value of the PA/Ao diameter ratio at the time of diagnosis was found to be significantly lower in the

regressive group than in the progressive group ($p = 0.027$). No relationship was found between ACE level and prognosis.

Conclusion: In our study, a decrease in platelet, serum calcium, urine calcium, uric acid and sedimentation values was found to be associated with a good prognosis during the 3-year follow-up, and an increase in the PA/Ao diameter ratio and a decrease in FEV1%, FVC%, DLCO% levels were found to be associated with a poor prognosis. The disadvantages of our study are that it is retrospective and single-center and that biological markers cannot be examined. Prospective randomized studies with large series are needed to determine the parameters and biomarkers that will predict prognosis in sarcoidosis.

Keywords: Pulmonary sarcoidosis, Prognosis, Extrapulmonary involvement.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz etiyolojisi kesin bilinmeyen, multisistemik, nonkazeifiye granülomlarla karakterize bir hastalıktır. Tanı uyumlu klinik ve radyolojik tablo, histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar ve benzer tabloyu yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konulur.

Tüm organ ve sistemleri etkileyebilmesine rağmen en sık akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu ile seyreden pulmoner sarkoidoz şeklinde görülür. Pulmoner sarkoidozun şiddeti, asemptomatik hastalarda tesadüfen keşfedilen radyografik anormalliklerden, tedaviye dirençli kronik ilerleyici bir hastalığa kadar değişebilir. Klinik seyir olarak bakıldığında hastaların ortalama %65'inde 2-3 yıl içinde spontan remisyon, %10-30'unda kronik ve progresif seyir görülür, mortalite oranı %1-5 arasında değişmektedir (1). Sarkoidoz için kesin olmamakla beraber bazı iyi ve kötü prognostik göstergeler belirlenmiş ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir (2,3).

Hastalarda tedavi kararı kesin bir algoritmaya bağlı olmamakla beraber bazı organ-sistem tutulumu ve ilerleyici prognostik seyir göz önüne alınarak tedavi kararı alınmaktadır. Pulmoner sarkoidozda fibrozis gibi kalıcı hasarların görüldüğü evre 4 hastalar çoğunlukla tedaviye yanıt vermemektedir. Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğunda iyileşme ve stabil seyir sağlandığı bilinmektedir (4,5,6). Dolayısıyla prognozu öngörecekle belirteç veya belirteçlerin saptanması, tedavi kararının daha erken alınmasını sağlayarak hastalarda progresif ve kronik hastalığın gelişmesini önleyebilir.

Çalışmamızda hastanemizde pulmoner sarkoidoz tanısı almış ve en az 3 yıl takip edilmiş hastaların klinik, biyokimyasal ve laboratuvar verileri, solunum fonksiyon testleri, radyolojik görüntüleme bulguları ve tedavi olma durumlarını değerlendirerek pulmoner sarkoidoz hastalarında prognozu öngören belirteç veya belirteçleri saptamayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOİDOZ TANIMI VE TARİHÇESİ

Sarkoidoz günümüzde bile etiyojisi tam olarak açıklanamayan, histopatolojisi nekrozlaşmayan granülomlarla ve inflamasyonla seyreden, birden çok organ ve sistem tutulumu yapabilen, otoimmün bir hastalıktır (7,8).

Sarkoidoz ilk kez 19. yüzyıl sonlarında, bir dermatolog olan Jonathan Hutchinson tarafından bir hastanın el ve ayak yüzünde gördüğü ve “Mortimer’s malady” olarak adlandırdığı cilt lezyonlarından tanımlanmış olmasına rağmen zamanla başta akciğer ve lenfatik sistem olmak üzere birden çok organ ve sistemi tutabilen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (2,8,9,10). Dermatolog Ernest Besnier 1889’da bir cilt lezyonu olan lupus pernioyu tanımlamıştır. Caesar Boeck 1899’da hastalarda oluşan cilt lezyonlarının sarkoma benzemesi ama benign seyretmesi nedeniyle “sarkoid” terimini kullanmıştır, sarkoidoz bu terimden türemiştir (11,12). 1909 yılında Danimarkalı oftalmolog Christian Frederick Heerfordt tarafından üveit, parotis bezi büyümesi, fasiyal sinir paralizisi ve ateş ile karakterize Heerfordt sendromu tanımlanmıştır. 1914 yılında İsveçli bir dermatolog olan Jörgen Nielsen Schaumann sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğunu bildirmiştir (2,13). 1941 yılında Ansgar Kweim tarafından lenf bezi ekstresi ve L. Siltzbach tarafından dalak ekstresi kullanılarak, temelde cilt altına sarkoid dokunun enjeksiyonu ve 4-6 hafta sonra enjekte edilen dokuya karşı gelişen nodülün histopatolojik olarak incelenip granülomatöz yapının gösterilmesi prensibine dayanan ve çalışmacıların adıyla anılan Kweim-Siltzbach testi tanımlanmıştır. 1940’lı yıllarda İsveçli göğüs hastalıkları uzmanı Sven Löfgren özellikle Kafkaslarda gözlemediği bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum, ateş ve poliartrit birlikteliğine kendi adını vererek Löfgren sendromunu klinik olarak tanımlamıştır. 1950 yılında John Scadding tarafından radyografik özelliklere dayalı yapılan ve günümüzde halen kullanılan Scadding evrelemesi geliştirilmiştir (2). 1951 yılında kortikosteroidler sarkoidoz tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve kısmen olumlu yanıtlar alınmıştır. Sarkoidoz hastalığının tanınması ve bu hastalığa olan ilginin giderek artması neticesinde 1963 yılında Uluslararası Sarkoidoz Komitesi kurulmuştur. 1987 yılında “The World Association

of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders” (WASOG) adıyla kurulan yeni komisyon günümüzde aktif olarak çalışmaktadır (1).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz hakkında bir asırdan fazladır yapılan çalışmalar göstermiştir ki sarkoidoz dünya genelinde değişik ırk ve coğrafyalarda farklı insidans, prevalans, yaş, cinsiyet dağılımı, klinik prezentasyon ve prognozda görülebilmektedir.

Afrika kökenli Amerikan vatandaşlarının Amerikalı beyaz ırka göre daha fazla sarkoidoz insidansına sahip olması, İskandinav ülkelerinde diğer ülkelere göre daha yüksek sarkoidoz insidansının görülmesi hastalığın dünya genelinde değişik dağılımına örnek olarak verilebilir (14,15). Hastalığın asemptomatik olabilmesi, kendiliğinden iyileşmesi veya nüks ile seyredabilen değişik bir klinik tablosu olması, tanı için açık ve kesin bir algoritma olmaması hastalığın insidans ve prevalansını kesin bilmeyi güçleştirse de dünyada yıllık insidansın 0,1-81/100.000, yıllık prevalansın ise 0,1-640/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde sarkoidoz insidansı 4/100.000 tespit edilmiştir (15). Türkiye'de akciğer sarkoidozu vakası ilk kez 1954 yılında Prof. Dr. Selahattin Akkaynak tarafından tanımlanmıştır (16).

Sarkoidoz iki cinsiyette de görülür. Cinsiyetler arası dağılım ülkelere göre farklılık teşkil etmekle beraber dünya genelinde kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda dünya geneli ile uyumlu olarak kadın cinsiyette sarkoidoz görülme oranı daha yüksek saptanmıştır (15,18).

Yapılan çalışmalarda sarkoidozun görülme yaşının bimodal dağılımı olduğu, 20-30 yaş arası bir pik ve 50 yaş üzeri bir pik yaptığı izlenmiştir (19). Sarkoidoz genellikle prognozu iyi bir hastalık olarak bilinmekle birlikte, ırksal ve coğrafi farklılıklar hastalığın prognozunu ve klinik seyrini etkilemektedir. Sarkoidozda mortalite nedenleri ve oranları toplumlara göre değişkenlik gösterse de ölüm oranları %1-5 civarındadır ve çoğunlukla solunum yetmezliğine bağlı gelişir (20,21).

2.3. ETİYOLOJİ

Jonathan Hutchinson tarafından bildirilen ilk vakadan bu yana yapılan yüzlerce çalışmaya rağmen, sarkoidoz hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Özellikle sarkoidoz etiyojisi halen aydınlatılamamıştır. Hastalığın oluşmasının belirlenemeyen bir antijenin dendritik hücre ile alveolar makrofaj üzerinden T hücrelerine sunulması ve gelişen immün yanıt sonucu granülom oluşması ile devam eden bir süreçle karakterize olduğu düşünülmektedir. (22).

2.3.1. Genetik Etkenler

Sarkoidozun farklı coğrafya ve ırklarda değişik insidanslara sahip olması, aile öyküsü olanlarda sarkoidoz görülme riskinin artmış olması ve bazı genlerin sarkoidozla ilişkili bulunması sarkoidozun genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşüncesini güçlendirmiş ve bununla ilgili çalışmaların artmasını sağlamıştır.

700'den fazla sarkoidoz hastası ile yapılan ve sarkoidozla ilgili yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biri olan "A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis" (ACCESS) çalışması ile ailesinde sarkoidoz öyküsü olan insanların sarkoidoz olma riskinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada Human leukocyte antigen (HLA) ailesinden HLA-DRB1*1101'in görülme sıklığının bu hastalarda arttığı gözlenmiştir (23). Yine farklı çalışmalarda elde edilen bilgiler ışığında HLA ailesinden birçok allelin sarkoidoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan bazıları HLA-A1, HLA-A9, HLA-B8, HLA-B5, HLA-DR3, HLA-DR11, HLA-DR12, HLA-DR14, HLA-DR15, HLA-DR17'dir (24,25). HLA-B12, HLA-DR4'ün koruyucu olabileceği, HLA-DRB1*0301 ve HLA-DQB1*0201'in ise iyi prognozla ilişkili olduğu araştırmalarda oluşmuş başka tezlerdir (16,26).

Sarkoidozun genetik temeli keşfedildikçe yapılan çalışmalar da hızlanmış ve Angiotensin Converting Enzyme (ACE), interlökin-1 β (IL-1 β), IL-18, TGF- β , vitamin D reseptörü, KFTTR ve TLR4 genleri gibi başka genlerde genetik yatkınlıkta suçlanmıştır ve bunlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (27,28). Genetik faktörlerin hastalığın başlangıç şeklini, hastalığın vücuttaki tutulum yerlerini ve klinik seyrini etkilediği tespit edilmiştir (1).

2.3.2 Çevresel Etkenler

Sarkoidoz etiolojisinde sorumlu tutulan bir başka etken de çevresel maruziyetlerdir. Bu konuda yapılmış onlarca çalışma ile sorumlu tutulan bazı meslekler, çevresel maruziyetler olmuş ancak kesin bir sonuca varılamamıştır.

ACCESS çalışması ile pestisid, küf, toprak gibi tarımla ilişkili maruziyetlerin sarkoidoz riskini az da olsa arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada sigara kullanımının sarkoidoz ile ters ilişkili olduğu ve sarkoidoz için koruyucu olduğu bulunmuştur (29).

2001 yılında Dünya Ticaret Merkezine yapılan saldırıda, kurtarmada görevli itfaiye çalışanlarında akciğerde granümatöz, sarkoidoz benzeri bir tutulum oluşmuştur (30).

Zirkonyum, krom, nikel gibi metal tozların ve berilyumun granümatöz akciğer hastalığı yaptığı izlenmiş ve bu nedenle etiolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür (31,32).

Ülkemizde sarkoidoz etiolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır, herhangi bir mesleksi maruziyet ön plana çıkmamıştır. Hastaların çoğunun sigara kullanmayan hastalar olması dünya geneli yapılan çalışmalar ile uyumludur(15).

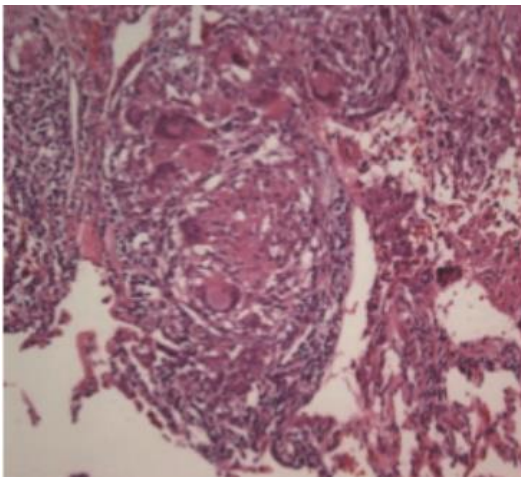
2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler

Sarkoidoz etiolojisinde yer aldığı düşünülen başlıca enfeksiyöz etkenler; *Herpes Virüs*, *Epstein-Barr Virüs*, *Retrovirüs*, *Coxsackie B*, *Sitomegalovirus*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* ve tüberküloz dışı mikobakterilerdir (33). Özellikle mikrobiyal DNA sarkoidoz dokusunda gösterilmesine rağmen buradan bakteriyel bir üreme gösterilememiştir. Tüberküloz olgularda görülen nekroze granümatöz iltihap, kesin olmamakla birlikte olgunun histopatolojik olarak sarkoidozdan ayrımını sağlamaktadır (34).

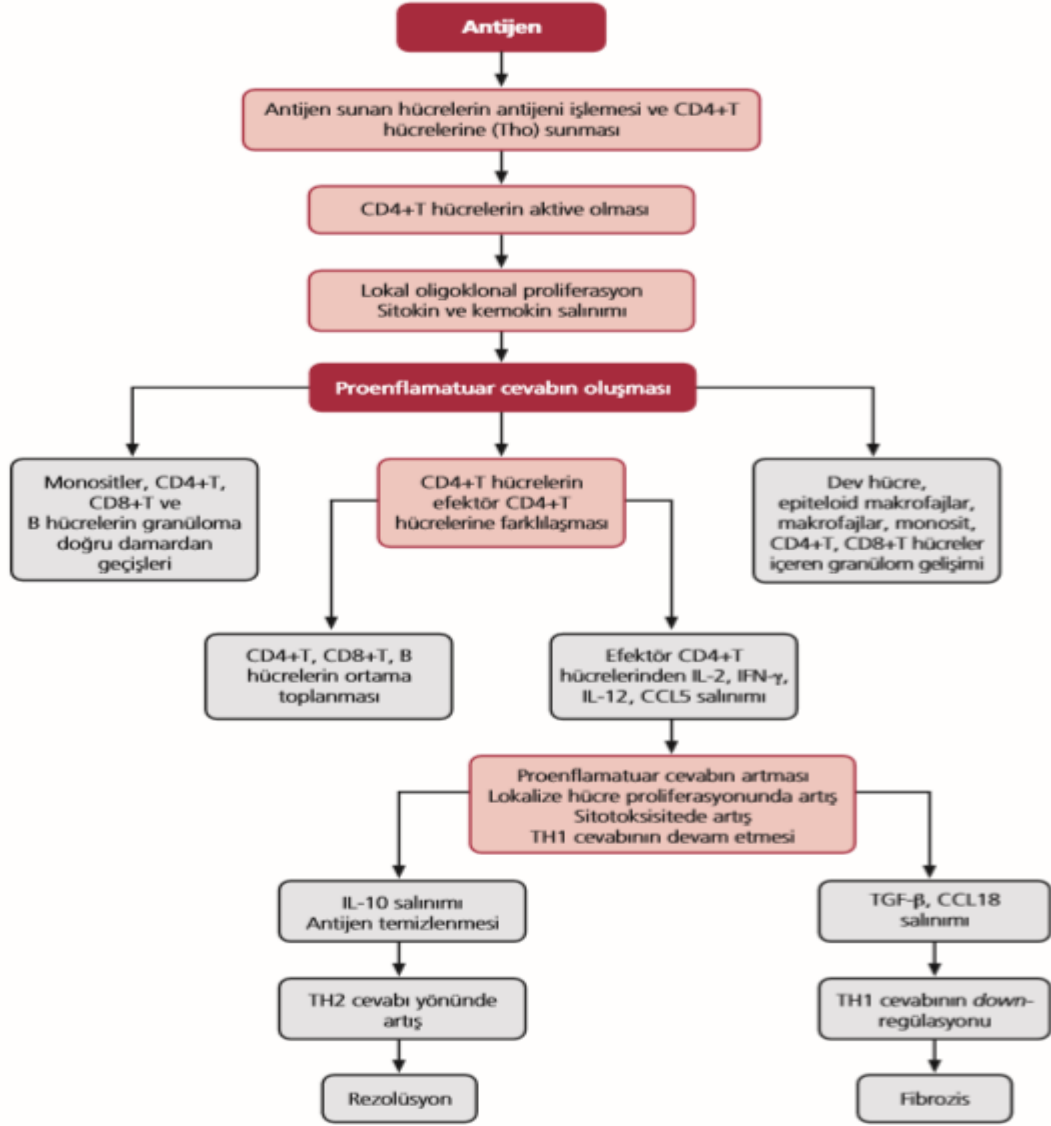
2.4. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidoz histopatolojik olarak içinde ve çevresinde eozinofil, makrofaj, Langhans tipi dev hücreler, CD4+ T lenfosit hücreleri ve B hücreleri olan ve nekroz içermeyen granülom yapıları ile karakterizedir (35,36). (Şekil 1.)

Granülom oluşumunun patogenezi ise etiyolojisi bilinmeyen bir antijenik uyarı sonrası gelişen bir dizi immün yanıt ile karakterizedir. Antijen, antijen sunan hücreler olan dendritik hücreler ve alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilip, işlendikten sonra HLA sınıf 2 aracılığı ile CD4+ T hücresi reseptörlerine sunulur böylece CD4+ T hücreleri aktive olur. Alveolar makrofajlar IL-1 salgılayarak da CD4+ T lenfositleri aktive ederler. Aktive CD4+ T hücrelerinden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN- γ sitokinleri salgırlar. IL-2'nin etkisi ile aktive makrofajlardan salınan sitokinler lezyon alanında CD4+ T lenfositleri ve alveolar makrofajları toplar. IFN- γ etkisi ile makrofajlar dev hücrelere dönüşür. Böylece merkezinde dev hücreler ve çevresinde lenfositik infiltrasyon yapısı ile granülom oluşur (37-39). TGF- β , CCL18 artışı ile fibroblast hücrelerin aktive olması ve Th1 cevabının azalması fibrozise yol açar. IL-10 sitokini ise rezolüsyonda rol alır (40). Sarkoidoz immünopatolojisinin hipotetik modeli Şekil 2'de gösterilmiştir (40).



Şekil 1. Sarkoidozda granülom yapısının histopatolojik görünümü (63)



Şekil 2. Sarkoidoz immünopatogenezinin hipotetik modeli (40)

Sarkoidoz patolojisinin temelinde granümlar vardır ancak granülom sarkoidoza özgü bir patolojik belirleyici değildir. Çoğunlukla nekroz içermez ve bu özelliği ile tüberkülozdan ayrılır ancak bazı vakaların değişik oranlarda kazeifikasyon nekrozu içerebileceği artık bilinen bir gerçektir (2,16). Granülom yapısı herhangi bir organ da görülebilir, en sık lenf bezlerinde, akciğerde, karaciğerde, dalak ve deride izlenir (41,42).

Histopatolojik olarak granülom yapısı incelendiğinde merkezinde yer alan dev hücrelerin ve epitelioid hücrelerin iki tipte inklüzyon cisimciği içerdiği izlenmektedir. Schaumann cisimcikleri içinde kalsiyum ve demir içerir, bazofilik yapıda ve konsantrik olarak hücrelerin sitoplazmasında yerleşimlidir. Asteroid cisimcikleri lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur, yıldız şeklinde ve asidofilik özellikte olup sitoplazmik yerleşimlidir (42,43). Bu cisimcikler sarkoidoza spesifik değildir ve başka hastalıklarda görülebilir.

2.5. KLİNİK

Sarkoidoz tanı anında semptomatik olabileceği gibi asemptomatik olup başka nedenlerle tetkik edilen hastalarda rastlantısal saptanabilir. Klinik bulgular açısından birçok farklı organı tutabildiği için her hastada farklı şikâyetler ve bulgularla ortaya çıkabilir. Tuttuğu organa spesifik semptomlar olabileceği gibi ateş, kilo kaybı, halsizlik, güçsüzlük gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar ile de ortaya çıkabilir (44,45).

Klinik belirtiler akut, subakut ve kronik seyir gösterebilir. Akut seyirli hastalığa Löfgren ve Heerfordt sendromları örnek verilebilir ve özellikle Löfgren sendromunda olduğu gibi genellikle iyi prognozla karakterizedir. Subakut seyirde genellikle 2 seneden kısa süren semptomlar hâkimdir. Kronik seyir ise genellikle sinsi başlangıç ve 2 seneden uzun süren semptomlar ile karakterizedir. Kronik seyirde remisyon çok olmayıp nüksler daha sık izlenir (1,45-48).

2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz

Sarkoidozda en sık organ tutulumu akciğerde (%90) izlenir. Tutulum parankimde, hava yollarında, plevrada ve pulmoner vasküler yapılarda görülebilir.

Akciğer tutulumu olan hastalarda semptomlar sıklıkla nefes darlığı, kuru öksürük ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı, havayolu ve alveolar tutulumla bağlı gelişir. Öksürük kurudur ve diffüz havayolu tutulumuna bağlı gelişir. Göğüs ağrısı büyüyen lenf bezlerinin basısına, inflamasyona ve oluşan skar dokusuna bağlı olabilir, çoğunlukla sternum arkasında lokalizedir. Hemoptizi nadirdir ve çoğunlukla sarkoidozda fibrozis ilişkili bir komplikasyon olan miçetomaya sekonder görülür. Balgam nadirdir ve

tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı görülebilir. Güçsüzlük, yorgunluk, egzersiz toleransında bozulma, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik şikâyetler izlenebilir. Akut başlangıç ve seyir nadirdir. Akut başlangıçta solunum yetmezliği tablosu hâkimdir (45-51).

Akciğer sarkoidozlu hastaların yarısı asemptomatik olabilir (38,52). Hastaların semptomu olsun veya olmasın %90'ında akciğer grafisi patolojiktir ve bu da asemptomatik hastaların tesadüfi yakalanmasını sağlar.

Akciğer tutulumu olan hastalarda fizik muayene normal olabilir. Oskültasyonda nadiren ral veya ronküs duyulabilir. Çomak parmak ve velcro raller beklenenin aksine nadir görülür (1).

Pulmoner hipertansiyon (PH) sarkoidoz hastalarında değişik insidanslarda görülebilmektedir. Bazı kaynaklarda %5-15 oranında bazı kaynaklarda %5-74 oranı gibi geniş değişken aralıklarda insidans verilmektedir (4,53). Çoğunlukla ileri evre hastalarda gelişen bir komplikasyon olmak ile beraber bazı erken evre hastalarda da görülebildiği vakalar bildirilmiştir (54). Patogenezinde kalp kası tutulumu, arter ve ven duvarında granülatöz tutulum, pulmoner damar tutulumu, hipoksiye bağlı vazokonstrüksiyon ve fibrozisin damarda yol açtığı hasar suçlanmaktadır. PH kötü prognozla ilişkilidir (55,56). Tanısında altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) pulmoner arter çapındaki genişlemeler ölçülebilir. Trunkus seviyesinde ölçülen ana pulmoner arter (APA) çapı erkeklerde 29 mm, kadınlarda 27 mm kabul edilmektedir (57). Toraks BT'de APA bifurkasyonu seviyesinde ölçülen APA çapının artması (30 mm ve üstü) ve pulmoner arter çapının, çıkan aorta çapına oranının (PA/Ao çap oranı) 0,9'dan büyük olması PH açısından uyarıcı kabul edilmektedir (58,59).

Sarkoidozda lenf bezi tutulumu en sık intratorasik ve sıklıkla bilateral hiler lenf bezlerinde izlenir. İntratorasik lenf bezi tutulumu %90'dan fazladır (60).

Plevra tutulumu nadirdir, %1-5 oranında izlenir ve plevra efüzyon, şilotoraks, plevral kalınlaşma izlenebilir (61). Plevral efüzyon olgularında fizik muayenede solunum seslerinde azalma ve matite olabilir.

2.5.2 Ekstrapulmoner Tutulum

2.5.2.1. Periferik Lenf Bezi Tutulumu:

Sarkoidoz hastalarının üçte birinde periferik büyümüş lenf bezi saptanabilir ve az bir kısmı fizik muayenede palpe edilebilir (62). Sıklıkla servikal, aksiller ve inguinal bölgede periferik lenfadenopati izlenir. Bu lenf bezleri ülserle olmazlar, ağrısız ve hareketlidirler (2). Palpable periferik lenf bezleri tanı için tercih edilen biyopsi yerlerindedir (11).

Tonsillerin tutulma oranı sarkoidozlu hastaların 1/3 'ünde görülebilmektedir (63).

2.5.2.2. Cilt Tutulumu:

Sarkoidozda deri tutulumu %20-35 sıklıkta görülmektedir (64). Cilt lezyonları sarkoidozlu hastalarda ilk belirtilerden olabilir ve cilt tutulumu olan %30 hastada cilde sınırlı kalabilir.

Cilt tutulumuna bağlı lezyonlar spesifik ve nonspesifik olarak 2 grupta incelenir. Spesifik cilt lezyonlarının histopatolojisinde nekroz içermeyen granülomlar izlenir. Papül, plak, subkutan nodüller ve lupus pernio spesifik cilt lezyonlarıdır (6). Lupus pernio sert plaklar şeklindedir ve burun, dudak ve kulaklarda lokalizedir. Kronik hastalık ve kötü prognoz göstergesidir (65). Spesifik cilt lezyonlarından alınan biyopsiler tanı için kullanılabilir.

Spesifik olmayan cilt lezyonları reaktif nedenlere bağlı oluşur ve granülom yapısı içermezler. Eritema nodosum, alopesi, tırnaklarda distrofi ve hiperkeratoz nonspesifik cilt lezyonu örnekleridir (66). Eritema nodosum nonspesifik cilt lezyonlarından en sık görülenidir ve genellikle akut formlarda karşımıza çıkar. Alt ekstremitelerin ön yüzünde lokalize, dokunmakla hassas ve ağrılıdır. Ciltten kabarık ,

eritemli lezyonlardır. Kendiliğinden regrese olma oranları yüksektir, yaklaşık 6-8 haftada düzelmesi beklenir. İyi prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve Löfgren sendromunun bir parçasıdır (67,68).

2.5.2.3. Göz Tutulumu:

Sarkoidozda göz tutulumu oküler sarkoidoz olarak adlandırılmaktadır. Oküler sarkoidoz coğrafi ve ırksal dağılım değişkenliği nedeniyle sarkoidozlu hastalarda % 10-80 gibi geniş bir aralıkta görülür (69).

Oküler sarkoidozlu hastalarda gözün herhangi bir tabakası tutulabileceği için üveit, lakrimal bez büyümesi, optik nörit, konjonktivit, konjonktival nodül ve sklerit gibi farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilir (70,71).

Oküler sarkoidozda üveit genellikle en sık ve ilk ortaya çıkan bulgudur (72). Sarkoidozda üveit %80 anterior üveit şeklindedir ve genellikle iki gözü de tutar. Tutulum çoğunlukla granülom kaynaklıdır. Klinik tablo akut başlangıç, gözde ağrı, kızarıklık ve ışığa hassasiyet şeklinde ortaya çıkar. Tedavide lokal kortikosteroid yeterli olabilmektedir ve kendiliğinden düzelmeye oranı yüksektir (73). Kronik üveit sinsi seyirli olup katarakt, glokom yapabilir ve görme kaybına kadar ilerleyebilir. Sistemik tedavi gereklidir. Üveit, Heerfordt sendromunun bir komponentidir. Üveit asemptomatik ilerleyip körlüğe neden olabileceği için tanı anında ve takiplerde yıllık göz muayenesi yapmak gerekir (5,70,74).

2.5.2.4. Nörolojik Sistem Tutulumu:

Nörolojik tutulum sarkoidozlu hastaların %5-10 kadarında görülmekle birlikte otopside biyopsi materyalinden % 15-25 arasında tanı alması aslında bilinenden daha sık görüldüğünü göstermektedir (75). Santral veya periferik sinir sistemi tutulabilir ve tutulum granümatöz inflamasyona bağlıdır. Hastalar tutulum odağına bağlı farklı klinik semptomlar ile gelebilmektedir ve bunlar başlangıç semptomları olabilmektedir. İşitme kaybı, denge bozukluğu, görme ile ilgili bozukluklar, parestezi, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, nöbet ve psikoz nörolojik tutulumla bağlı görülebilen bazı klinik semptomlardır (76).

Nörosarkoidozlu hastalarda en sık tutulum şekli %55 oranında görülebilen kranial sinir tutulumudur. VII. kranial sinir olan olan fasiyal sinir nörosarkoidozda en sık etkilenen kranial sinirdir. Tutulum tek veya çift taraflı olabilir, iyi seyirlidir ve steroid tedavisine yanıtı yüksektir. Fasiyal sinir tutulumu Heerfordt sendromunun bir komponentidir (77). Optik sinir (II. kranial sinir) ve vestibulokoklear sinir (VIII. kranial sinir) tutulumu da sık izlenebilir (22).

Beyin parankimi de tutulabilir ve çoğunlukla parankimde yer kaplayan lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bu lezyonlar malign lezyonlar ile karıştırılabilir, nöbet ve endokrin bozukluklara yol açabilir. Periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı nöropati, radikülopati ve mononöritis multipleks gibi klinik semptomlar izlenebilir. Ağrı, yanma hissi ve his kaybı gibi klinik şikayetler oluşur (6).

Nörosarkoidozlu olgularda tanı için biyopsi, gadolinyumlu beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve lomber ponksiyon kullanılabilir (78,79).

2.5.2.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:

Sarkoidozda kardiyovasküler tutulum coğrafi ve ırksal dağılım farklılığı gösterir, ortalama %5 prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir. Postmortem otopsi materyallerinden yapılan çalışmalarda bu oranlar %20-60 olarak değişmektedir (80,81).

Granülatöz tutulum kardiyovasküler sistemde herhangi bir yerde izlenebilir. Asemptomatik olabileceği gibi tutulum yerine göre farklı klinik semptomlar izlenebilir. Aritmi, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, anevrizma ve ani ölüm sık görülen kardiyak tutulumla ilgili semptomlardır. Kardiyak tutulum sarkoidozda kötü prognoz göstergesidir ve sarkoidozda sık ölüm nedenlerinden biridir. Kardiyak tutulum ilerleyen dönemde pulmoner hipertansiyonun gelişmesine yol açabilir (22,82).

Kardiyak tutulumda kalp kasında dağınık tutulum olabileceği için biyopside tanı gelme oranı düşüktür. Kardiyak MRG ve 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tanı için kullanılan tanısal tetkiklerdir. Sarkoidoz tanılı her hasta tanı anında asemptomatik kardiyak tutulum riski açısından kardiyooloji muayenesinden geçmelidir (83,84).

2.5.2.6. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu:

Sarkoidozlu hastalarda karaciğer tutulumu otopsi materyallerinde sık olmakla beraber asemptomatik seyretmesi nedeni ile daha az sıklıkta tanı alabilmektedir. Karaciğer tutulumu bölgesel farklılıklarla beraber ortalama %25 oranda görülür. Klinik olarak ateş, kaşıntı, karın ağrısı ve nadiren sarılık görülebilir. Hepatomegali %20 civarındadır (6,85,86). Laboratuvar olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülür ancak bu bozulma oranı hastalığın klinik şiddetini göstermez. Karaciğer fonksiyon testleri spontan veya kortikosteroid tedavisi ile normale dönebilir. Çoğunlukla iyi prognozlu olmakla beraber fibrozis ilerledikçe siroz gelişebilir. Karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati ve portal hipertansiyon hastalarda mortalite nedeni olabilir (2,6,87).

Karaciğer sarkoidozunun tanısı biyopsi ile nekroz içermeyen granülomların gösterilmesi ve nonkazeifiye granülom yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konulur.

Sarkoidozda karaciğer hariç gastrointestinal sistemin diğer organları çok nadir tutulur. Tutulum asemptomatik seyredebileceği gibi epigastrik ağrı, yutma güçlüğü, mide bulantısı, kusma, ishal ve kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir (88).

2.5.2.7. Renal tutulum:

Sarkoidozda böbrek tutulumu izole olarak nadir sıklıkta (%3-5) görülür. Sarkoidozda renal patolojilerin gelişmesi farklı mekanizmalar ile olabilmektedir. Sarkoidozun primer olarak böbrek parankimini tutup granülomlara bağlı nefrit yapması ile renal tutulum görülebilir. Bir başka mekanizma ise sarkoidozda kan kalsiyum yüksekliği ve idrarda kalsiyum atılımının artmasının yol açtığı, nefrolitiazis-

nefrokalsinozis ve kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen renal hasarlanmadır. Sarkoidozda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesi granülomlardan 1,25 dihidroksi kolekalsiferol salınımının fazla olması ve buna bağlı hem gastrointestinal sistemden artmış kalsiyum geri emilimine hem de kemiklerden artmış kalsiyum salınımına bağlıdır. Hiperkalsemi negatif geri yanıtla parathormon üretimini baskılar ve böylece idrarla kalsiyum atılımı artar (6,89,90).

Sarkoidozda şiddetli hiperkalsemi nadirdir. Hiperkalsemi prevalansı %2-27 gibi geniş bir aralıkta görülür (92,93). Hiperkalsiüri hiperkalsemiye göre üç kat daha sık görülür (2).

Kronik hasar gelişmesi açısından hastalar rutin kontrollerde böbrek fonksiyon testleri, kan kalsiyumu ve 24 saat idrar kalsiyumu ile takip edilmelidir (89,94).

2.5.2.8. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu:

Sarkoidozda kemik, eklem veya kas tutulumu görülebilir. Eklem tutulumu daha sık olup hastaların ilk geliş şikayeti eklem ağrısı olabilmektedir. Çoğunlukla büyük eklemler tutulur ve akut başlangıçlıdır. Kronik seyir nadir olduğundan eklemlerde şekil kaybı az görülür. Sarkoidozda artrit Löfgren sendromunun bir komponenti olarak görülebilir. Kas tutulumu daha nadir olup sıklıkla kadınlarda proksimal kas gruplarında yorgunluk olarak görülür. Sarkoidozda miyopati sarkoidozun primer tutulumuna bağlı olabileceği gibi tedavi için kullanılan kortikosteroidlerin bir komplikasyonu olarak görülebilir ve bunların ayrımının yapılması önemlidir. Kemik tutulumu kistik oluşumlar ve bunlara bağlı kırıklar izlenebilir (85,95,96).

2.5.2.9. Salgı Bezlerinin Tutulumu:

Sarkoidozda tükürük bezi ve parotis bezi tutulumu granüloamatöz tutulumla bağlı görülebilir. Sarkoidozlu hastaların ortalama %6'sında izlenebilen parotis bezi tutulumu tek ve çift taraflı olabilir. Tutulan bezde ağrılı ve şiş bir tablo izlenir. Parotis bezi tutulumu Heerfordt sendromunun bir parçası olabilir (47,85,97).

2.5.2.10.Diğer sistem-organ tutulumları:

Hematolojik sistem tutulumu sarkoidozlu hastalarda ortalama %10 oranında görülür ve çoğunlukla hafif semptomlarla seyreder. Anemi, lökopeni, splenomegali görülebilir (2).

Endokrin sistem tutulumu nadiren olabilir. Tiroid bezi tutulumuna bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları, hipofiz-hipotalamus bezleri tutulumuna bağlı diyabetes insipidus, adrenal bez tutulumuna bağlı adrenal supresyon görülebilecek bazı klinik semptomlardır (97).

Üst hava yolları tutulumu görülebilir. En sık tutulum epiglottiste görülür. Tutulum yerine göre öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı, semer burun, ciddi tutulumlarda stridor ve akut solunum yetmezliği gibi semptomlar görülebilir. Ses kısıklığı, lenf bezi inflamasyonunun rekürren siniri etkilemesine bağlı görülebilir (2,98).

Genital organlar ve meme de nadiren tutulabilmektedir.

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

Sarkoidoz tanısı için henüz kesinleşmiş bir altın standart tanı yöntemi yoktur. Tanı için histopatolojik olarak biyopsi materyalinde nekroz içermeyen granümatöz tutulumun gösterilmesi, uygun klinik semptomların olması ve bu klinik ve histopatolojik bulguları gösterebilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir. Nekroz içermeyen granümatöz histopatolojinin sarkoidoza özgü olmayıp diğer granümatöz hastalıklarda da görülebilmesi ve altın standart tanı testi olmaması nedeniyle sarkoidoz tanısı hiçbir zaman mutlak kesinlik içermez. Bu nedenle tanı için yüksek olası, olası, mümkün ve olası değil şeklinde bir gruplama yapılmıştır;

- Klinik olarak sarkoidozla uyumlu hastada semptoma neden olan organdan alınan histopatoloji ile doğrulama yapılmışsa tanı yüksek olasılıklıdır.
- Klinik olarak sarkoidozla uyumlu ancak semptom vermeyen organdan elde edilen histopatolojik tanı olasıdır.

- Klinik olarak sarkoidoz düşündüren, mevcut tabloyu açıklayacak başka bir tanının olası olmaması ancak histopatolojik olarak doğrulamanın yapılamadığı tanı mümkündür.
- Klinik olarak sarkoidozu düşündüren ancak başka tanılarının olası olduğu ve histopatolojik tanının uyumsuz olduğu tanı olası değildir (99).

Uygun anamnez alındıktan ve fizik muayene yapıldıktan sonra sarkoidoz düşünülen hastada;

- Posteroanterior akciğer grafisi,
- Kan tahlilleri (ACE, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, D vitamini düzeyi),
- Solunum fonksiyon testleri (SFT) (spirometre, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)),
- İdrar tahlili ve 24 saat idrarda kalsiyum düzeyi,
- EKG,
- Oftalmik muayene,
- Tüberkülin deri testi (TDT) yapılması önerilmektedir. (2).

Bu tetkikler yapıldıktan sonra hastada tanıya gitmek için uygun radyolojik görüntülemeler yapılır ve en uygun biyopsi yeri seçilir. Ayrıca en olası tanıya gidebilmek için ayırıcı tanı da düşündüğümüz hastalıkların dışlanması için gerekli özgül tetkikler yapılır.

TDT, tüberküloz basili ile karşılaşılıp karşılaşılmadığını gösterir. Sarkoidozda TDT anerjiktir, ayrıca hasta daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmış olsa bile test yine anerjik olur (100).

2.6.1. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Sarkoidoza özgü bir laboratuvar tahlili olmamakla beraber organ ve sistem tutulumunu göstermesi açısından tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek

fonksiyon testleri, elektrolitler, D vitamini düzeyi, idrar tahlili ve 24 saat idrarda kalsiyum düzeyinin bakılması önemlidir.

Tam kan sayımında en sık lenfopeni olmak üzere daha az sıklıkta lökopeni, eozinofili ve nadiren trombositopeni ile anemi izlenebilir (37,101).

Biyokimyada böbrek fonksiyon veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, alkalen fosfataz, C-reaktif protein(CRP), sedimantasyon ve D vitamin yüksekliği beklenen bulgulardır (102,103).

ACE enzimi sarkoidoza özgül olmamakla beraber sarkoidozda yükselmesinin granülom yükünü gösterdiği düşünülmektedir. ACE düzeyi silikozis, hipersensitivite pnömonisi, tüberküloz, berilyozis, asbestozis, Kaposi sarkomu, siroz, hipertiroidi, diabetes mellitus ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi hastalıklarda da yükselebilir. Bu nedenle ACE'nin kesin tanı ve tedavi kararı için kullanılması önerilmemektedir. Yüksek ACE düzeyi, sarkoidoz tanısına yardımcı olarak ve tedavi yanıtının izlenmesi için kullanılabilir. Sarkoidoz hastalarının %40-90'ında ACE yüksekliği saptanabilir (85,104-106).

ANA memelilerin çekirdekli hücre elemanlarına karşı gelişen otoantikor grubudur. Sarkoidozda bazı hastalarda romatolojik belirteçler pozitif saptanabilir. Özellikle ANA ve RF pozitiflikleri bildirilmiştir (107,108). ANA pozitifliği sistemik lupus eritematozus, skleroderma başta olmak üzere otoimmün bağ doku hastalıklarında, otoimmün hepatit, multipl skleroz ve idiopatik trombositopenik purpura gibi romatolojik olmayan otoimmün hastalıklarda da görülebilir (109).

Sarkoidoz için biyobelirteç çalışmaları son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çeken bir alandır. Serum amiloid A, soluble IL-2 reseptör, lizozim, bir glikoprotein olan KL-6, CC16 ve SP-D gibi biyobelirteçler üzerine çalışmalar devam etmektedir (110).

Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) ve Platelet/Lenfosit oranı(PLO) son yıllarda popülaritesi yüksek ve sürekli olarak çalışması yapılan parametrelerdir. NLO, tam kan sayımındaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunur. PLO ise mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunur. 2 parametre içinde kesin bir aralık bulunmamaktadır. NLO sublinik inflamasyonun bir belirteci olarak görülmektedir (111). Yapılan çalışmalar ile NLO'nun inflamasyon dışında kalp hastalarında ölüm sınıflandırması, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve bazı kanser hastalarında kullanılabilecek bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (112). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve mezotelyomada yüksek NLO'nun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (113,114).

PLO özellikle kardiyak hastalarda inflamasyonu gösteren bir biyobelirteçtir. Kardiyovasküler hastalıkların yanında sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklarda, genital ve gastrointestinal kanserlerde de artış gösterdiği izlenmiştir (117-120).

Henüz kesin olmamakla beraber NLO ve PLO'nun sarkoidozda sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek olduğu ve parankim tutulumunu göstermesi açısından kullanılabileceğine yönelik olumlu sonuçlar elde etmiş çalışmalar mevcuttur (121,122).

2.6.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri

Radyoloji, sarkoidozun organ-sistem tutulumunu gösteren ve evrelemede kullanılan bir tanı yöntemidir. Asemptomatik hastalarda rutin taramalarda çekilen akciğer grafisinde saptanan patolojilerin (çoğunlukla bilateral hiler lenfadenopati) klinisyenleri şüphelendirmesi sarkoidoz tanısı için önemlidir.

Sarkoidozlu hastalarda en sık tutulan organ akciğerdir ve sarkoidozlu hastaların %90'ından fazlasında akciğer grafisinde patoloji izlenir. Asemptomatik hastalarda %30-60 sıklıkta rastlantısal radyografik patolojiler izlenebilir. Akciğer grafisinde izlenebilecek patolojiler çoğunlukla bilateral, hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumu, parankimde bilateral yaygın infiltrasyon ve ilerlemiş hastalıkta fibrotik dansite artışlarıdır. Uzun süreli hastalık durumunda lenf nodunda kalsifikasyon izlenebilir (37,123-126).

Sarkoidoz evrelemesi, akciğer radyografisi bulgularına dayalı bir sınıflama sistemi kullanılarak yapılmaktadır (2). (Tablo 1.)

Tablo 1. Akciğer radyografisi bulgularına göre Siltzbach evreleme sistemi

Evre	Akciğer Radyografi Bulguları
Evre 0	Normal
Evre 1	Bilateral hiler lenfadenopati
Evre 2	Bilateral hiler lenfadenopati,pulmoner infiltrasyon
Evre 3	Pulmoner infiltrasyon, hiler lenfadenopati yok
Evre 4	Pulmoner fibrozis

Evre 0 %5-15 oranında görülür. Evre 1, ortalama %15-65 sıklıkta saptanır, en sık görülen evredir ve spontan remisyon oranı ortalama %75 ile en yüksektir. Evre 2, %40 sıklıkta saptanır ve spontan remisyon oranı %40-70'tir. Evre 3, %15 sıklıkta görülür ve spontan remisyon oranı %10-20'dir. Evre 4, %5 sıklıkta saptanır ve fibrotik evre olması nedeniyle spontan remisyon görülmez. Siltzbach evrelemesi yaygın olarak kullanılmakla beraber ekstrapulmoner tutulum ile ilgili bilgi vermemesi nedeniyle hastalığın şiddetini belirlemekte bazen yetersiz kalmaktadır (37,123,124,127).

Sarkoidozda tercih edilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), pulmoner lezyonları ve mediastinal lenfadenopatileri akciğer radyografisinden daha ayrıntılı göstermesi, komplikasyonların saptanması ve ayırıcı tanılarının dışlanması açısından önemlidir. YÇBT'de en sık saptanan patoloji mediastinal lenfadenopati ve perilenfatik pulmoner nodüldür. Yerleşim yeri açısından mediastinal lenfadenopati en sık hiler sonrasında sağ paratrakeal, aortopulmoner ve subkarinal olarak izlenmektedir. Sarkoidozda izlenen lenfadenopatiler nekroz içermez, bası ve çevre dokuya yayılım yapmaz. Kronikleştikçe içlerinde kalsifikasyon gelişebilir (128-131).

Sarkoidozda YÇBT'de izlenebilen parankimal lezyonlar; mikronodül, nodül, konsolidasyon, buzlu cam görünümü, birleşen nodüller sonucu oluşan konglomere kitleler, septal kalınlaşma, subplevral interstisyel kalınlaşma, non septal çizgilenmeler, parankimal bant, bronşiyal distorsiyon, traksiyon bronşektazisi, bal peteği ve fibrozistir.

En sık 2-5 mm boyutlarında, keskin sınırlı, solid karakterde, bronkovasküler ve subplevral bölgelerde, perilenfatik yerleşimli mikronodüller görülür. Üst ve orta lob tutulumu daha sıktır ve simetrik tutulum vardır. Tipik olarak küçük nodüller birleşme eğilimindedir. Nodüllerin bir araya gelmesi ile galaksi benzeri bir görünüm oluşur ve bu görünüme sarkoid galaksi adı verilir (74,132-135). Sarkoidozda kaviter lezyon görülme ihtimali düşüktür bu nedenle kaviter lezyon görüldüğünde eşlik eden enfeksiyon benzeri patolojiler dışlanmalıdır. Yine nadiren pnömotoraks izlenebilir (131). Toraks BT’de ölçülen APA’nın genişlemesi, PA/Ao çap oranının 0,9’dan büyük olması ve sağ ventrikülde genişleme PH açısından yüksek şüphe uyandırır (58,59).

Sarkoidoz da kullanılan bir başka görüntüleme yöntemi MRG’dır. Nörolojik tutulumu, kardiyak tutulumu ve kemik-kas tutulumunu göstermek için kullanılır (136).

Galyum-67(Ga-67) sintigrafisinin sarkoidoz için duyarlılığı %60-90 arasında değişmektedir. Sarkoidoza özel tutulum paterni göstermektedir. Ga-67 sintigrafisinde bilateral simetrik hiler tutulum ve sağ paratrakeal lenf nodlarındaki tutulum ile karakterize özel görünüme lambda işareti denir. Bilateral tükrük bezleri ve lakrimal bezlerin tutulumu ile karakterize görünüme ise panda işareti denir. Ga-67 sintigrafisinde panda ve lambda işaretleri varlığında doku biyopsisi olmadan sarkoidoz tanısı konulabileceği önerilmektedir (5,125,136).

Sarkoidoz ön tanısı konulan veya tanısı kesinleşmiş hastalarda kullanılan bir başka görüntüleme yöntemi FDG-PET/BT’dır. Malign ve enfeksiyöz hastalıkların ayırıcı tanısında, kardiyak ve nörolojik sarkoidoz tutulumunun saptanmasında, toraks dışı tutulumlarda, biyopsi yerinin belirlenmesinde, tedavi yanıtının gösterilmesinde ve hastalık aktivasyonu ile nükslerin belirlenmesinde kullanılır (137-140).

2.6.3.Solunum Fonksiyon Testleri

SFT sarkoidozda pulmoner tutulumu ve tutulumun şiddetini göstermek için kullanılmaktadır ve bu özellik hastaların takibinde kullanılmasını sağlamıştır. Bu nedenle tanı anında ve takiplerde istenmesi gereken testlerdendir. Spirometri ve DLCO en sık kullanılan testlerdir.

SFT'de görülen bozukluklar temelde 3 tip olarak incelenir. Obstrüktif tip, havayolundaki akım kısıtlılığına bağlı gelişir ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) / Zorlu vital kapasite (FVC) düşüklüğü ile karakterizedir. Restriktif tip parankim ekspansiyonun azalmış olmasına bağlı gelişir ve FVC düşüklüğü ile karakterizedir. FEV1'de de azalma olabileceği için FEV1/FVC korunmuş olabilir. Havayolunu ve parankimi tutan hastalıklarda obstrüktif ve restriktif tip özelliklerini gösteren mikst tip bozukluk görülebilir (141).

Sarkoidoz temelde parankimi tutması nedeniyle restriktif tipte bozukluk yapar ancak bazı hastalarda havayolunu da tutması nedeniyle obstrüktif ve mikst tip bozukluk yapabildiği de bilinmektedir (4,142). Restriktif tip tutulum ön planda olduğunda FVC ve DLCO düşüklüğü saptanır (2). Sarkoidozda diğer interstisyel akciğer hastalıklarına oranla daha fazla havayolu tutulumu görüldüğü için obstrüktif tip olgulara daha sık rastlanır ve FEV1/ FVC düşüklüğü ile karakterizedir. Sarkoidozda evre arttıkça, parankimal tutulum ve fibrozisin artmasına bağlı DLCO ve FVC düşüşünde artış gözlenir. Evre 1 hastalarının büyük çoğunluğunda ve Evre 2-3 hastaların bir kısmında SFT normal olabilir. DLCO düşüşü pulmoner hipertansiyonun belirtisi olabilir (143,144).

2.6.4 Girişimsel Tanı Yöntemleri

Sarkoidozda girişimsel tanı yöntemleri tutulan organa göre değişmekte olup ulaşılması en kolay ve riski en az tutulum yeri işlem için tercih edilmelidir.

Pulmoner tutulumu olan hastalarda tutulum yerine göre işlem tercih edilir. Mediastinal ve intratorasik lenf bezi tutulumu olan hastalarda endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) yapılarak nekroz içermeyen granümatöz tutulum gösterilebilir (6,145). Parankimal tutulum varlığında fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile endobronşiyal biyopsi (EBB) veya transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılarak histopatolojik tanıya gidilebilir. TBB'nin, parankimal tutulum olan olgularda tanı değeri parankimal tutulum olmayan evre 0-1 olgulara göre daha yüksektir. FOB ile büyük santral kitle veya lenfadenopati varlığında TBİA yapılarak tanı konabilir. Bir başka tanıya yardımcı işlem FOB eşliğinde yapılan bronkoalveolar lavajda (BAL) CD4/CD8 oranının 3,5'tan yüksek olduğunun gösterilmesidir. Kesin tanı yöntemi olmamakla beraber tanıyı destekleyici bir işlemdir (63,83,97).

EBUS ve FOB ile tanıya ulaşamadığı durumlarda video destekli torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinoskopi (MDX), mediastinostomi, torakotomi ile parankimden veya lenfadenopatiden biyopsi alınarak tanıya ulaşılabilir (146).

Sarkoidoz her organı tutabileceği için cilt, dudak ve periferik lenfadenopatilerden alınan biyopsiler tanı için kullanılabilir.

Heerfordt sendromu, Löfgren sendromu, lupus pernio ve asemptomatik hastalarda akciğer radyografisinde bilateral hiler lenfadenopati gibi özel klinik durumların varlığında biyopsi alınmasına gerek kalmadan tanı konulup, yakın takibe alınabilecekleri önerilmektedir (102).

2.6.5 Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz histopatolojisi granümatöz inflamasyona bağlı olduğu için granümatöz hastalığa neden olabilen enfeksiyöz hastalıklar (Tüberküloz, brusella, histoplasmoz, toksoplazma, HIV, vb...), ilaç reaksiyonları, çevresel toz maruziyeti (berilyum, silika, vb...), immün yetmezlik sendromuna bağlı gelişen granümatöz hastalık, granümatöz tutulum yapabilen vaskülitler (Granümatöz polianjitis, eozinofilik granümatöz polianjitis), IgG4 ilişkili hastalıklar ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Sarkoidozda granümatöz tutulumla bağlı görülen lenfadenopatiler ve nodüller, lenfoma başta olmak üzere bazı maligniteler ile karışabileceği için ayırıcı tanı açısından dikkatli olmak gerekir (147).

2.7. TEDAVİ

Sarkoidoz halen epidemiyolojisi, etyopatogenezi, klinik seyri, tutulumu ve prognostik farklılıkları nedeniyle tedavi konusunda klinisyenleri zorlayan bir hastalıktır. Sarkoidoz hastalarının bir kısmının hiç semptom vermemesi, bir kısmının izole tutulum göstermesi, bir kısmının yaygın sistem tutulumu yapması, bir kısmının ortalama 2 yıl içinde kendiliğinden remisyona uğraması, bir kısmının nüks göstermesi ve bir kısmının da kronikleşip fibrotik tutulumla sonuçlanması klinik seyrin ne denli farklı olabileceğinin bir göstergesidir.

Tedavi kararının her zaman kesin kriterleri olmamakla beraber bazı klinik durumlarda tedavi verilmesi için ortak karara varılmıştır. Bu tedavi gerektiren endikasyonlar;

- Kardiyak tutulum,
- Nörolojik tutulum,
- Posterior üveit,
- Lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu,
- Semptomatik hiperkalsemi ile nefrokalsinozis,
- Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarının bozulması,

- Hipersplenizm,
- Estetik bozukluk oluşturan ve lokal tedaviye yanıt vermeyen cilt tutulumu,
- Lokal tedaviye yanıt vermeyen miyopati,
- Lakrimal bez ve parotis bezi tutulumudur.

Akciğer tutulumunda karar verirken semptom ve semptomların ilerleme durumu değerlendirilir. Asemptomatik ve evre 1 hastalarda, tedavi gerektiren ekstrapulmoner tutulum mevcut değilse tedavi önerilmemektedir. Evre 2-3'te tedavi klinisyen kararına bırakılmış olup, klinik semptom-bulguların ağırlığı ve bu semptomların ilerleme hızına göre karar verilir. İlk aşamada klinik semptomlar ağır değilse 3 ayda bir takip önerilir. Takiplerde klinik anamnez, fizik muayene, akciğer radyogramı, SFT ve gereklilik durumuna göre diğer görüntüleme yöntemleri kullanılarak hasta değerlendirilir. Hastanın semptomlarında artış, akciğer radyografisinde yeni lezyonlar veya mevcut lezyonların artışı, FVC' de %10'dan veya DLCO' da %15'ten fazla düşüş olması ilerleyici hastalığa işaret etmekte olup spontan remisyon ihtimali düşük olduğundan tedavi önerilir.

Evre 4 hastalarda fibrozis gelişmesi nedeniyle antifibrotik tedavi verilmesi yönünde çalışmalar olmakla birlikte sarkoidozda antifibrotik tedavinin etkinliği ile ilgili bir kesinlik yoktur (2,4,5,6,9,28,61).

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde medikal ajanlar (sistemik-lokal kortikosteroidler, sitotoksik -immünomodülatör ilaçlar, TNF- α inhibitörleri) tercih edilen yöntemlerdir. İlerleyici pulmoner tutulumu olan hastaların %2-5'inde akciğer transplantasyonu ihtiyacı olabilir (148). Ayrıca tutulan ekstrapulmoner organ veya sisteme bağlı gelişen komplikasyonlar için semptomatik tedaviler(göz tutulumunda bazı vakalarda orbital dekompresyon cerrahisi, kalp tutulumu olup kalp yetmezliği veya aritmi gelişen hastalarda kalp yetmezliği ilaçları, antiaritmik ilaçlar, kalp pili vb. tedavi seçenekleri) seçilebilmektedir.

2.7.1. Kortikosteroid Tedavisi

Sarkoidozda kullanılan lokal tedaviler inhaler kortikosteroid, yüksek potensli topikal kortikosteroidler, göz damlaları, perioküler steroid enjeksiyonları, topikal takrolimus ve lazer tedavisi şeklindedir (149-151).

Sistemik steroidler sarkoidoz tedavisinde kullanılan 1.basamak ilaçlardır. Temel etki mekanizması makrofaj migrasyon inhibisyonu ile makrofajların yangı alanına toplanması, akut faz reaktanlarının, sitokinlerin ve komplemanların sentezinin engellenmesi suretiyle inflamasyonu baskılamasıdır (152). Sarkoidoz tedavisinde önerilen tedavi başlangıç dozu 0,5 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri kortikosteroiddir. Nörolojik ve kardiyak tutulumda 1 gr/gün metilprednizolon gibi yüksek dozlarda 5 günlük başlangıç tedavisi önerilir. Başlangıç dozuna ortalama 1-3 ay içerisinde yanıt oluşması beklenir, yanıt alınmazsa tedavi kesilir. Tedavi yanıt kriterleri;

- Semptomlarda ve/veya radyolojik bulgularda iyileşme,
- FVC/TLC'de %10'dan veya DLCO'da %20'den fazla artış ,
- Gaz alışverişinde iyileşmedir (istirahatta veya egzersiz sırasında, PaO₂'de 4 mmHg veya daha fazla artış veya alveole-arteryal oksijen gradiyentinde 4 mmHg veya daha fazla düşme) (153).

Yanıt alınırsa tedavide kademeli şekilde doz düşülerek idame doza geçilir. Önerilen kademeli doz düşürme ayda 5-10 mg/gün doz azaltmadır. Önerilen ortalama tedavi süresi 6-12 aydır. Tedavinin erken kesilmesi nüks riskini artırabilir. Tedavi alanlarda %30 relaps görülebilir. Kortikosteroid kullanımına bağlı bazı yan etkiler; aşırı kilo alımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, miyopati, osteoporoz, gastrit ve fırsatçı enfeksiyonlardır. Tedavi alanlarda yakın yan etki takibi önerilir (4,6,9,154-157).

2.7.2. Sitotoksik ve İmmünomodülatör Tedavi

Sarkoidozda 2.basamak tedavi, sitotoksik ve immünomodülatör ilaçlardan oluşur. 2.basamak tedavi ilaçları tek veya kortikosteroid ile beraber verilebilir.

2.basamak tedavi endikasyonları;

- En az 3 ay süreyle 10-15 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri kortikosteroid kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınmaması veya semptom ve bulgulara kötüleşme olması,
- Kontrol edilemeyen yan etki oluşması,
- Kortikosteroid dozunun azaltılamaması ile bu süreçte ilaca bağlı en az 1 yan etkinin görülmesi,
- Hastanın kortikosteroid tedavisi almayı kabul etmemesidir.

2.basamak tedavi ilaçları tek veya kortikosteroid ile beraber verilebilir (65,158).

→**Metotreksat:** 2.basamak tedavide en sık bir folik asit analogu olan metotreksat kullanılır. Etkisini dihidrofolat redüktaz enzimini ve transmetilasyon reaksiyonlarını inhibe ederek gösterir. Akciğer, cilt, göz ve nörolojik sarkoidozda etkili olduğu gösterilmiştir. Tek kullanılabilir ama çoğunlukla kortikosteroid ile kullanımı tercih edilmektedir. Önerilen başlangıç dozu 5-15 mg/haftadır, dozu 2 haftada bir 2,5 mg artırarak ortalama 15-20 mg/hafta idame dozunda devam edilir. Ortalama tedavi süresi 3-6 aydır. Yan etkileri arasında bulantı, lökopeni, hepatotoksisite, akciğerin fırsatçı enfeksiyonları görülebilmektedir. Teratojenik olması nedeni ile kadın hastalarda kullanılmaya başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır (159-161).

→**Azatioprin:** Sarkoidozda kullanılan 2. basamak ilaçlardan biridir. DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Özellikle hücrel immüniteyi baskılayıcı bir etkisi vardır. Göz, akciğer ve karaciğer tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. Tek başına veya kortikosteroidler ile beraber kullanılabilir. Ciddi nötropeni yapma riski vardır (162-164).

→**Leflunomid:** Pirimidin sentezini inhibe ederek T hücrelerinin çoğalmasını önler, kronik sarkoidozda kullanılabilir (165).

→**Siklofosamid:** Karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri DNA'yı alkilleyerek sitotoksik etki gösterir. Klinikte en çok kemoterapötik ajan olarak kullanılmakla beraber sarkoidozda tedaviye dirençli ve tekrarlayan nörolojik tutulum, optik sinir tutulumu veya kalp tutulumu tedavisinde kullanılabilir (83,166).

→**Mikofenolat mofetil:** İmmünsüpresif etkisini pürin sentezini inhibe edip lenfosit çoğalmasını önleyerek gösterir. Sarkoidozda kronik üveit, kutanöz tutulum veya renal tutulum varlığında kullanılabilir (167,168).

→**Klorokin ve hidroksiklorokin:** Antimalaryal ilaçlar olup sarkoidozda kronik akciğer hastalığı, cilt tutulumu, nörolojik tutulum veya hiperkalsemi-hiperkalsiüri olan vakalarda kullanılabilir (169-171).

2.7.3. Tümör Nekroz Faktör - α (TNF- α) İnhibitörleri

TNF- α inhibitörlerinin etki mekanizması sarkoidozun temel histopatolojik yapısı olan granülomların oluşumunda suçlanan sitokinlerden biri olan, TNF- α sitokinini inhibe etmesidir. Sarkoidoz tedavisinde 3. basamaktadır, kortikosteroid ve 2. basamak bir ilaç tedavisi almasına rağmen yeterli yanıt alınamayan veya progrese olan olgularda önerilir.

TNF- α inhibitörleri tüberküloz riskini artırır bu nedenle tedavi başlanacak hastalarda latent tüberküloz taraması yapılması ve eğer latent tüberküloz saptanırsa 1 aylık koruyucu tüberküloz tedavisi sonrası ilacın başlanması önerilir. Aktif tüberküloz durumunda kontrendikedir. Ayrıca malignite, multiple skleroz ve fungal enfeksiyon varlığında da kontrendikedir. Sarkoidoz tedavisinde kullanılmasına rağmen başka nedenle kullanan bazı hastalarda sarkoidoz gelişimine neden olduğu tespit edilmiştir (172-175).

→**İnfliksımab:** TNF- α inhibitörü bir IgG1 monoklonal antikordur. Kronik seyirli, semptomları artan, FVC'de düşüş olan ciddi pulmoner tutulumlu olgularda

önerilmektedir. Ayrıca nörolojik, kemik, cilt ve göz tutulumu olan hastalarda etkin olduğu düşünülmektedir (176,177).

→**Adalimumab:** TNF- α inhibitör ilaç grubundadır ve human IgG1 monoklonal antikorudur. İnfliksimab ile benzer etkinliğe sahip ancak çalışmalar tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Göz, cilt, nörolojik ve pulmoner tutulumda önerilmektedir (178,179).

2.8. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Pulmoner sarkoidozun şiddeti, asemptomatik hastalarda tesadüfen keşfedilen radyografik anormalliklerden tedaviye dirençli kronik ilerleyici bir hastalığa kadar değişir. Klinik seyir olarak bakıldığında hastaların ortalama %65'inde 2-3 yıl içinde spontan remisyon, %10-30'unda kronik ve progresif seyir görülür. 2 yıldan uzun süren hastalığın kronikleştiği düşünülmektedir (1). %1-5 oranında mortalite görülebilmektedir (180). Sarkoidoz hastalarında tedavi ile iyileşen veya stabil seyreden hastalarda tedavi kesildikten bir süre sonra %16-74 oranında nüks görülebilmektedir.

Sarkoidoz için kesin olmamakla beraber bazı iyi prognostik göstergeler ve kötü prognostik göstergeler belirlenmiştir (1-3). (Tablo 2)

Tablo 2. İyi prognoz ve kötü prognoz göstergeleri

İyi Prognoz Göstergeleri	Kötü Prognoz Göstergeleri
40 yaş altı tanı	40 yaş üstü tanı
Beyaz ırk	Siyah ırk
HLA DR-17, HLA-DRB1*3, HLA-DQB1*0201 gen pozitifliği	HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15 gen pozitifliği
Asemptomatik evre 1-2 pulmoner sarkoidoz	Evre 3-4 pulmoner sarkoidoz, progresif pulmoner semptomlar
Eritema nodosum	Lupus pernio, vitiligo
İzole kranial sinir tutulumu	Nörosarkoidoz
Löfgren sendromu ve benzeri akut inflamatuvar durumlar	Kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, Tanı anında BAL'da nötrofili varlığı
	Miyokard tutulumu
	Kronik üveit
	Kistik kemik lezyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik kurulundan 2022-276 nolu karar ile onay alındı. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 ocak 2015-1 ocak 2019 tarihleri arasında başvurmuş ve ATS/ERS/WASOG kriterlerine göre pulmoner sarkoidoz tanısı almış 260 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 43 hasta ek kronik hastalığı olması, 26 hasta histopatolojik tanısı olmaması veya ayırıcı tanılarının dışlanamamış olması ve 91 hasta takiplerine düzensiz devam etmesi veya tetkiklerinin eksik olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Klinik- radyolojik-histopatolojik olarak tanısı konulmuş, ek kronik hastalığı olmayan, en az 3 yıl düzenli takibine gelmiş 100 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların panates sisteminde kayıtlı poliklinik notları, hastanemizde yapılmış laboratuvar, patoloji ve SFT sonuçları ile radyolojik görüntülemeleri incelenip veriler retrospektif olarak çalışmaya alındı.

3.2.METOD

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki; demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik semptomları, akciğer dışı tutulumları, teşhis yöntemleri, patoloji sonuçları, laboratuvar tetkikleri (eritrosit (RBC), platelet (Plt), mutlak eozinofil (Eo#), mutlak nötrofil (Neu#), mutlak lenfosit (Lym#), NLO, PLO, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama hücre hacmi (MCV), serum kalsiyum, 24 saat idrar kalsiyumu, kreatinin, ürik asit, ANA, ACE, CRP, sedimantasyon), SFT parametreleri (FEV1%, FVC%, FEV1/FVC %, DLCO%) ve radyoloji bulguları (akciğer radyografisi, kontrastlı toraks BT, YÇBT görüntülemelerinden elde edilen parankim ve mediasten bulguları, PA çapı, PA/Ao çap oranı) ile 3.yıl laboratuvar tetkikleri(ANA hariç diğer parametreler), SFT parametreleri, radyoloji bulguları, akciğer dışı tutulumları ve tedavi alıp almadıklarına dair veriler kaydedildi.

Tanı anındaki ve 3. yıldaki NLO, hemogramdan elde edilen mutlak nötrofil sayısını mutlak lenfosit sayısına bölerek hesaplandı.

Tanı anındaki ve 3. yıldaki PLO, hemogramdan elde edilen mutlak platelet sayısını mutlak lenfosit sayısına bölerek hesaplandı.

Akciğer radyografisi bulguları incelenerek Siltzbach sınıflamasına göre evreleme yapıldı.

Kontrastlı toraks BT ve YÇBT görüntü ve raporları incelenerek parankim ve mediasten bulguları not edildi. Kontrastlı toraks BT'den PA çapı ve çıkan aorta çapı ölçüldü. PA çapı aort çapına bölünerek PA/Ao oranı hesaplandı.

Laboratuvar parametreleri için cut-off değerler hastanemiz laboratuvarında kullanılan cut-off değerlerinden alındı.

Veriler toplandıktan sonra hastaların klinik semptomları, evreleri, YÇBT görüntüleme bulguları, SFT sonuçları incelendi ve hastalar ATS/ERS/WASOG kriterleri baz alınarak klinik seyirlerine göre regrese, stabil ve progrese olmak üzere 3 gruba sınıflandırıldı.

Regrese grup için dahil edilme kriterleri:

- Evresi gerileyen veya tamamen remisyona uğrayan,
- Klinik şikayetlerinde azalma olan,
- YÇBT bulgularında gerileme olan,
- FVC de %10'dan ve/veya DLCO da %15'ten fazla iyileşme olan olgular.

Stabil grup için dahil edilme kriterleri:

- Evresi sabit olan,
- Klinik olarak stabil olan,
- YÇBT bulguları stabil olan,

- FVC' de %10 ve/veya DLCO'da %15 kadar artma veya azalma olmayan olgular.

Progrese grup için dahil edilme kriterleri:

- Evresi ilerleyen,
- Klinik şikayetlerinde artış olan,
- YÇBT bulgularında artış olan,
- FVC de %10'dan ve/veya DLCO da %15'ten fazla düşüş olan olgular.

3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS for Windows 29.0.1.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Betimleyici istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçek değişkenleri için ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir. Normallik testi olarak Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student's t testi kullanılmıştır. Aynı hastanın başlangıç ve üçüncü yıldaki değerlerinin karşılaştırılması için eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplardaki oranlar ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 pulmoner sarkoidoz hastasının 3 yıllık takip sonrası elde edilen verileri değerlendirilerek yapılan gruplamaya göre olguların %55'i (n:55) regresif grupta, %8'i (n:8) stabil grupta, %37'si (n:37) progresif grupta yer aldı.

Hastaların %74'üne (n:74) EBUS-TBİA, %10'una (n:10) MDX, %6'sına (n:6) periferik LAP biyopsi, %6'sına (n:6) FOB-TBİA, %4'üne (n:4) wedge rezeksiyon ile histopatolojik olarak nonkazeifiye granüloamatöz inflamasyon gösterilerek tanı konuldu. (Tablo 3.)

Tablo 3. Hastaların kullanılan tanı yöntemine göre dağılım oranları ve olgu sayısı

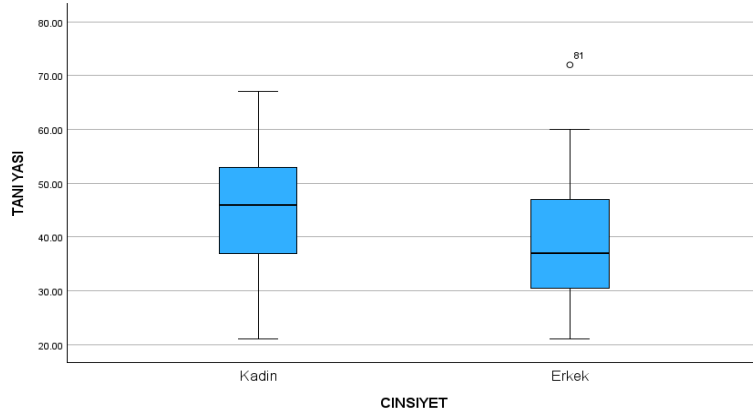
TANI YÖNTEMİ	%(n)	
EBUS-TBİA	74(74)	
MDX	10(10)	
PERİFERİK LAP BİYOPSİ	6(6)	
FOB-TBİA	6(6)	
WEDGE REZEKSİYON	4(4)	
TOTAL	100(100)	

n: Örnek sayısı, EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi, TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu, MDX: Mediastinoskopi, LAP: Lenfadenopati, FOB: Fiberoptik bronkoskopi

Hastaların %65'i (n:65) kadın, %35'i (n:35) erkek hastaydı. Ortalama tanı yaşı kadın hastalarda 45,14±11,3, erkek hastalarda 39,57±12,26 olarak saptanmıştır.(Şekil 3.)

Tüm hastalarda ortalama tanı yaşı 43,19±11,91'dir. Kadınlarda tanı yaşı erkeklerin tanı yaşından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.025). (Tablo 4.)

Hastaların %16'sının (n:16) tanı anındaki yaşı 30'un altındaydı, %52'sinde(n:52) 30-50 yaş arasındaydı ve %32'sinde (n:32) 50 yaş üzerindeydi. (Tablo 5.)



Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları

Tablo 4. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları

	Yaş Ort.	Ss.	p
Kadin	45.14	11.33	0.025
Erkek	39.57	12.26	
Total	43.19	11.91	

Ort.: Ortalama Ss.:Standart sapma

Tablo 5. Hastaların tanı yaşına göre dağılım oranları ve olgu sayısı

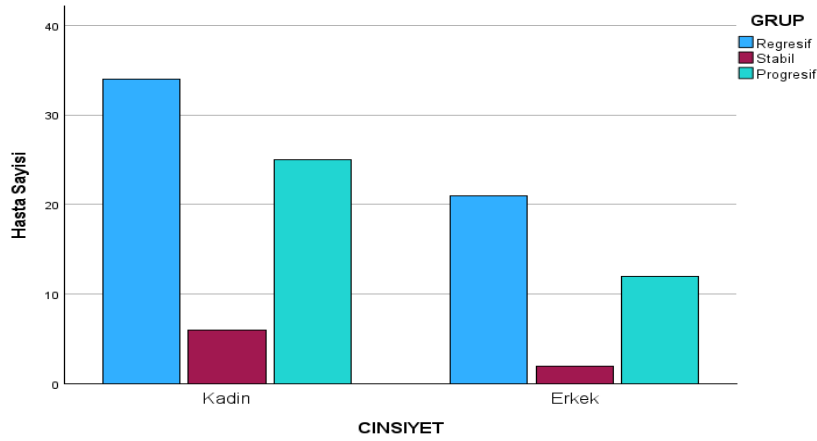
Yaş	%(n)
30>	16(16)
30-50	52(52)
>50	32(32)

n: Örnek sayısı

Kadın ve erkek hastaların cinsiyete göre gruplara dağılımına bakıldı. Regresif hastaların %61'i (n:34) kadın, %38,2'si (n:21) erkek, stabil grubun %75'i (n:6) kadın, %25'i erkek (n:2) ve progresif grubun %67,6'sı (n:25) kadın, %32,4'ü (n:12) erkek saptandı. Cinsiyetler arası gruplara dağılımda anlamlı farklılık izlenmedi. (Tablo 6.) (Şekil 4.)

Tablo 6. Cinsiyet ile hastalık seyri arasındaki ilişki

CINSİYET		Regresif		GRUP Stabil		Progresif		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
KADIN	Kadin	34	61.8%	6	75.0%	25	67.6%	65	65.0%
	Erkek	21	38.2%	2	25.0%	12	32.4%	35	35.0%
Total		55	100.0%	8	100.0%	37	100.0%	100	100.0%



Şekil 4. Cinsiyet ile hastalık seyri arasındaki ilişki

Hastaların %17'sinde (n:17) tanı anında klinik şikayeti yoktu, asemptomatikti. %52'sinde (n:52) öksürük , %45'inde (n:45) nefes darlığı, %23'ünde (n:23) göğüs ağrısı,%19'unda (n:19) ekstrapulmoner sistem semptomları mevcuttu. (Tablo 7.)

Semptomatik hastaların %91,5'inde (n:76) pulmoner semptomlar, %14,5'inde (n:12) pulmoner semptomlara eşlik eden ekstrapulmoner semptomlar ve %8,5'inde (n:7) izole ekstrapulmoner semptomlar mevcuttu.

Tablo 7. Tanı anındaki klinik semptomlar

	%(N)
Asemptomatik	17(17)
Öksürük	52(52)
Nefes darlığı	45(45)
Göğüs ağrısı	23(23)
Ekstrapulmoner sistem semptomları	19(19)

n: Örnek sayısı

Hastaların tanı anındaki akciğer radyogramı ve Siltzbach sınıflaması kullanılarak evreleme yapıldı. Evre 0 olgu yoktu. Olguların %51'i (n:51) evre 1, %46'sı (n:46) evre 2, %1'i (n:1) evre 3, %2'si(n:2) evre 4 olarak saptandı. (Tablo 8.)

Tablo 8. Olguların evreye göre dağılım oranı ve olgu sayıları

	%(N)
Evre 0	0(0)
Evre 1	51(51)
Evre 2	46(46)
Evre 3	1(1)
Evre 4	2(2)
Total	100(100)

n: Örnek sayısı

Tanı anındaki radyolojik evreye göre grup dağılımına bakıldığında evre 1 olan 51 hastanın %54,9'u (n:28) regresif grupta, %7,8'i (n:4) stabil grupta, %37,2'si (n:19) progresif grupta yer aldı. Evre 2 olan 46 hastanın %58,6'sı (n:27) regresif grupta, %8,6'sı (n:4) stabil grupta, %32,6'sı (n:15) progresif grupta yer aldı. Evre 3 olan 1 hasta (%100) ve evre 4 olan 2 hasta (%100) progresif grupta yer aldı. Tanı anındaki radyolojik evre ile hastalık klinik seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. (Tablo 9.)

Tablo 9. Tanı anındaki radyolojik evre ile hastalık seyri arasındaki ilişki

	GRUP							
	Regresif		Stabil		Progresif		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EVRE 1	28	54.9	4	7.8	19	37.2	51	100
EVRE 2	27	58.6	4	8.6	15	32.6	46	100
EVRE 3	0	0	0	0	1	100	1	100
EVRE 4	0	0	0	0	2	100	2	100

n: Örnek sayısı

Olguların %45'inde(n:45) spontan regresyon izlenmiştir. Evre 1 olguların %49'unda(n:25) ve evre 2 olguların %44'ünde(n:20) spontan regresyon izlenmiştir. (Tablo 10.)

Tablo 10. Tanı anındaki evreye göre spontan regresyon oranları

Spontan Regresyon	Evre 1 % (N)	Evre 2 % (N)	Evre 3 % (N)	Evre 4 % (N)
Var	49(25)	44(20)	0	0
Yok	51(26)	56(26)	100(1)	100(2)
Toplam	100(51)	100(46)	100(1)	100(2)

n: Örnek sayısı

Hastaların %11'inde (n:11) tanı anında ANA pozitif, %89'un da(n:89) ANA negatif olarak saptandı. Regresif grupta %90,9 (n:50) ANA negatif, %9,1 (n:5) ANA pozitif saptandı. Stabil grupta %75 (n:6) ANA negatif, %25 (n:2) ANA pozitif saptandı. Progresif grupta %89,2 (n:33) ANA negatif,%10,8 (n:4) ANA pozitif saptandı ANA pozitif hastalar ile ANA negatif hastalar arasında hastalık seyri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 11.)

Tablo 11. ANA düzeyi ile hastalık seyri arasındaki ilişki

		Regresif		GRUP Stabil		Progresif		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ANA	Negatif	50	90.9%	6	75.0%	33	89.2%	89	89.0%
	Pozitif	5	9.1%	2	25.0%	4	10.8%	11	11.0%
Total		55	100.0%	8	100.0%	37	100.0%	100	100.0%

n: Örnek sayısı

Hastaların tanı anındaki laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin cut off değerlere göre oranları ve olgu sayısına bakıldı. Olguların %1'inde (n:1) RBC sayısı düşük,%10'unda (n:10) ise yüksek saptanmıştır. Plt sayısı olguların %2'sinde (n:2) düşük,%1'inde (n:1) yüksektir. Eo# sayısı olguların %5'inde (n:5) yüksektir. Neu# sayısı olguların %1'inde (n:1) düşük, %19'unda (n:19) yüksektir. Lym# sayısı olguların %8'inde (n:8) düşük, %2'sinde (n:2) yüksektir. NLO değeri olguların %69'unda (n:69) 2'nin üstünde,%31'inde (n:31) 2'nin altında saptanmıştır. PLO değeri olguların %56'sında (n:56) 158'in üstünde, %44'ünde (n:44) 158'in altında saptanmıştır. MCV değeri olguların %16'sında (n:16) düşüktür. RDW değeri, olguların %1'inde (n:1) düşük, %4'ünde (n:4) yüksektir. Serum kalsiyum değeri, olguların %6'ında (n:6) düşük, %9'unda (n:9) yüksektir. 24 saatlik idrar kalsiyumu olguların %13'ünde (n:13) yüksektir. Kreatinin değeri, olguların %2'sinde (n:2)

düşük, %9’unda (n:9) yüksektir. Ürik asit değeri olguların %1’inde (n:1) düşük, %6’sında (n:6) yüksektir. CRP, olguların %65’inde (n:65) yüksektir. Sedimantasyon, olguların %41’inde (n:41) yüksektir. ACE, olguların %6’sında (n:6) düşük, %46’sında (n:46) normal aralıkta, %48’inde (n:48) ise yüksektir. FEV1% değeri olguların %38’inde (n:38) 80’in altındadır. FEV1/FVC% değeri olguların %29’unda(n:20) 70’in altındadır. FVC % değeri olguların %43’ünde (n:43) 80’in altındadır. DLCO% değeri olguların %46’sında (n:46) 80’in altındadır. PA çapı olguların %14’ünde (n:14) 30 mm üstündedir. PA/Ao çap oranı olguların %11’inde (n:11) 0,9’un üstündedir. (Tablo 12.)

Tablo 12. Hastaların tanı anındaki laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin cut off değerlere göre oranları ve olgu sayısı

	%(N)		%(N)
RBC(10e6/uL) 3,5> 3,5-5,5 >5,5	1(1) 89(89) 10(10)	LYM#(10e3/uL) 0,8> 0,8-4,0 >4,0	8(8) 90(90) 2(2)
PLT(10e3/uL) 150> 150-450 >450	2(2) 97(97) 1(1)	NLO 2> >2	31(31) 69(69)
EO#(10e3/uL) 0,02> 0,02-0,5 >0,5	0(0) 95(95) 5(5)	PLO 158> >158	44(44) 56(56)
NEU#(10e3/uL) 2> 2-7,0 >7,0	1(1) 80(80) 19(19)	RDW(fL) 11> 11-16 >16	1(1) 95(95) 4(4)
MCV(fL) 80> 80-100 >100	16(16) 84(84) 0(0)	SERUM KALSİYUM(mg/dL) 8,6> 8,6-10,6 >10,6	6(6) 85(85) 9(9)
İDRAR KALSİYUMU(24 saatlik) (mg/gün) 300> >300	87(87) 13(13)	FEV1(%) 80> >80	38(38) 62(62)
KREATİNİN(mg/dL) 0,6> 0,6-1,2 >1,2	2(2) 89(89) 9(9)	FEV1 /FVC(%) 70> >70	29(29) 71(71)

ÜRİK ASİT(mg/dL) 3,4> 3,4-7,0 >7,0	1(1) 86(86) 13(13)	FVC(%) 80> >80	43(43) 57(57)
CRP(mg/dL) 5> >5	35(35) 65(65)	DLCO(%) 80> >80	46(46) 54(54)
SEDİMENTASYON(mm/saat) 30> >30	59(59) 41(41)	PA ÇAPI(mm) 30> >30	86(86) 14(14)
ACE(U/L) 13,3> 13,3-63,9 >63,9	6(6) 46(46) 48(48)	PA/Ao ÇAP ORANI 0,9> >0,9	89(89) 11(11)

n: Örnek sayısı, RBC: Eritrosit, Plt: Platelet, Eo: Eozinofil, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama hücre hacmi, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, PA: Pulmoner arter, Ao: Aorta

Hastaların tanı anındaki yaş, laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin hastalık seyri ile ilişkisi incelendi. Gruplar arasında tanı anındaki ortalama değerler için farklılık var mı diye bakıldığında 3 parametre için anlamlı farklılık saptandı. NLO değeri regresif grupta, stabil gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.039). Ürik asit değeri regresif grupta, progresif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.040).PA/Ao çap oranı regresif grupta, progresif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p=0.027). (Tablo 13.)

Tablo 13. Yaş, laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin tanı anındaki değerlerinin hastalık seyri ile ilişkisi

	GRUP						Total		p
	Regresif		Stabil		Progresif		Ort	Ss.	
	Ort	Ss.	Ort	Ss.	Ort	Ss.			
YAŞ	42.91	11.44	49.13	13.71	42.32	12.17	43.19	11.91	
RBC	4.98	0.51	4.86	0.44	4.9	0.58	4.94	0.53	
PLT(10e3/uL)	278.6	64.57	251.8	63.1	275.9	80.44	275.5	70.42	
EO#(10e3/uL)	0.22	0.19	0.23	0.12	0.22	0.2	0.22	0.19	
NEU#(10e3/uL)	5.09	2.27	3.73	1.28	5.32	2.63	5.06	2.37	
LYM#(10e3/uL)	2.01	1.0	2.05	0.55	1.81	0.71	1.94	0.87	
NLO	2.78	1.25	1.83	0.59	3.1	1.75	2.82	1.45	0.039*
PLO	191.6	199.1	120.4	37.6	174.3	76.7	179.59	155.7	
RDW(fL)	13.65	1.17	13.26	0.81	13.72	1.47	13.65	1.26	
MCV(fL)	83.14	4.68	83.54	4.89	84.24	5.87	83.58	5.14	
ÜRİK ASIT(mg/dL)	5.47	1.17	5.13	0.77	4.98	1	5.26	1.1	0.040*
SERUM									
KALSİYUM(mg/dL)	9.94	1.11	10.01	1.33	9.58	0.88	9.81	1.05	
İDRAR KALSİYUMU(24 saatlik)(mg/gün)	189.2	98.29	246.0	128.9	202.7	83.31	198.77	95.95	
KREATİNİN(mg/dL)	0.93	0.99	0.78	0.1	0.74	0.18	0.85	0.75	
CRP(mg/dL)	9.89	9.77	11.08	11.5	11.76	15.31	10.68	12.15	
SEDİMENTASYON (mm/saat)	26.07	16.32	38	18.7	30.66	19.3	28.73	17.83	
ACE(U/L)	52.29	40.67	69.75	35.5	61.49	35.25	57.09	38.42	
FEV1 %	86.2	18.09	80.75	12.7	83.59	14.74	84.8	16.49	
FEV1/FVC %	84.07	10.3	83.75	5.55	83.73	10.19	83.92	9.89	
FVC %	88.4	15.62	84	10.0	86.08	15.28	87.19	15.07	
DLCO %	81.17	12.73	79.75	9.19	76.35	11.73	79.25	12.22	
PA ÇAPI(mm)	26.31	2.6	26.5	2.02	27.25	3.95	26.67	3.14	
PA/Ao ÇAP ORANI	0.79	0.09	0.81	0.06	0.84	0.12	0.81	0.1	0.027**

Ort. : Ortalama, Ss. : Standart sapma

p *: Regresif ve stabil grup arasındaki p değeri

p **: Regresif ve progresif grup arasındaki p değeri

RBC: Eritrosit, Plt: Platelet, Eo: Eozinofil, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama hücre hacmi, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, PA: Pulmoner arter, Ao: Aorta

Hastaların başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin ortalama değerleri regresif, stabil ve progresif gruplarda karşılaştırıldı.

Regresif grup için başlangıç ve 3. yıl değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında trombosit, ürik asit, serum kalsiyum, idrar kalsiyumu, sedimentasyon, FEV1%, FVC%, DLCO% parametrelerinde anlamlı farklılık izlendi. Trombosit, ürik asit, serum kalsiyum, idrar kalsiyumu ve sedimentasyon parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.037, p=0.025, p=0.004, p=0.013, p=0.020).FEV1% , FVC%, DLCO% parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.008, p=0.043, p=0.028). (Tablo 14.)

Tablo 14. Regresif grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması

	Başlangıç*	3. Yıl**	Fark %95 Güven Aralığı		P
			Alt Değer	Üst Değer	
	Ort.±Ss.	Ort.±Ss.			
RBC(10e6/uL)	4.98±0.51	13.92±67.31	-27.13	9.23	0.328
PLT(10e3/uL)	278.62±64.57	267.51±52.02	0.70	21.52	0.037
EO#(10e3/uL)	0.22±0.19	0.65±3.07	-1.26	0.41	0.315
NEU#(10e3/uL)	5.09±2.27	14.50±72.05	-28.75	9.92	0.333
LYM#(10e3/uL)	2.01±1.00	7.56±40.86	-16.58	5.47	0.317
NLO	2.78±1.25	2.91±2.29	-0.74	0.47	0.667
PLO	191.67±199.15	170.36±141.22	-42.34	84.96	0.505
RDW(fL)	13.65±1.17	16.15±16.65	-6.98	1.98	0.268
MCV(fL)	83.14±4.68	98.57±105.95	-43.99	13.13	0.284
ÜRİK ASİT(mg/dL)	5.47±1.17	5.06±1.07	0.05	0.77	0.025
SERUM KALSİYUM(mg/dL)	9.94±1.11	9.45±0.76	0.17	0.81	0.004
İDRAR KALSİYUMU(24 saatlik)(mg/gün)	189.21±98.29	162.10±66.10	6.06	48.16	0.013
KREATİNİN(mg/dL)	0.93±0.99	1.10±1.71	-0.50	0.17	0.321
CRP(mg/dL)	9.89±9.77	11.12±19.46	-6.67	4.21	0.652
SEDİMENTASYON	26.07±16.32	20.53±18.38	0.92	10.18	0.020

(mm/saat)					
ACE(U/L)	52.29±40.67	40.44±26.99	-0.52	24.23	0.060
FEV1 %	86.20±18.09	91.04±19.81	-8.34	-1.33	0.008
FEV1/FVC %	84.07±10.30	83.98±9.88	-2.06	2.24	0.933
FVC %	88.40±15.62	91.53±17.57	-6.15	-0.10	0.043
DLCO %	81.17±12.73	83.35±10.94	-4.12	-0.25	0.028
PA ÇAPI(mm)	26.31±2.60	26.42±2.31	-0.45	0.24	0.550
PA/Ao ÇAP ORANI	0.79±0.09	0.79±0.08	0.00	0.01	0.317

Ort. : Ortalama, Ss. : Standart sapma

*: Tanı anındaki ortalama değer

** : 3.yıldaki ortalama değer

RBC: Eritrosit, Plt: Platelet, Eo: Eozinofil, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama hücre hacmi, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, PA: Pulmoner arter, Ao: Aorta

Stabil grupta başlangıç ve 3. yıl değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında lenfosit, PLO ve DLCO% parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Lenfosit başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.034). PLO başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.010). DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.024). (Tablo 15.)

Tablo 15. Stabil grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT , PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması

	Başlangıç*	3. Yıl**	Fark %95 Güven Aralığı		P
	Ort.±Ss.	Ort.±Ss.	AltDeğer	Üst Değer	
RBC(10e6/uL)	4.86±0.44	4.68±0.73	-0.15	0.51	0.238
PLT(10e3/uL)	251.88±63.17	249.88±57.17	-20.50	24.50	0.839
EO#(10e3/uL)	0.23±0.12	0.20±0.12	0.00	0.06	0.074
NEU#(10e3/uL)	3.73±1.28	3.62±1.40	-1.18	1.39	0.849
LYM#(10e3/uL)	2.05±0.55	1.65±0.59	0.04	0.76	0.034
NLO	1.83±0.59	2.81±2.31	-2.70	0.73	0.215
PLO	120.41±37.61	172.93±71.26	-87.93	-17.10	0.010
RDW(fL)	13.26±0.81	13.85±0.63	-1.34	0.17	0.108
MCV(fL)	83.54±4.89	85.24±5.38	-3.47	0.07	0.057
	5.13±0.77	5.01±0.75	-0.34	0.56	0.571

ÜRİK ASİT(mg/dL)					
SERUM KALSİYUM(mg/dL)	10.01±1.33	9.59±0.73	-0.92	1.77	0.479
İDRAR KALSİYUMU(24 saatlik)(mg/gün)	246.06±128.98	198.50±84.02	-25.47	120.59	0.167
KREATİNİN(mg/dL)	0.78±0.10	1.72±2.55	-3.09	1.22	0.340
CRP(mg/dL)	11.08±11.55	33.58±41.91	-56.37	11.37	0.160
SEDİMENTASYON (mm/saat)	38.00±18.78	39.25±32.84	-17.62	15.12	0.862
ACE(U/L)	69.75±35.52	86.13±56.44	-67.42	34.67	0.473
FEV1 %	80.75±12.70	81.38±12.05	-5.68	4.43	0.778
FEV1/FVC %	83.75±5.55	79.75±6.92	-0.14	8.14	0.056
FVC %	84.00±10.07	83.63±9.55	-1.72	2.47	0.685
DLCO %	79.75±9.19	78.13±9.55	0.29	2.96	0.024
PA ÇAPI(mm)	26.50±2.02	27.53±1.30	-2.09	0.04	0.057
PA/Ao ÇAP ORANI	0.81±0.06	0.83±0.04	-0.06	0.01	0.164

Ort. : Ortalama, Ss. : Standart sapma

*: Tanı anındaki ortalama değer

** : 3.yıldaki ortalama değer

RBC: Eritrosit, Plt: Platelet, Eo: Eozinofil, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama hücre hacmi, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, PA: Pulmoner arter, Ao: Aorta

Progresif grup için başlangıç ve 3. yıl değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında idrar kalsiyumu, FEV1%, FVC %, DLCO% ve PA/Ao çap oranı parametreleri için anlamlı farklılık saptandı. İdrar kalsiyumu ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.005, p=<0.001). FEV1%, FVC%, DLCO% parametrelerinin başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.010, p=0.005, p=0.028). (Tablo 16.)

Tablo 16. Progresif grup için başlangıç ve 3. yıl laboratuvar, SFT, PA çapı ve PA/Ao çap oranı parametrelerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	3. Yıl	Fark %95 Güven Aralığı		P
	Ort.±Ss.	Ort.±Ss.	Alt Değer	Üst Değer	
RBC(10e6/uL)	4.90±0.58	4.78±0.63	-0.04	0.29	0.138
PLT(10e3/uL)	275.98±80.44	267.05±62.59	-10.96	28.81	0.369
EO#(10e3/uL)	0.22±0.20	0.20±0.11	-0.04	0.09	0.433
NEU#(10e3/uL)	5.32±2.63	5.28±2.68	-0.88	0.95	0.937
LYM#(10e3/uL)	1.81±0.71	1.69±0.55	-0.12	0.36	0.305
NLO	3.10±1.75	4.22±7.15	-3.53	1.28	0.349
PLO	174.43±76.70	182.76±94.35	-43.20	26.54	0.631
RDW(fL)	13.72±1.47	13.73±2.57	-0.84	0.83	0.987
MCV(fL)	84.24±5.87	84.93±5.94	-2.24	0.85	0.370
ÜRİK ASİT(mg/dL)	4.98±1.00	5.12±1.27	-0.52	0.25	0.479
SERUM KALSİYUM(mg/dL)	9.58±0.88	10.01±1.37	-0.89	0.04	0.069
İDRAR KALSİYUMU(24 saatlik)(mg/gün)	202.77±83.31	236.65±94.41	-56.96	-10.80	0.005
KREATİNİN(mg/dL)	0.74±0.18	0.77±0.20	-0.09	0.02	0.219
CRP(mg/dL)	11.76±15.31	13.08±22.18	-9.14	6.51	0.736
SEDİMENTASYON (mm/saat)	30.66±19.30	37.14±27.22	-14.78	1.84	0.123
ACE(U/L)	61.49±35.25	81.62±64.59	-40.97	0.70	0.058
FEV1 %	83.59±14.74	78.08±15.82	1.38	9.64	0.010
FEV1/FVC %	83.73±10.19	81.59±9.96	-1.23	5.50	0.206
FVC %	86.08±15.28	79.97±15.61	2.00	10.22	0.005

DLCO %	76.35±11.73	73.49±13.33	0.32	5.41	0.028
PA ÇAPI(mm)	27.25±3.95	28.67±6.15	-3.11	0.27	0.096
PA/Ao ÇAP ORANI	0.84±0.12	0.90±0.13	-0.08	-0.04	<0.001

Ort. : Ortalama, Ss. : Standart sapma

*: Tanı anındaki ortalama değer

** : 3.yıldaki ortalama değer

RBC: Eritrosit, Plt: Platelet, Eo: Eozinofil, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama hücre hacmi, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nökleer antikor, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, PA: Pulmoner arter, Ao: Aorta



Tanı anındaki radyolojik bulgulara bakıldığında tüm hastaların %99'unda (n:99) lenf bezi büyümesi (intrapulmoner ve ekstrapulmoner), %46'sında (n:46) mikronodüler infiltrasyon/ nodüler opasite, %13'ünde (n:13) buzlu cam opasite, %19'unda (n:19) septal kalınlaşma/subplevral interstisyel kalınlaşma/non septal çizgilenmeler/parankimal bant , %7'sinde (n:7) konsolidasyon, %2'sinde (n:2) traksiyon bronşektazisi/bal peteği/fibrozis ve %4'ünde (n:4) diğer parankimal patolojiler izlendi. (Tablo 17.)

Tablo 17. YÇBT bulguları ve oranları

	%(N)
Lenf Bezi Büyümesi	99(99)
Mikronodüler İnfiltrasyon/Nodüler Opasite	46(46)
Buzlu Cam Opasite	13(13)
Septal Kalınlaşma /Subplevral İnterstisyel Kalınlaşma /Non Septal Çizgilenmeler/ Parankimal Bant	19(19)
Konsolidasyon	7(7)
Traksiyon Bronşektazisi/Bal Peteği/Fibrozis	2(2)
Diğer bulgular	4(4)

n: Örnek sayısı

YÇBT bulgularının gruplara dağılımına bakıldığında lenf bezi tutulumu görülen 99 hastanın %55,5'i (n:55) regresif grupta, %8,08'i (n:8) stabil grupta, %36,3'ü (n:36) progresif grupta yer almaktadır. Mikronodüler infiltrasyon, nodüler opasite görülen 46 hastanın %58,6'sı (n:27) regresif grupta ,%8,69'u (n:4) stabil grupta,%32,6'sı(n:15) progresif grupta yer almaktadır. Buzlu cam opasite izlenen 13 hastanın %46'sı (n:6) regresif grupta,%15,3'ü (n:2) stabil grupta, %38,4'ü (n:5) progresif grupta yer almaktadır. Septal kalınlaşma, subplevral interstisyel kalınlaşma, non septal çizgilenmeler, parankimal bant görülen 19 hastanın %52,6'sı (n:10) regresif grupta, %21,05'i (n:4) stabil grupta, %26,3'ü (n:5) progresif grupta yer almaktadır. Konsolidasyon görülen 7 hastanın %57,1'i (n:4) regresif grupta, %42,8'i (n:3) progresif grupta yer almaktadır. Traksiyon bronşektazisi, bal peteği, fibrozis görülen 2 hastanın %100'ü (n:2) progresif grupta yer almaktadır.YÇBT bulgularının gruplara dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 18.)

Tablo 18. YÇBT bulguları ile hastalık seyri arasındaki ilişki

	Regresif Grup %(N)	Stabil Grup %(N)	Progresif Grup %(N)
Lenf Bezi Büyümesi	55.5(55).	8.08(8)	36.3(36)
Mikronodüler İnfiltrasyon/Nodüler Opasite	58.6(27)	8.69(4)	32.6(15)
Buzlu Cam Opasite	46(6)	15.3(2)	38.4(5)
Konsolidasyon	57.1(4)	0(0)	42.8(3)
Septal Kalınlaşma /Subplevral İnterstisyel Kalınlaşma /Non Septal Çizgilenmeler/ Parankimal Bant	52.6(10)	21.05(4)	26.3(5)
Traksiyon Bronşektazisi/Bal Peteği/Fibrozis	0(0)	0(0)	100(2)

n: Örnek sayısı

Tanı anında var olan veya 3 yıllık takipte gelişen ekstrapulmoner tutulum ve oranları değerlendirildi. Olguların%38'inde (n:38) en az bir ekstrapulmoner tutulum saptandı. İzole ekstrapulmoner tutulumu olan olgumuz yoktu.

Tüm hastalar baz alındığında, olguların %24'ünde (n:24) ekstrapulmoner lenf nodu tutulumu, %11'inde (n:11) cilt tutulumu, %11'inde (n:11) renal tutulum, %4'ünde (n:4) göz tutulumu, %3'ünde (n:3) Löfgren sendromu, %1'inde (n:1) Heartfort sendromu , %1'inde (n:1) karaciğer tutulumu izlendi. (Tablo 19.)

Tablo 19. Ekstrapulmoner tutulum ve oranları

	%(N)
Periferik Lenf Nodu Tutulumu	24(24)
Cilt Tutulumu	11(11)
Renal Tutulum	11(11)
Göz Tutulumu	4(4)
Löfgren Sendromu	3(3)
Heartfort Sendromu	1(1)
Karaciğer tutulumu	1(1)

n: Örnek sayısı

Ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda gruplara dağılım incelendi. Lenf nodu tutulumu olan 24 hastanın %45,8'i (n:11) regresif grupta, %5,2'si (n:3) stabil grupta,%45,6'sı (n:26) progresif grupta yer almaktadır. Cilt tutulumu olan 11 hastanın %45,4'ü (n:5) regresif grupta, %9,09'u (n:1) stabil grupta, %45,4'ü (n:5)

progresif grupta yer almaktadır. Renal tutulumu olan 11 hastanın %36,3'ü (n:4) regresif grupta, %18,18'i (n:2) stabil grupta, %45,4'ü (n:5) progresif grupta yer almaktadır. Göz tutulumu olan 4 hastanın %25'i (n:1) regresif grupta, %75'i (n:3) progresif grupta yer almaktadır. Löfgren sendromu görülen 3 hastanın %66,6'sı (n:2) regresif grupta, %33,3'ü (n:1) progresif grupta yer almaktadır. Karaciğer tutulumu olan 1 hastanın %100'ü (n:1) progresif grupta, Heartfort sendromu 1 hastanın %100'ü (n:1) progresif grupta yer almaktadır. Ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda gruplara göre dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 20.)

Tablo 20. Ekstrapulmoner tutulum ile hastalık seyri arasındaki ilişki

	Regresif Grup %(N)	Stabil Grup %(N)	Progresif Grup %(N)
Lenf Nodu Tutulumu	45.8(11)	16.6(4)	37.6(9)
Cilt Tutulumu	45.4(5)	9.09(1)	45.4(5)
Renal Tutulum	36.3(4)	18.18(2)	45.4(5)
Göz Tutulumu	25(1)	0(0)	75(3)
Löfgren Sendromu	66.6(2)	0(0)	33.3(1)
Karaciğer Tutulumu	0(0)	0(0)	100(1)
Heartfort Sendromu	0(0)	0(0)	100(1)

n: Örnek sayısı

Hastaların %25'i tedavi almış (n:25), %75'i tedavi almamıştır (n:75). (Tablo 21.)

Tablo 21. Tedavi olma durumu

	%(N)
Tedavi almamış	75(75)
Tedavi almış	25(25)

n: Örnek sayısı

Tedavi alma durumununun hastalık seyri ile ilişkisi incelendi. Tedavi almamış 75 hastanın %60'ı (n:45) regresif grupta, %8'i (n:6) stabil grupta, %32'si (n:24) progresif grupta yer almaktadır. Tedavi almış 25 hastanın %40'ı (n:10) regresif grupta, %8'i stabil grupta (n:2), %52'si (n:13) progresif grupta yer almaktadır. Tedavi alma durumu ile hastalık seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 22.)

Tablo 22. Tedavi ile hastalık seyri arasındaki ilişkisi

	Regresif Grup %(n)	Stabil Grup % (n)	Progresif Grup % (n)
Tedavi almamış	60(45)	8(6)	32(24)
Tedavi almış	40(10)	8(2)	52(13)

n: Örnek sayısı

5.TARTIŞMA

Sarkoidoz, kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize kronik granüloamatöz bir hastalıktır. Hastalığın prognozunu belirleyen bazı klinik, radyolojik ve laboratuvar faktörler tanımlanmıştır. Ancak halen kabul edilen güvenilir prognostik bir algoritma mevcut değildir.

Sarkoidoz tanılı hastaların %60-70'inde spontan remisyon görülürken %10-30'unda ise kronik ve progresif seyir izlenir (1). Çalışmamızda metod kısmında belirtilen kriterlere göre yapılan gruplamada olguların %55'i regresif grupta, %8'i (n:8) stabil grupta,%37'si(n:37) progresif grupta yer aldı. Tüm olguların %45'inde (n:45) spontan regresyon saptanmıştır, bu oran literatürden daha düşüktür. Olguların %37'sinin progresif seyir göstermesi literatürde belirtilen orandan daha yüksektir.

Pulmoner sarkoidozda histopatolojik tanı yöntemleri EBUS-TBİA, FOB ile EBB, TBB, TBİA mediastinoskopi, mediastinostomi ve torakotomi olarak sayılabilir (63,83,97,146). Baran ve ark.'nın yaptığı çalışmada %40, Duru ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %61 oranında en sık kullanılan tanı yöntemi TBB'dir. Yalnız ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise en sık kullanılan tanı yöntemi periferik lenf bezi biyopsisidir. Polat ve ark.'nın yaptığı çalışmada mediastinoskopi ve TBB, yine Aksoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada mediastinoskopi (%28.4) en sık kullanılan tanı yöntemidir (181-185). Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak %74 oranla EBUS-TBİA en sık kullanılan tanı yöntemidir. Bu farklılığın nedeni hastanemizde EBUS ünitesi olması ve EBUS yönteminin sık kullanılması olabilir.

Sarkoidozun görülme yaşının 20-30 yaş arası bir pik ve 50 yaş üzeri bir pik yaptığı izlenmiştir (19). Müsellim ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeni tanı almış sarkoidoz hastalarının yaş ortalaması 44 ± 13 olarak saptanmıştır (15). Çalışmamızda, bu çalışma ile uyumlu olarak tüm hastalarda ortalama tanı yaşı $43,19\pm 11,91$ 'dir.Yaş prognoz ilişkisine baktığımızda bazı kaynaklarda 40 yaş üstü tanı alma kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,187). Yine ülkemizde tanı yaşı daha genç olanlarda prognozun daha iyi seyirli olduğu yönünde çalışma mevcuttur (188). Çalışmamızda bu

çalışmalardan farklı olarak yaş ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sarkoidoz iki cinsiyette de görülür, cinsiyetler arası dağılım ülkelere göre farklılık teşkil etmekle beraber dünya genelinde kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (17). Amerika'da yapılmış bir çalışmada sarkoidozda kadın cinsiyet insidansı daha fazla saptanmıştır (186). İngiltere'de yapılmış bir çalışmada K/E oranı 1,1'dir (23). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda dünya geneli ile uyumlu olarak kadın cinsiyette sarkoidoz görülme oranı daha yüksek saptanmıştır (18,183). Müsellim ve ark.'nın ülkemizde 293 yeni tanı almış sarkoidoz hastası ile yaptığı çalışmada kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görüldüğü saptanmıştır (15). Çalışmamızda hastaların %65'i (n:65)kadın, %35'i (n:35) erkekti ve K/E oranı 1,8'di.Dünya genelinde ve Türkiye'de yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak kadın hasta insidansı daha fazla saptandı.

Müsellim ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kadınlarda yaş ortalaması 48 ± 13 ve erkeklerde yaş ortalaması 38 ± 12 'dir. Kadınlarda tanı yaşı erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (15). Byg ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınlarda ortalama yaş 45, erkeklerde 38 olarak saptanmıştır(219). Chevalet ve ark.'nın yaptığı çalışmada da kadınlarda tanı yaşı erkeklerden yüksek saptanmıştır (220). Çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu olarak ortalama tanı yaşı kadın hastalarda $45,14\pm 11,3$, erkek hastalarda ise $39,57\pm 12,26$ olarak saptanmıştır ve kadınlarda tanı yaşı erkeklerin tanı yaşından anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.025$).

Cinsiyet ve prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlı yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Uygun ve ark.'nın çalışmasında kadın cinsiyette prognoz daha iyi seyirli olduğu saptanmıştır (188). Mana ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin, kronikleşmeyi kolaylaştırıcı bir faktör olduğu saptanmıştır (222). Yapılmış başka bir çalışmada ise cinsiyetin prognoza etkisi saptanmamıştır (221). Çalışmamızda cinsiyet ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Pulmoner sarkoidozlu hastaların ortalama %50'si asemptomatik olabilir (38,52). Çalışmamızda asemptomatik hasta sayısı %17 olarak bulundu. Bu oran literatürde

belirtilenden daha azdır. Bunun nedeni hastanemizin bir referans hastane olması ve semptomatik vakaların hastanemize yönlendirilmesi olabilir.

Pulmoner sarkoidozlu hastalarda en sık görülen pulmoner semptomlar kuru öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır (1). Müsellim ve ark.'nın çalışmasında en sık semptomlar %53,2 oranında öksürük, %40,3 oranında dispne ve %22,5 oranında göğüs ağrısı olarak izlenmiştir (15). Aykan ve ark.'nın çalışmasında ise en sık semptom dispne (%69) ve öksürük (%57) olarak saptanmıştır (189). Başka bir kaynakta öksürüğün %30, nefes darlığının %28, göğüs ağrısının ise %25 oranlarında görülebileceği belirtilmiştir (107). Çalışmamızda hastaların %52'sinde öksürük, %45'inde nefes darlığı, %23'ünde göğüs ağrısı vardı. Çalışmamızda olgularda mevcut pulmoner semptom ve sıklıkları, literatürün çoğunluğu ile uyumlu bulunmuştur.

ACCESS çalışmasında semptomatik hastaların %95'inde toraksla ilgili semptomlar, %50'sinde eşlik eden ekstratorasik semptomlar ve %2'sinde izole ekstratorasik semptomlar saptanmış (104). Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak semptomatik hastalarda en sık pulmoner semptomlar (%91,5) görülmüştür. Eşlik eden ekstrapulmoner semptom (%14,5) ACCESS çalışmasına göre daha az sıklıkta, izole ekstrapulmoner semptom (%8,5) ise daha sık görülmüştür.

Pulmoner sarkoidozda evre 0 %5-15, evre 1 %15-65, evre 2 %40, evre 3 %15, evre 4 %5 sıklıkta görülür (48,123,127). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık evre 1 (%51) ve evre 2 (%46) olgular görüldü. Literatürden farklı olarak evre 3-4 sıklığı daha azdı ve evre 0 olgu yoktu. Evre 0 olguların olmaması, bu hastaların 3 yıllık takibi bulunamadığı için çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle olabilir.

Spontan remisyon oranları evre 1 de %55-90, evre 2'de %40-70, evre 3'te %10-20 sıklıkta görülmekte, evre 4'te ise spontan remisyon görülmemektedir (37). Çalışmamızda literatürden daha düşük olmak üzere evre 1 olguların %49'unda spontan regresyon izlendi. Literatür ile uyumlu olarak evre 2 olguların %44'ünde spontan regresyon izlendi. Evre 4 olgularda spontan regresyon izlenmedi.

Sarkoidoz hastalarında romatolojik belirteçler pozitif saptanabilir. Özellikle ANA ve RF pozitiflikleri bildirilmiştir (107). Kobak ve ark.'nın 42 sarkoidoz hastası ile yaptığı

bir çalışmada hastaların %28'inde ANA testi pozitif, %16'sında RF testi pozitif bulunmuş, Cattelan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ANA pozitifliği %11 oranında saptanmıştır (190,191). Çalışmamızda tanı anında olguların %11'inde ANA pozitif, %89'unda ANA negatif olarak saptandı. Bu oranlar Kobak ve ark.'nın bulduğu orandan daha düşük, Cattelan ve ark. nin bulduğu oranla ise aynıdır. Cattelan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ANA pozitifliğinin, sarkoidoz hastalığının lokasyonu, süresi, SFT sonuçları, PET/CT verileri ile ilişkisi saptanmamıştır (191). Çalışmamızda ANA pozitifliği ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anemi sarkoidozda nadir görülen bir bulgudur, genellikle kronik hastalık anemisi nedeniyledir (192).Eritrosit düşüklüğü aneminin bir göstergesidir. Çalışmamızda olguların %1'inde eritrosit sayısı düşük, %10'unda ise yüksek saptandı. Eritrosit sayısı ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sarkoidozlu olgularda trombositopeni nadiren görülmektedir (37,101). Çalışmamızda bu kaynaklarla uyumlu olarak trombositopeni düşük bir oranda (%2) izlenmiştir. Sarkoidoz ile ilgili yapılmış bir çalışmada trombosit sayısı ile sarkoidoz radyolojik evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Çalışmamızda regresif grupta trombosit başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.037). Yüksek trombosit başlangıç değerinin iyi prognozla ilişkili olabileceği düşünülmekle beraber trombosit değeri açısından regresif ve progresif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu nedenle trombosit düzeyi ile prognoz arasında net bir ilişki tespit edilememiştir.

Sarkoidoz hastalarında tam kan sayımında nötrofil beklenen bir bulgu değildir. Sarkoidoz ile ilgili yapılmış bir çalışmada nötrofil sayısı sarkoidozlu hastalarda normal aralıkta saptanmış ve nötrofil sayısı ile sarkoidoz radyolojik evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Çalışmamızda olguların %19'unda nötrofil saptandı. Nötrofil sayısı ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Eozinofili sarkoidozlu olgularda yaklaşık %25 oranında görülür (146). Çalışmamızda daha düşük oranda (%5) eozinofili saptandı. Rana ve ark.'nın yaptığı çalışmada eozinofil sayısı ile sarkoidoz radyolojik evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Çalışmamızda da eozinofil sayısı ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Lenfopeni sarkoidozda en sık görülen hematolojik bulgudur (194). Yine Bilir ve ark.'nın 100 hasta ile yaptığı çalışmada lenfopeni %46 oranında saptanmıştır ve en sık saptanan hematolojik bulgudur (195). Çalışmamızda lenfopeni %8 oranında izlenmiş olup bu oran çalışmalarda saptanandan daha düşüktür. Ayrıca çalışmamızda en sık izlenen hematolojik bulgu nötrofilidir. Sarkoidoz ile ilgili yapılmış bir çalışmada lenfosit sayısı ile sarkoidoz radyolojik evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Çalışmamızda da lenfosit sayısı ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NLO ve PLO ile ilgili sarkoidoz ve birçok hastalığın tanısında ve prognozunda kullanılmasına dair yapılan çalışmalar olmasına rağmen her iki parametre içinde kesin bir aralık henüz tanımlanmamıştır. NLO subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak görülmektedir (111). PLO özellikle kardiyak hastalarda enflamasyonu gösteren bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (117). Sarkoidoz ve NLO ile ilgili yapılmış bir çalışmada sarkoidozlu hastaların %73'ünde NLO 2'nin üzerinde bulunmuştur (115). Dirican ve ark.'nın yaptığı çalışmada NLO için kesim değeri 2 alınmıştır ve sarkoidozlu hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek NLO değeri saptanmıştır (196). Yine başka bir çalışmada NLO için kesim değeri 2,4 alınmış ve kontrol gruba göre sarkoidoz hastalarında NLO anlamlı yüksek bulunmuştur (121). Özdemir ve ark.'nın çalışmasında sarkoidozlu hastalarda hem NLO hem de PLO, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (197). Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından NLO için bir kesim değeri bulunamamıştır, yukarıda bahsedilen çalışmalar baz alınarak olgularda NLO değeri için kesim değeri 2 kabul edilmiştir. Olgularımızın %69'unda NLO 2'nin üzerinde ve tüm olgularda ortalama NLO değeri $2,82 \pm 1,45$ olarak saptandı ve bu sonuçlar baz alınmış çalışmalar ile uyumludur.

Öcal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada NLO değerinin radyolojik olarak evresi ileri ve parankimal tutulumu yaygın olan hastalarda daha yüksek olduğu bu nedenle

pulmoner sarkoidozda prognostik belirteç olarak kullanılabilceği önerilmiştir (116). Yalnız ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sarkoidoz hastalarında NLO değeri evre 2-3-4 'te evre 1'e oranla daha yüksek saptanmıştır (121). Dirican ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek NLO değeri ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (196). Korkmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise yüksek NLO değerinin sarkoidoz ve akciğer parankim tutulumunu göstermesi açısından anlamlı olduğu ancak prognoz ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmıştır (122). Çalışmamızda regresif grupta NLO değeri stabil gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.039$). Regresif ve stabil grup ile progresif grup arasında ise anlamlı bir fark izlenmedi. Çalışmamızda Korkmaz ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak NLO değeri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yalnız ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada PLO için kesim değeri olarak 158'i bulmuşlardır ve kontrol grubuna göre sarkoidozlu hastalarda PLO değerini anlamlı yüksek saptamışlardır (121). Yine başka bir çalışmada PLO değeri için kesim değeri 138,54 kabul edilmiştir ve yüksek PLO değerinin sarkoidozla ilişkili olduğu saptanmıştır (122). Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için PLO kesim değeri olarak Yalnız ve ark.'nın baz aldığı kesim değeri alındı.158 kesim değeri kabul edildiğinde, PLO değeri olgularımızın %56'sında 158'in üstünde saptanmıştır. Tüm olgularımızda ortalama PLO değeri 179 ± 155 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ile çalışmamızda sarkoidozlu hastalarda yüksek PLO değeri birlikteliği olduğu saptandı ve bu sonuç Yalnız ve Korkmaz'ın yaptığı çalışmalar ile uyumludur.

Korkmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek PLO değerinin sarkoidoz ve akciğer parankim tutulumunu göstermesi açısından anlamlı olduğu ancak prognoz ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmıştır (122). Çalışmamızda stabil grupta PLO başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı ($p=0.010$). Regresif ve progresif gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. Korkmaz ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak PLO değeri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Korkmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MCV değeri sarkoidozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır (122). Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak olguların %16'sında MCV düşüklüğü tespit edildi. MCV değeri ile prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Özsu ve

ark.'nın RDW ve sarkoidoz prognozu ile ilgili yaptığı çalışmada progresyon gösteren hastalarda RDW değerinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Kemal ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise RDW değeri sarkoidozlu hastalarda daha yüksek olmakla beraber hastalıkta ilerleme gösteren olgular ile ilerleme olmayan olgular arasında anlamlı bir fark saptanmamışlardır (198,199). Çalışmamızda RDW değeri olguların yalnızca %4'ünde yüksek saptanmış olup bu noktada yukarıdaki çalışmalar ile uyumsuzdur. RDW değeri ile sarkoidoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

2020 ATS sarkoidoz rehberinde sarkoidozlu hastalarda hiperkalsemi görülme sıklığı %6 olarak belirtilmiştir (200). Çalışmamızda ATS rehberi ile uyumlu olarak olgularımızın %9'unda hiperkalsemi izlenmiştir. Hiperkalsemi sarkoidozda aktivite belirteci ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,2). Çalışmamızda regresif grupta serum kalsiyum başlangıç değeri, 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı ($p=0.004$). Takipte serum kalsiyum düzeyinde düşüş iyi prognoz belirteci olarak değerlendirilebilir.

Sarkoidozlu hastalarda hiperkalsiüri prevalansı %40-62 olarak bildirilmektedir (91). Bir çalışmada ise sarkoidozlu hastaların %22,7'sinde hiperkalsiüri izlenmiştir (201). Çalışmamızda literatürden daha az olarak olguların %13'ünde hiperkalsiüri saptandı. Yapılmış bir çalışmada ACE ve yüksek 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri, kötü klinik prognozla ilişkili olarak saptanmıştır (202). Çalışmamızda regresif grupta idrar kalsiyumu başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı ($p=0.013$). Progresif grupta ise idrar kalsiyumu başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı ($p=0.005$). Takipte idrar kalsiyum düzeyinde düşüş iyi prognozla ve artış ise kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Sarkoidozlu hastalarda ürik asit düzeyi ile ilgili yapılmış bir çalışmada %9 hastada ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur (203). Başka bir çalışmada ise sarkoidozlu hastalarda anlamlı ürik asit yüksekliği saptanmamıştır (204). Çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu olarak olguların yalnızca %6'sında ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklar değerlendirildiğinde başlangıçtaki ortalama ürik asit değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti

(p=0.040).Yine regresif grupta ürik asit başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.025). Bu bulgulara göre tanı anında yüksek ürik asit düzeyi ve takiplerde azalma eğilimi göstermesi iyi prognoz ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Literatürde sarkoidozda renal tutulumun takibi açısından rutin kreatin takibi önerilmektedir. Yapılmış bir çalışmada serum kreatinin düzeyi ile pulmoner sarkoidoz evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Çalışmamızda kreatinin değeri, olguların %2'sinde düşük, %9'unda yüksektir. Çalışmamızda kreatinin değeri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Özsu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda CRP değeri için regresif, stabil, progresif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine yapılmış başka çalışmalarda da benzer şekilde CRP düzeyi ile hastaların klinik seyiri ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (121,193,198,202). Çalışmamızda CRP düzeyi olguların %65'inde yüksek saptanmıştır. Yukardaki çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda CRP düzeyi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde sedimantasyon sarkoidozlu hastalarda sıklıkla yüksektir ancak hastalık aktivitesini göstermede yararlı değildir (146). Yapılmış bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda sedim düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (121). Dirican ve ark.'nın yaptığı çalışmada sedim düzeyi sarkoidozlu hastalarda daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak hastalık şiddetini belirtmede sedim düzeyi CRP'ye göre daha anlamlı bulunmuştur (196). Çalışmamızda sedimantasyon olguların %41'inde yüksektir. Regresif grupta sedimantasyon başlangıç ortalama değeri, 3.yıl ortalama değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.020).Takipte sedim düzeyinde düşüş iyi prognoz ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Literatürde yükselmiş ACE düzeyinin sarkoidoz tanısını desteklediği ve hastalık aktivitesini yansıttığı ancak prognozla her zaman korele olmadığı kabul edilmektedir. Serum ACE düzeyi sarkoidozlu hastalarda %75 oranında yükselir (203). Çalışmamızda ACE düzeyi olguların %48'inde yüksek saptandı ve bu oran literatürden belirtilenden daha düşüktür. Yapılmış bazı çalışmalarda yüksek ACE

düzelelerine sahip hastalarda hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğu saptanmıştır (205-207). Başka bir araştırmada ACE düzeyi ile sarkoidoz prognozu arasında bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (208). Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak ACE düzeyi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Pulmoner sarkoidozda SFT normal olabilmekle beraber, parankim tutulumu olan hastaların %50-70'inde SFT'de bozukluk vardır (209). Genellikle restriktif bozukluk görülür , DLCO ve vital kapasite azalır (146). Solunum fonksiyon testleri kötü olan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır (143). Dirican ve ark.'nın yaptığı çalışmada SFT parametreleri ile sarkoidoz evreleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Özsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada FEV1 düzeyi prognozla ilişkisiz bulunmuş, FVC düzeyi ise progresif grupta stabil gruba göre anlamlı düşük izlenmiştir. İçten ve ark.'nın yaptığı çalışmada evre ilerledikçe FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinde düşüş görülmüştür (196,198,210). Kemal ve ark.'nın yaptığı çalışmada DLCO% değerinin PET/BT de parankim tutulumu olanlarda daha düşük olduğu ve bu nedenle sarkoidozda ilerlemeyi göstermek için kullanılabilceği önerilmiştir (199). Çalışmamızda olguların %46'sında DLCO% değeri, %43'ünde FVC% değeri, %38'inde FEV1% değeri ve %29'unda FEV1/FVC% değeri düşük saptandı. Literatür ile uyumlu olarak DLCO daha sık oranda düşük bulundu. Regresif grupta FEV1% , FVC% ve DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerlerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.008, p=0.043, p=0.028). Yine stabil grupta DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.024). Progresif grupta FEV1% ,FVC% ve DLCO%başlangıç değerleri 3.yıl değerlerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.010, p=0.005, p=0.028). Çalışmamızda takipte FEV1%,FVC%DLCO% değerlerinde iyileşme iyi prognoz ile ilişkili, bu değerlerde düşüş ise kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Toraks BT'de APA bifurkasyonu seviyesinde ölçülen PA çapının artması (30 mm ve üstü) ve PA çapının, çıkan aorta çapına oranının (PA/Ao çap oranı) 0,9'dan büyük olması pulmoner hipertansiyon açısından uyarıcı kabul edilmektedir (58). PH ise sarkoidozda mortalite nedenlerinden biridir ve kötü prognozla ilişkili kabul edilmektedir (55,56,211). Çalışmamızda olguların %14'ünde PA çapı 30 mm üstündedir. PA/Ao çap oranı olguların %11'inde 0,9'un üstünde bulunmuştur.

PA/Ao çap oranının tanı anındaki ortalama değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0.027$). Progresif grupta PA/Ao çap oranı başlangıç değeri, 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda takipte PA/Ao çap oranında artış kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Sarkoidozda YÇBT’de en sık izlenen patoloji mediastinal lenfadenomegalidir. Görülebilen parankimal lezyonlar mikronodül, nodül, konsolidasyon, buzlu cam görünümü, birleşen nodüller sonucu oluşan konglomere kitleler, septal kalınlaşma, subplevral interstisyel kalınlaşma, non septal çizgilenmeler, parankimal bant, bronşiyal distorsiyon, traksiyon bronşektazisi, bal peteği ve fibrozistir (212). Lopes ve ark.’nın yaptığı çalışmada en sık saptanan YÇBT bulguları mediastinal lenf nodu büyümesi (%72) ve mikronodüler infiltrasyonlar ve/veya nodüler opasitelerdir (%59) (213). Çalışmamızda literatür ve bu çalışma ile uyumlu olarak YÇBT’de en sık lenf bezinde büyüme (%99) ve mikronodüler infiltrasyon/nodüler opasite (%46) izlendi .

Sarkoidozda progresif pulmoner hastalık kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir (1). Fibrozis, parankimal bantlar, traksiyon bronşektazileri, bronkovasküler distorsiyon, hava kistleri, hacim kaybı ya da bal peteği görünümü evre 4 hastalıkta görülen YÇBT bulgularıdır (212). Evre 3-4 hastalık kötü prognoz belirteci kabul edilmektedir. WASOG çalışmasında YÇBT’de ilerleyici opasiteler ve buzlu cam opasite hastalık aktivite belirteci sayılmaktadır (2). Çalışmamızda YÇBT bulguları ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum evre 3-4 hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Sarkoidozda en sık akciğer tutulumu (%90) izlenmektedir. Eşlik eden ekstrapulmoner tutulum %50 oranında görülür. İzole ekstrapulmoner tutulum ise %2 oranında rastlanır (214). Ekstrapulmoner tutulum oranı ACCESS çalışmasında ise %36’dır (104). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %38 (n:38) hastada en az bir ekstrapulmoner tutulum izlendi. Sarkoidozda akciğerden sonra en sık tutulan 2. organ %20-40 sıklıkla deridir (9,215). Periferik lenf nodu tutulumu %20 hastada izlenir (66). Renal tutulum sarkoidozda klinik olarak önem taşır ancak klinik olarak anlamlı renal tutulum nadir görülür (216). Aksoy ve ark.’nın yaptığı çalışmada en sık

ekstrapulmoner tutulum (%54) cilt tutulumudur (185). Çalışmamızda literatür ve çalışmalardan farklı olarak en sık ekstrapulmoner tutulum %24 oranla periferal lenf nodu tutulumudur. 2. sıklıkta cilt tutulumu (%11) ve renal tutulum (%11) izlenmiştir. Merkezi sinir sistemi tutulumu, kardiyak tutulum, lupus pernio, splenomegali, nefrokalsinozis, kronik üveit, nazal mukoza tutulumu ve kistik kemik lezyonları ile seyreden kemik tutulumu sarkoidozda kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,2). Çalışmamızda ekstrapulmoner tutulum ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Pulmoner sarkoidozda tedavi kararı verilirken semptom ve semptomların ilerleme durumu değerlendirilir. Semptomu olmayan ve evre 1 olup tedavi gerektiren ekstrapulmoner tutulumu olmayan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Sarkoidozlu olguların $\frac{2}{3}$ 'ünde spontan remisyon izlenir ve tedavi ihtiyacı olmaz (153). Pulmoner sarkoidozda tedavi orta-şiddetli veya progresif gidiş gösteren evre 2-3 olgularda veya tedavi gerektiren ekstrapulmoner tutulum varlığında önerilmektedir (153,154). Zheng ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkoidozlu hastaların %47,2'sinde tedavi ihtiyacı olmuş (217). Çalışmamızda olguların %25'i tedavi almış olup, tedavi alan olguların %68'i evre 2, %20'si evre 1 olarak saptanmıştır. Tedavi alan olgularımızın tamamı kortikosteroid tedavisi almış. Çalışmamızdaki tedavi oranı literatür ile uyumlu olup Zheng ve ark.'nın çalışmasındaki orandan daha düşüktür.

Paramothayan ve ark.'ı kortikosteroid tedavisinin uzun dönemde sarkoidoz hastalık progresyonunu etkilemediğini belirtmiştir (218). Çalışmamızda tedavi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

6.SONUÇ

1. 3 yıllık takipleri mevcut olan 100 sarkoidoz hastası çalışmaya alındı. Tanı anındaki ve 3 yıllık takipteki veriler değerlendirilerek hastalar klinik seyir açısından sınıflandırıldı. Hastaların %55'i regresif grupta , %8'i stabil grupta, %37'si progresif grupta yer aldı.
2. EBUS-TBİA %74 oranla en sık kullanılan tanı yöntemiydi.
3. Çalışmamızda kadın cinsiyet prevalansı erkek cinsiyetten yüksekti ve K/E oranı 1,8'di.
4. Hastalarda ortalama tanı yaşı $43,19 \pm 11,91$ idi. Kadın hastalarda ortalama tanı yaşı $45,14 \pm 11,3$, erkek hastalarda ise $39,57 \pm 12,26$ olarak saptandı ve kadınlarda tanı yaşı erkeklerin tanı yaşından anlamlı yüksek bulundu (p:0.025).
5. Evre 1(%51) ve evre 2 (%46) tanı anında en sık saptanan evrelerdi.
6. Hastaların %52'sinde öksürük, %45'inde nefes darlığı ve %23'ünde göğüs ağrısı semptomu vardı.
7. YÇBT'de en sık bulgu olarak %99 oranında lenf bezinde büyüme ve %46 oranında mikronodüler infiltrasyon/nodüler opasite izlendi.
8. Ekstrapulmoner tutulum olarak en sık periferik lenf nodu tutulumu(%24), 2. sıklıkta cilt tutulumu (%11) ve renal tutulum (%11) izlendi.
9. Hastaların %25'i tedavi almıştır, tedavi tüm hastalarda kortikosteroid tedavisi ile yapılmıştır.
10. NLO, hastaların %69'unda 2'nin üzerinde ve ortalama 2.82 ± 1.45 olarak saptandı.
11. PLO, hastaların %56'sında 158'in üzerinde ve ortalama 179 ± 155 olarak saptandı.
12. Regresif grupta trombosit başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.037) .Takipte trombosit değerinde düşüş iyi prognozla ilişkili bulundu.

13. Regresif grupta serum kalsiyum başlangıç değeri, 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.004) .Takipte serum kalsiyum değerinde düşüş iyi prognozla ilişkili bulundu.

14. Regresif grupta idrar kalsiyumu başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.013). Progresif grupta ise idrar kalsiyumu başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.005).Takipte idrar kalsiyum değerinde düşüş iyi prognozla, artış kötü prognozla ilişkili bulundu.

15. Gruplar arasındaki farklar değerlendirildiğinde başlangıçtaki ortalama ürik asit değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0.040). Yine regresif grupta ürik asit başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.025). Başlangıç yüksek ürik asit değeri ve takipte düşme eğiliminde olması iyi prognozla ilişkili bulundu.

16. Regresif grupta sedimantasyon başlangıç ortalama değeri, 3.yıl ortalama değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.020).Takipte sedim değerinde düşüş iyi prognozla ilişkili bulundu.

17. Çalışmamızda olguların %46'sında DLCO%, %43'ünde FVC %, %38'inde FEV1% ve %29'unda FEV1/FVC% düşük saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak DLCO daha sık oranda düşük saptanmıştır. Regresif grupta FEV1% ,FVC% ve DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerlerinden anlamlı düşük saptandı (p=0.008, p=0.043, p=0.028).Yine stabil grupta DLCO% başlangıç değeri 3.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı (p=0.024). Progresif grupta FEV1% ,FVC% ve DLCO%başlangıç değeri 3.yıl değerlerinden anlamlı yüksek saptandı(p=0.010, p=0.005, p=0.028). FEV1%, FVC%, DLCO% değerlerinde iyileşme iyi prognozla, bu değerlerde düşüş ise kötü prognoz ile ilişkili bulundu.

18. PA/Ao çap oranının tanı anındaki ortalama değeri regresif grupta, progresif gruba göre anlamlı düzeyde düşüktür (p=0.027). Progresif grupta PA/Ao çap oranı başlangıç değeri, 3.yıl değerinden anlamlı düşük saptandı (p= <0.001).Yüksek PA/Ao çap oranı kötü prognoz ile ilişkili bulundu.

19. Yaş, cinsiyet, evre, klinik semptom,YÇBT bulguları, ekstrapulmoner tutulum, tedavi alma durumu, ANA, ACE, RBC, RDW, MCV, Eo#, Lym#, Neu#, kreatinin ve

CRP parametreleri ile sarkoidoz prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sarkoidoz genel olarak iyi seyirli bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, %1-5 vakada ölüm görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın seyrini öngörece ve tedavi gereksinimini tespit etmemizi sağlayacak verilerin bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu aynı zamanda erken tedavi kararı ile mortalite ve morbidite oranlarının da azalmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda 3 yıllık takipte trombosit, serum kalsiyum, idrar kalsiyum, ürik asit, sedimantasyon değerlerinde düşüş iyi prognozla ve PA/Ao çap oranında artış, FEV1%, FVC%, DLCO% düzeylerinde düşüş ise kötü prognoz ile ilişkili saptandı. Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktör retrospektif yapılmasıdır. Ayrıca tek merkezli olması ve biyolojik belirteçlere bakılamaması da diğer kısıtlayıcı faktörler arasındadır. Sarkoidoz prognozunu öngörece parametrelerin saptanması ve doğru tedavi kararlarının alınması için geniş serilerle yapılacak çok merkezli prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Costabel U, Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*, 2001;32:56s-68s.
2. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999;160(2):736-755. doi:10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
3. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med* 2021; 385(11): 1018-32.
4. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(5):573-81.
5. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci*. 2008;335(1):26-33. doi:10.1097/MAJ.0b013e31815d8276
6. P. Ungprasert, J. H. Ryu, ve E. L. Matteson, “Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis”, *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*, c. 3, sayı 3, ss. 358–375, Eyl. 2019, doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006.
7. Abakay Ö. Sarkoidoz tanı ve tedavisinde yenilikler Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 379-386,
8. Zissel G, Muller J. Sarcoidosis: Historical perspective and immunopathogenesis. *Respir Med* 1998; 92: 126-40
9. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *American family physician*. 2016;93(10).
10. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153-65.
11. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1081. doi: 10.3390/jcm9041081. PMID: 32290254; PMCID: PMC7230978.
12. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *Norsk Mag Laegevid* 1899;14:1321–1345.

- 13.** James, D. G, "Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis." *Clinical Chest Medicine*, 18(4), 663-679, 1997.
- 14.** Grutters JC, Drent M, van den Bosch JMM. Sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2009;46:126-54
- 15.** Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103(6):907-912.
- 16.** Doğanay A, Kumbasar OO. Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz.1.baskı.Ankara Türk: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999:5-134
- 17.** Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:177—82.
- 18.** Tugal-Tutkun I, Aydın-Akova Y, Güney-Tefekli E, Aynaci-Kahraman B. Referral patterns, demographic and clinical features, and visual prognosis of Turkish patients with sarcoid uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15:337-43.
- 19.** Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383(9923):1155-67.
- 20.** Keller AZ., Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis,*American Journal of Epidemiology*, Volume 94, Issue 3, September 1971, Pages 222–230, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121316>
- 21.** Gideon N. M., Mannino D. M. , Sarcoidosis mortality in the United States, 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *The American journal of medicine*, 1996;100(4): 423-427.
- 22.** Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical presentations, pathogenesis and therapy of sarcoidosis: state of the art. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2363.
- 23.** Newman L. S. ,et.al., “A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 170, sayı 12, ss. 1324–1330
- 24.** Akokan G, Çelikoğlu S, Göksel F, Demirci S. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977; 296(13): 759.
- 25.** Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B, Schlaak M, Müller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep 1;164(5):840-6.
- 26.** Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(1):40-4.

- 27.** Wolin A, Lahtela EL, Anttila V, Petrek M, Grunewald J, van Moorsel CH, et al. snP Variants in Major histocompatibility complex are associated with sarcoidosis susceptibility—a Joint analysis in Four European Populations. *Frontiers in immunology*. 2017;8:422.
- 28.** Özdemir Kumbasar Ö. Sarkoidoz. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Editör, Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 2010; 1101-3.
- 29.** Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, et al. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30
- 30.** Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, et al. World Trade Center ‘sarcoid like’ granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* 2007; 131:1414-23
- 31.** Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, et al. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoid-like granulomas. *Respir Med* 2000; 94:815-20.
- 32.** Sackett HM, Maier LA, Silveira LJ, et al. Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med* 2004;46:953-61.
- 33.** Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ, et al. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994; 106:709-711
- 34.** Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon*. 2009 Nov;55(11):649-60. doi: 10.1016/j.disamonth.2009.04.008. PMID: 19857640.
- 35.** Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999 Mar;16(1):24-31. PMID: 10207939.
- 36.** Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 1997 Dec;18(4):719-39. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70415-9. PMID: 9413655.
- 37.** Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), *Pulmonary Disease and Disorders*, Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1(69):1055-1068.
- 38.** Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997;336 (17):1224.
- 39.** Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. Ceviri Celikbaş U. 2. Baskı İstanbul Nobel Tıp 1995; 40-45, 403-405.

- 40.** Demirer, E., Çiftçi, F.,(2012), “İmmünopatogenez”, Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları,s. 18-21,yay.haz.,Z.Kartaloğlu, O.Okutan, Deomed Yayıncılık ,İstanbul
- 41.** Mangas C, Fernández-Figueras MT, Fité E, Fernández-Chico N, Sàbat M, Ferrándiz C.
Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2006;33(12):772-777. doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00563.x
- 42.** Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):45. doi:10.1186/s12929-019-0537-6
- 43.** Iranmanesh AM, Washington L, editors. *Pulmonary Sarcoidosis: A Pictorial Review. Seminars in Ultrasound, CT and MRI;* 2019: Elsevier.
- 44.** Hunninghake, G., et al., ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society /World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG,* 1999. 16(2): p. 149.
- 45.** Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999,13:713-4.
- 46.** Löfgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. *Acta Med Scand* 1952;141: 265–273.
- 47.** Heerfordt C. Uber eine Febris uveo-partidea subchronica.Von Graefe’s Arch Ophtalmol 1909; 70 : 254-73.
- 48.** Moller DR. Systemic Sarcoidosis. Fishman AP, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 4th ed.New York: Mc Graw Hill;2008. p. 1125–1142.
- 49.** Pena TA, Soubani AO, Samavati L. Aspergillus lung disease in patients with sarcoidosis: a case series and review of the literature. *Lung.* 2011;189(2):167-72.
- 50.** Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008 Sep;29(3):459-73, viii-ix. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.002. PMID: 18539238.
- 51.** Gupta D, Agarwal R, Paul AS, Joshi K. Acute hypoxemic respiratory failure in sarcoidosis: a case report and literature review. *Respir Care.* 2011 Nov;56(11):1849-52. doi: 10.4187/respcare.01174. Epub 2011 May 20. PMID: 21605487.
- 52.** Hendrick, D. J., Blackwood, R. A., Black, J. M, “Chest pain in the presentation of sarcoidosis.” *British Journal of Diseases of the Chest,* 70(3),1976; 206–210.

- 53.** İlvan,A., “Klinik”,Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları ,yay.haz.,Z.Kartaloğlu, O.Okutan,Deomed Yayıncılık ,İstanbul, 2012;43-46.
- 54.** Mirici A., “Sarkoidozda Pulmoner Hipertansiyon”,Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları ,yay.haz.,Z.Kartaloğlu, O.Okutan,Deomed Yayıncılık ,İstanbul, 2012;67-72.
- 55.** Shlobin OA, Baughman RP, editors. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2017: Thieme Medical Publishers.
- 56.** Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. Chest. 2010;138(5):1078-85.
- 57.** Paciocco G, Martinez FJ,Bossone E,et al.Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2001 Apr;17(4):647-52.
- 58.** Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J 2021;57:2004455.)
- 59.** Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. Eur Radiol 2020; 30:4918–4929.
- 60.** Chiles C., Putman CE. Pulmonary sarcoidosis. Semin Respir Med 1992;13:345.
- 61.** Özlü T., Metintaş M., Karadağ M., Kaya A. Göğüs Hastalıkları El Kitabı, 1.baskı. Ankara: Rota Tıp Yayınevi, 2012.
- 62.** Rizzato G, Montemurro L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 71- 80.
- 63.** Çermik,H. “Patolojik bulgular”,Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz., Kartaloğlu Z.,Okutan O.,Deomed Yayıncılık ,İstanbul, 2012;25-33.
- 64.**Sharma OP. Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management.Chest.1972 Apr;61(4):320 5.
- 65.** Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019;103(3):527-534. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.011
- 66.** Sreeja, C., Priyadarshini, A., Premika, N., Nachiammai, N, “Sarcoidosis - A review article.” Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 26(2), 242-253, 2022.

- 67.** Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2012; 41(6 Pt 2):e355-374. doi:10.1016/j.lpm.2012.02.046
- 68.** Westall GP, Stirling RG, Cullinan P, et al. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE Jr (eds). *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. London: BC Decker Inc., Hamilton, 2003: 332-86.
- 69.** Lynch JP 3rd, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect*. 1998 Sep;13(3):229-54. PMID: 9764954.
- 70.** Pasadhika, S., Rosenbaum, J. T, "Ocular sarcoidosis." *Clin Chest Med*, 36, 669-683, 2015.
- 71.** Kansal, V., Dollin, M, "Ocular involvement in sarcoidosis." *CMAJ*, 189, E609, 2017.
- 72.** Jabs DA, Johns CJ. Ocular Involvement in Chronic Sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1986 Sep;102(3):297–301. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939486900012>
- 73.** Anthony E, Majumder PD, Biswas J. Ocular Sarcoidosis. *Gems of Ophthalmology: Diseases of Uvea*. 2018:50.
- 74.** Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021; 10(4): 766.
- 75.** Ibitoye, R. T., Wilkins, A., & Scolding, N. J, "Neurosarcoidosis: A clinical approach to diagnosis and management." *Journal of Neurology*, 264, 1023-1028, 2017.
- 76.** J. P. Zajicek, "Central nervous system sarcoidosis diagnosis and management", *QJM*, c. 92, sayı 2, ss. 103–117, Şub. 1999, doi: 10.1093/qjmed/92.2.103.
- 77.** Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997; 112: 220-228.
- 78.** Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(3):325-31.
- 79.** Carlson, M. L., White, J. R., Jr., Espahbodi, M., Haynes, D. S., Driscoll, C. L., Aksamit, A. J., et al, "Cranial base manifestations of neurosarcoidosis: A review of 305 patients." *Otology & Neurotology*, 36, 156-166, 2015.
- 80.** Lynch 3rd, J. P., Kazerooni, E. A., Gay, S. E, "Pulmonary sarcoidosis." *Clinical Chest Medicine*, 18(4), 755–768, 1997.

- 81.** Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, Maheshwari A, Noguchi TI. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994 Mar;11(1):26-31. PMID: 8036339.
- 82.** D. Fritz, D. van de Beek, ve M. C. Brouwer, “Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis”, *BMC Neurol.*, c. 16, sayı 1, s. 220, Ara. 2016, doi: 10.1186/s12883-016-0741-x.
- 83.** Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho L-P, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2021; 76(1): 4-20.
- 84.** M. Y. Elwazir, J. P. Bois, O. F. Abouezzeddine and P. Chareonthaitawee, “Imaging cardiac sarcoidosis and infiltrative diseases: diagnosis and therapeutic response”, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, c. 64, sayı 1, ss. 51–73, Nis. 2020, doi: 10.23736/S1824-4785.20.03235-5.
- 85.** Fraser GF. *Diagnosis of Disease of the Chest*, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999; 3(41):1533-1583
- 86.** Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol*. 1993 Dec;17(12):1272-80. PMID: 8238735.
- 87.** Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997 Mar;14(1):73-6. PMID: 9186992.
- 88.** Hercules, H. D., & Bethlem, N. M, “Value of liver biopsy in sarcoidosis.” *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 108, 831-834, 1984.
- 89.** Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1623-34.
- 90.** F. A. S. C. Correia vd., “Renal manifestations of sarcoidosis: from accurate diagnosis to specific treatment”, *Int. braz j urol*, c. 46, sayı 1, ss. 15–25, Şub.2020, doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0042.
- 91.** Birnie D, Ha AC, Gula LJ, et al. Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:657–668.
- 92.** Sodhi A, Aldrich T. Vitamin D supplementation: not so simple in sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2016;352:252–257.
- 93.** Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax*. 1998;53:425–429.

- 94.** Longcope, W. T., & Freiman, D. G, “A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital.” *Medicine (Baltimore)*, 31, 1-132, 1952.
- 95.** H. Visser, “Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors”, *Ann. Rheum. Dis.*, c. 61, sayı 6, ss. 499–504, Haz. 2002, doi:10.1136/ard.61.6.499.
- 96.** Y. Zhou, E. E. Lower, H. Li, Y. Farhey, ve R. P. Baughman, “Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis”, *Semin. Arthritis Rheum.*, c.47, sayı 1, ss. 143–148, Ağu. 2017, doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.004.
- 97.** Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz. Solunum Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı
2008; 10: 9-17.
- 98.** Chijimatsu Y, Tajima J, Washizaki M, Homma H. Hoarseness as an initial manifestation of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 779-81.
- 99.** P. Govender ve J. S. Berman, “The Diagnosis of Sarcoidosis”, *Clin. Chest Med.*, c. 36, sayı 4, ss. 585–602, Ara. 2015, doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003.
- 100.** Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, Bhardwaj N, Oliver SJ. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2008;181(1):746-755. doi:10.4049/jimmunol.181.1.746
- 101.** Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988;5:51-55.
- 102.** Ed C, La M, Kc W, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8). doi:10.1164/rccm.202002-0251ST
- 103.** Hattori T, Konno S, Shigemura M., Et al. Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Jan-Feb;33(1):90-4.)
- 104.** Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885-1889. doi:10.1164/ajrccm.164.10.2104046
- 105.** Ramos-Casals M, Retamozo S, Sisó-Almirall A, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, Brito-Zerón P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):391-405. doi:10.1080/1744666X.2019.1568240

- 106.** Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung* [Internet]. 2016 Feb 13;194(1):91–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00408-015-9826-3>
- 107.** West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1470-9.
- 108.** Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420–2.
- 109.** Döndü Üsküdar,C., et al. Gunluk pratikte antinukleer antikor (ANA) istemleri ve pozitifliklerinin kliniklere gore dagilimi: ANA testi en cok hangi bolumlardan istenmektedir? *Ulus Romatoloji Dergisi* 2019;11(1):16–22.
- 110.** Cömert,S.Ş., “Biyolojik Belirteçler”, Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz.,Z.Kartaloğlu, O.Okutan, Deomed Yayıncılık ,İstanbul 2012;34-37
- 111.** Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996
- 112.** Heshmat-Ghahdarjani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol*. 2023 Oct 4;13:1228076. doi: 10.3389/fonc.2023.1228076. PMID: 37860198; PMCID: PMC10583548.
- 113.** Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864–9.
- 114.** Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7:587–94.
- 115.** Gungor S, Akturk UA, Yalcinsoy M, Kocak ND, Goksenoglu NC, Altunbey SA, Bekir SA, Guven AA, Sucu P, Kuver SU, Aksoy E, Duman D, Agca MC, Oztas S, Akkaya E, Karakurt Z. What is the neutrophil/lymphocyte ratio in sarcoidosis? *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(3):152-5. doi: 10.4149/bl_2016_030. PMID: 26925745.
- 116.** Ocal N, Dogan D, Ocal R, Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Gumus S, Tasci C, Yildiz B, Taskin G, Taskin A, Badem S, Turhan U. Effects of radiological extent on neutrophil/lymphocyte ratio in pulmonary sarcoidosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):709-14. PMID: 26957274.

- 117.** Dotsenko O, Chaturvedi N, Thom SA, et al. Platelet and leukocyte activation, atherosclerosis and inflammation in European and South Asian men. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2036–42.
- 118.** Wang D, Yang JX, Cao DY. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 211–6.
- 119.** Bhat T, Teli S, Rijal J. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 55–9.
- 120.** Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1. doi: 10.3109/09537104.2014.979340.PMID: 25549287.
- 121.** Yalnız E, Karadeniz G, Üçsular FD, Erbay Polat G, Şahin GV. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with sarcoidosis. *Biomark Med*. 2019 Feb;13(3):197-204. doi: 10.2217/bmm-2018-0252.PMID: 30604642.
- 122.** Korkmaz C, Demircioglu S. The Association of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Hematological Parameters with Diagnosis, Stages, Extrapulmonary Involvement, Pulmonary Hypertension, Response to Treatment, and Prognosis in Patients with Sarcoidosis. *Can Respir J*. 2020;2020:1696450. doi:10.1155/2020/1696450
- 123.** Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis [Clinical Review]. *BMJ* 2009;339:620-25
- 124.** Çapan N, Ertürk A. Sarkoidoz: Erdoğan Y and Samurkaşoğlu B, eds. *Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara: Mesut matbaacılık, 2004: p. 169-195.
- 125.** Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 Feb;28(1):102-20.
- 126.** Lynch JP, White ES: Pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005;10:105-129.
- 127.** Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45.
- 128.** Kuhlman JE, Fishman EK, Hamper UM, Knowles M, Siegelman SS. The computed tomographic spectrum of thoracic sarcoidosis. *Radiographics* 1989;9:449–66
- 129.** Chiles C.,Putman CE.Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992;13:345.
- 130.** Lee GM, Pope K, Meek L, Chung JH, Hobbs SB, Walker CM. Sarcoidosis: A Diagnosis of Exclusion. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(1):50-58. doi:10.2214/AJR.19.21436

- 131.** Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J.* 2012;40(3):750-765. doi:10.1183/09031936.00025212
- 132.** Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol.* 2020 Jul 14;11:1443. doi: 10.3389/fimmu.2020.01443. PMID: 32760396; PMCID: PMC7372102.
- 133.** Bernardinello N, Petrarulo S, Balestro E, Cocconcelli E, Veltkamp M, Spagnolo P. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 28;11(9):1558. doi: 10.3390/diagnostics11091558. PMID: 34573900; PMCID: PMC8472810.
- 134.** Keijsers RG, van den Heuvel DA, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):743-51. doi: 10.1183/09031936.00088612. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23018903.
- 135.** Nishino M, Lee KS, İtoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* 2010; 73: 66-73.
- 136.** Mañá J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Sep;8(5):457-63. doi: 10.1097/00063198-200209000-00020. PMID: 12172453.
- 137.** Treglia G, Taralli S, Giordano A. Emerging role of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a marker of disease activity in patients with sarcoidosis: a systematic review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011 Oct;28(2):87-94. PMID: 22117499.
- 138.** Nguyen BD. F-18 FDG PET imaging of disseminated sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007;32:53-4.
- 139.** Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Mori M. Value of FDG positron emission tomography in monitoring the effects of therapy in progressive pulmonary sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007;32:114-6.
- 140.** Küçük NO, Ozkan E, Aras G. Uncommon extent involvement of sarcoidosis in 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2151.)
- 141.** Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, Saryal S. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J.* 2019 Jan 1;20(1):69-89. English. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.180175. PMID: 30664428; PMCID: PMC6340685.
- 142.** Y. Erdoğan ve B. Samurkaşoğlu, İnterstisyel Akciğer Hastalıkları. Ankara:

Güneş Kitabevi, 2002.

143. Lynch JP, White ES: Pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005;10:105-129.

144. Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India* 2020; 37(5): 425.

145. Prasse A. The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Aug 22;113(33-34):565-74. doi: 10.3238/arztebl.2016.0565. PMID: 27598883; PMCID: PMC5015588.

146. Erdoğan, Y., “Tanı Yöntemleri”, Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz., Kartaloğlu Z., Okutan O., Deomed Yayıncılık, İstanbul, 2012;47-58.

147. Akgün, M., “Ayırıcı Tanı”, Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz., Kartaloğlu Z., Okutan O., Deomed Yayıncılık, İstanbul, 2012;59-66.

148. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012; 39: 1520-33.

149. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:543-8.

150. Katoh N., Mihara H., Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002;147:154-6.

151. Cliff S., Felix RH., Singh L., Harland CC. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:49-52.)

152. Rang HP., Dale MM., Ritter JM. Glukokorticoids. *Pharmacology* 5th ed. 2003;27:410- 20.

153. Talmadge EK, Kevin RF, Helen H. Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids. http://www.uptodate.com/contents/treatment_of_pulmonary_sarcoidosis_with_glucocorticoids.

154. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008 Jan;102(1):1-9. doi: 10.1016/j.rmed.2007.08.010. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954027.

155. Gostiljac DM, Dordević PB, Filipović S, Canović F. [Sarcoidosis and diabetes: therapeutic aspects]. *Med Pregl.* 2005;58 Suppl 1:46-50. Serbian. PMID: 16526267.

156. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, et al. Prevention of corticosteroid-induced

osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(5):382-385. doi:10.1007/s002239900352

157. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 24;163(21):2619-24. doi: 10.1001/archinte.163.21.2619. PMID: 14638562.

158. Wijssenbeek MS, Culver DA. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):751-767. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.015

159. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:470-6.

160. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:243-52.

161. Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA, Lower EE, Weber FL Jr. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 2003;163:615-20

162. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.

163. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:87-92.

164. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:721-6.

165. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:700-2.

166. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Aug;49(1):79-92. doi: 10.1007/s12016-015-8492-9. PMID: 25989728.

167. Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006;21:281-5.)

168. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003;148:147-8.

- 169.** Sinha RN, Fraser WD, Casson IF. Long-term management of hypercalcaemia in chronically active sarcoidosis. *J R Soc Med* 1997;90:156-7.
- 170.** Liedtka JE. Intralesional chloroquine for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1996;35:682-3.
- 171.** Baughman RP, Lower EE. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:334-40.
- 172.** Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:617-21.
- 173.** Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.)
- 174.** Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med.* 2017;129(1):149-158. doi:10.1080/00325481.2017.1251818
- 175.** Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 2014;31(2):91-107.
- 176.** Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
- 177.** Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
- 178.** Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25:76-89.

179. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA, Israel-Biet D, Grutters JC, Drent M, Culver DA, Bonella F, Antoniou K, Martone F, Quadder B, Spitzer G, Nagavci B, Tonia T, Rigau D, Ouellette DR. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021 Dec 16;58(6):2004079. doi: 10.1183/13993003.04079-2020. PMID: 34140301.

180. Blackmon GM, Raghu G. Pulmonary sarcoidosis: A mimic of respiratory infection. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 176-86.

181. Baran A, Özşeker F, Güneylioğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, Akkaya E. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. *Toraks Dergisi*, 2004; 5 (3): 160-165.

182. Duru S, Sever Ö, Oktay B, Bardakçı İ, Ardıç s. Sarkoidoz: 2001-2009 yılları arası izlem. *Solunum Hastalıkları*, 2010; 21(1):1-4. 10.

183. Yalnız E, Kömürcüoğlu A, Polat Erbay G, Utkaner G, Yüksel M. Sarkoidozda klinik, radyolojik, laboratuvarla ilgili parametreler ve tanı yöntemleri. *Toraks Dergisi*, 2003; 4 (1):48-52.

184. Polat G, Duygu Ünalmiş D, Yılmaz U. Sarkoidoz hastalarında d-dimer düzeyi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2011; 25(3):167-175.

185. Emine Aksoy, Eylem Tunçay, Birsen Ocaklı, Sümeyye Alparslan Bekir, Sinem Güngör, Fatma Tokgöz Akyıl, Pakize Sucu, Dilek Yavuz, Murat Yalçınsoy. Extrapulmonary Sarcoidosis with Multiple-Organ Involvement. . 2018; 29(1): 30-35

186. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: A population based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986;123: 840-845.

187. Tachibana T, Iwai K, Tekamura T. Sarcoidosis in the aged : review and management . *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:465-71

188. Uygun S, Yanardag H, Karter Y, Demirci S. Course and prognosis of sarcoidosis in a referral setting in Turkey ; analysis of 166 patients. *Acta Medica* 2006;49:51-7.

189. Aykan SF, Türkteş H, Köktürk N, Akten YS. Retrospective Evaluation of 100 Patients with Sarcoidosis in Gazi University, Turkey. *Turk Thorac J* 2014; 15: 155-61.

190. Kobak S, Yilmaz H, Sever F, Duran A, Sen N, Karaarslan A. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Diseases* 2014;2014:351852.

191. Cattelan F, Hysa E, Gotelli E, Pizzorni C, Bica PF, Grosso M, Barisione E, Paolino S, Carmisciano L, Sulli A, Smith V, Cutolo M. Microvascular capillaroscopic abnormalities and occurrence of antinuclear autoantibodies in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int.* 2022 Dec;42(12):2199-2210. doi: 10.1007/s00296-022-05190-5. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36040491; PMCID: PMC9548476.

192. De Prost N, Kerrou K, Sibony M, Talbot JN, Wislez M, Cadrenel J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose with positron emission tomography revealed bone marrow involvement in sarcoidosis patients with anemia. *Respiration* 2010;79:25-31

193. Rana GD, d'Alessandro M, Rizzi L, Bergantini L, Cameli P, Voza A, Sestini P, Suppressa P, Bargagli E. Clinical phenotyping in sarcoidosis management. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(2):e2021007. doi: 10.36141/svldd.v38i2.10423. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34316252; PMCID: PMC8288209.

194. Moller DR, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders, Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1(69):1055-1068.

195. Bilir M, Sipahi S, Çağatay T ve ark. Yüz sarkoidoz vakası: klinik, tanı ve prognoz. *Solunum* 1999;1:22-9.

196. Dirican N, Anar C, Kaya S, Bircan HA, Colar HH, Cakir M. The clinical significance of hematologic parameters in patients with sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2016;10(1): 32–39.

197. Özdemir C., Sökücü S., Önür S. Evre I sarkoidozun tüberküloz lenfadenopatisinden ayırıcı tanısında nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı kullanılabilir mi? *Avrasya Göğüs Hastalıkları Dergisi* . 2018; 20 (1):s. 22. doi: 10.4103/ejop.ejop_1_18.

198. Ozsu, S., Ozcelik, N., Oztuna, F., & Ozlu, T. (2014). *Prognostic value of red cell distribution width inpatients with sarcoidosis. The Clinical Respiratory Journal*, 9(1), 34–38. doi:10.1111/crj.12101

- 199.** Kemal CT, Aylin OA, Volkan K, Seda M, Recep B, Can S. The importance of PET/CT findings and hematological parameters in prediction of progression in sarcoidosis cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(3):242-250. doi:10.36141/svdl.v34i3.5299. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32476852; PMCID: PMC7170101.
- 200.** Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
- 201.** Ruža I, Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. *Reumatologia.* 2018;56(6):377-381. doi: 10.5114/reum.2018.80715. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30647484; PMCID: PMC6330682.
- 202.** Çelik D, Bulut S. Effectiveness Of Clinical Parameters And Laboratory Values In Predicting The Clinical Course Of Sarcoidosis. *Acta Med. Alanya* 2022;6(1): 34-41 doi:10.30565/medalanya.948632
- 203.** Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol.* 1980 Jun;33(6):528-33. doi: 10.1136/jcp.33.6.528. PMID: 6249857; PMCID: PMC1146136.
- 204.** Goldstein RA, Becker KL, Israel HL, Moore CF. Urate Metabolism in Sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1974;133(3):379–381. doi:10.1001/archinte.1974.00320150053005
- 205.** Studdy P, Bird R, James DG, et al. Serum ACE in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet.* 1978:1441–54.
- 206.** Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med.* 1975;59:365–72.
- 207.** Rohrbach MS, DeRemee RA. Serum ACE activity in sarcoidosis as measured by a simple radiochemical assay. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:761–67.
- 208.** Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Nov;156(5):1586-92. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.97-02050. PMID: 9372680.
- 209.** Winterbauer RH, Hutchinson JF. The use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 640-7.

- 210.** İcten, Sacit & Altintas, Nejat & Helvacı, Aysen & Aslan, Ekrem. (2013). Clinical Properties and Evaluation of Sarcoidosis Cases in our Center, Our 7 Years Experience. The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital. 29. 67-71. 10.5222/otd.2013.067.
- 211.** Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109–D116.
- 212.** Deniz Ö.,Örs F. “Sarkoidozda Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi”,Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz., Kartaloğlu Z.,Okutan O.,Deomed Yayıncılık ,İstanbul, 2012;80-85
- 213.** Lopes MC, Amadeu TP, Ribeiro-Alves M, Costa CHD, Silva BRA, Rodrigues LS, Bessa EJC, Bruno LP, Lopes AJ, Rufino R. Defining prognosis in sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 25;99(48):e23100. doi: 10.1097/MD.00000000000023100. PMID: 33235069; PMCID: PMC7710206.
- 214.** West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(3):243-8
- 215.** Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H Jr, Moller DR; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Writing Group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:139-46.
- 216.** Uzun O. “Sarkoidozda Diğer Görülen Organ Tutulumları”,Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, yay.haz., Kartaloğlu Z.,Okutan O.,Deomed Yayıncılık ,İstanbul, 2012;80-85
- 217.** Zheng Y, Wang H, Xu Q, Yan X, Zhuang Y, Jiang H et al. Risk factors of relapse in pulmonary sarcoidosis treated with corticosteroids. *ClinRheumatol*. 2019 Jul;38(7):1993-1999.
- 218.** Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002;287: 1301-1307.
- 219.** Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46-52.
- 220.** Chevalet P, Clément R, Rodat O, Moreau A, Brisseau JM, Clarke JP. Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases. *Chest* 2004;126:1423-30.
- 221.** Behbehani N, Jayakrishnan B, Khadadah M, Al-sawi M. Long term prognosis of sarcoidosis in Arabs and Asians: predictors of good outcome. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:209-14.
- 222.** Mana J, Salazar A, Pujol R, Manresa F. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996;63:298-303.