



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER SARKOİDOZDA
SİSTEMİK STEROİD TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Canan YILMAZ ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER SARKOİDOZDA
SİSTEMİK STEROİD TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Canan YILMAZ ŞAHİN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Dicle KAYMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tezimin başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında emeği olan, bilgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile yardımını esirgemeyen, insanî ve ahlâkî değerleri ile örnek aldığım değerli tez hocam Doç. Dr. Dicle Kaymaz’a,

Uzmanlık eğitimim süresince bizleri her daim destekleyen, engin bilgi ve deneyimlerini paylaştan, yetişmemde emeği geçen, her adımında yolumu aydınlatarak rehber olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, en büyük yol göstericim, değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar Ergün’e,

Sanatoryum ailesinin en değerlileri olan, çalışmaktan, öğrencileri olmaktan büyük gurur duyduğum bilgi ve deneyimlerini paylaştan başta Prof. Dr. Çiğdem Biber ve Prof. Dr. Şeref Özkara olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma, uzman abla ve ağabeylerime, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım birbirimizden çok şey öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte öğrenmekten ve paylaşmaktan büyük keyif aldığım eş kıdemlerim Dr. Bilgesu Koçuşığı, Dr. Demet Türkay Pakna, Dr. Hüsra Tetik Manav ve Dr. Melike Ak Ayaroğlu ve Dr. Merve Ayyürek’e

Tezimde istatistik analiz aşamasında büyük emeği ve katkısı olan, desteği ve rehberliği için sevgili arkadaşım Dr. Bengisu Karagöz’e

Bugünlere gelmemde benim kadar emeği olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini daima hissettiğim değerlilerim annem Nuriye Yılmaz’a, babam İbrahim Yılmaz’a ve kardeşlerim Yusuf Tuna Yılmaz ve Ufuk Tuğra Yılmaz’a,

Hayatımın her anında fedakârlıkla yanımda olan, beni her daim destekleyen, bu süreçte anlayış ve sabırla elimi tutan, bana güç veren, her zaman sevgisini hissettiğim sevgili eşim Berkay Emre Şahin’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Canan YILMAZ ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SARKOİDOZ TANIMI VE TARİHÇESİ	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ	5
2.3.1. Genetik Faktörler.....	5
2.3.2. Çevresel Faktörler	7
2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler	8
2.4. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ	8
2.5. KLİNİK.....	10
2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz	11
2.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum.....	12
2.5.2.1. Lenf bezi tutulumu	12
2.5.2.2. Cilt tutulumu	12
2.5.2.3. Göz tutulumu.....	13
2.5.2.4. Nörolojik sistem tutulumu.....	13
2.5.2.5. Kardiyovasküler sistem tutulumu	14
2.5.2.6. Renal tutulum	15
2.5.2.7. Karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu	15
2.5.2.8. Kas-İskelet sistemi tutulumu	16
2.5.2.9. Diğer sistem-organ tutulumları	16
2.6. TANI YÖNTEMLERİ	17
2.6.1. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	19
2.6.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri	20
2.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	23
2.6.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri	23

2.6.5. Ayırıcı Tanı	24
2.7. TEDAVİ	25
2.7.1. Kortikosteroid Tedavisi	27
2.7.2. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	29
2.7.3. TNF- α İnhibitörleri.....	30
2.7.4. Non-farmakolojik Tedaviler	31
2.7.4.1. Akciğer nakli	31
2.7.4.2. Pulmoner rehabilitasyon ve destekleyici tedaviler.....	31
2.7.4.3. Ginkgo biloba.....	31
2.7.5. Takip.....	31
2.8. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	32
2.8.1. İlişkili Durumlar ve Komplikasyonlar	33
2.8.1.1. Sarkoidozda akut pulmoner alevlenme	33
2.8.1.2. Pulmoner fibrozis	34
2.8.1.3. Bronşektazi.....	34
2.8.1.4. Miçetoma.....	35
2.8.1.5. Pulmoner hipertansiyon	35
2.8.1.6. Osteoporoz ve miyopati	35
2.8.1.7. Yaşam kalitesi sorunları	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ	37
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	37
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	37
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	37
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	37
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	60
6.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZGEÇMİŞ	83
9. EKLER.....	85
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	85
EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU	89

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
ANXA11	: Anneksin A11
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS	: American Thoracic Society
ATXN	: Ataksin
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTNL2	: Butirofilin Benzeri 2
BTS	: British Thoracic Society
CCL-18	: CC-Kemokin Ligand 18
CPI	: Bileşik Fizyolojik İndeks
CRP	: C-reaktif Protein
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DYT	: Dakika Yürüme Testi
EBB	: Endobronşiyal Biyopsi
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: European Respiratory Society
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HHV	: Human Herpes Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HLA-DB	: İnsan Lökosit Antijenleri Beta Zinciri
HT	: Hipertansiyon
HTLV	: İnsan T-Lenfotropik Virüs
IL	: Interlökin
INF	: Interferon
İPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
KAH	: Koroner Arter Hastalık
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KFTR	: Kistik Fibroz Transmembran Regülatör Protein
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KS	: Kortikosteroid
LAP	: Lenfadenopati
MDX	: Mediastinoskopi
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleks
MMF	: Mikofenolat Mofetil
mMRC	: Modified Medical Research Council
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NFKB	: Nükleer Faktör Kappa B
NSG	: Nekrotizan Sarkoid Granülomatozis
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PPF	: Progresif Pulmoner Fibrozis
RAB	: Ras İlişkili Protein
RNA	: Ribo Nükleik Asit

SAA	: Serum Amiloid A
sACE	: Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SH2B3	: SH2 Adaptör Proteini 3
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizm
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arteriyel Basınç
TBB	: Transbronşiyal Biyopsi
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TGF	: Tümör Growth Faktör
Th	: T-helper
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VA	: Alveoler volüm
VATS	: Video Destekli Torakoskopik Cerrahi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WASOG	: The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
YRBT	: Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Sarkoidoz ve Meslek İlişkisi.....	7
Tablo 2.	Sarkoidozda Önerilen Başlangıç Değerlendirmesi.....	19
Tablo 3.	Sarkoidozda Radyolojik Evreleme Sistemi	21
Tablo 4.	Sarkoidozda Ayırıcı Tanı.....	25
Tablo 5.	Sarkoidoz Tedavisinde Kullanılan Ajanlar	27
Tablo 6.	Sarkoidozda İyi ve Kötü Prognoz Göstergeleri	33
Tablo 7.	Hastaların Kullanılan Tanı Yöntemine Göre Dağılım Oranları Ve Olgu Sayısı	41
Tablo 8.	Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları.....	42
Tablo 9.	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	43
Tablo 10.	Sigara Kullanımının Cinsiyet Dağılımı	43
Tablo 11.	Tanı Anındaki Klinik Semptomlar.....	44
Tablo 12.	Tanı Anı Olguların Evreye Göre Dağılım Oranı ve Olgu Sayıları	44
Tablo 13.	Hastaların Başlangıç Laboratuvar Değerleri	45
Tablo 14.	Hastaların Başlangıç SFT Değerleri	45
Tablo 15.	Hastaların Tanı Anında sPAB Değerleri	46
Tablo 16.	Hastaların Demografik Özellikleri ile 2. Yıl Takiplerinde Pulmoner Fibrozis Gelişimine Göre Değerlendirilmesi.....	47
Tablo 17.	Hastaların Klinik Özellikleri ile 2. Yıl Takiplerinde Pulmoner Fibrozis Gelişimine Göre Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 18.	Fibrozis Gelişmesine Etki Eden Belirleyici Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi.....	51
Tablo 19.	Fibrozis Gelişen Grup İçin Başlangıç, 12 ve 24, Ay Laboratuvar, SFT, EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 20.	Hastaların Takip Sonuçları	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sarkoidozda Granülom Yapısının Histopatolojik Görünümü.....	10
Şekil 2. Sarkoidoz Tanı Algoritması	18
Şekil 3. Dosyası İncelenen Hastalar.....	40
Şekil 4. Cinsiyet Dağılımı.....	41
Şekil 5. Yaş Dağılımı	42
Şekil 6. Pulmoner Fibrozis Oranlarının Dağılımı	46
Şekil 7. Tanı Anında Steroid Başlanması ve Fibrozis İlişkisi.....	49
Şekil 8. Tedavi Başlanma Süresi-Fibrozis İlişkisi	49
Şekil 9. Steroid Kullanım Süresi ve Fibrozis İlişkisi.....	50
Şekil 10. Tanı Anındaki Radyolojik Evre ile Fibrozis İlişkisi	50

ÖZET

Giriş-Amaç: Sarkoidoz en sık akciğerleri tutan, etyolojisi kesin bilinmeyen, nonkazeifiye granülomlarla karakterize, multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Sarkoidozda ilk basamak tedavi sistemik steroidler olup amaç granülamatöz süreci ve bunun klinik sonuçlarını düzeltmektir. Bizim çalışmamızda sistemik steroid tedavisi alan sarkoidozlu hastaların özellikleri, 2 yıllık takiplerinde pulmoner fibrozis gelişmesindeki faktörler ve fibroze progresyonun önlemindeki etkinlik incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2013-Mart 2018 tarihleri arasında histopatolojik sarkoidoz tanısı alan, sistemik steroid başlanan 160 hasta alındı. Hastaların demografik ve semptomatik özellikleri, alınan biyopsi şekli, solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), laboratuvar ve tıbbi görüntülemeleri, egzersiz kapasiteleri ve tedavi özellikleri değerlendirildi. Hastaların 0,12. ve 24.ay takip sonuçları kaydedildi. Hastaların parametreleri pulmoner fibrozis gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 160 hastanın %33,1'i erkek, %66,9'u kadın olup ortalama yaş $47,0 \pm 11,15$ yılı. Hastaların %10,6'sında tanı anında pulmoner fibrozis saptanmıştı. Takibe alınan hastalardan %30,1'inde pulmoner fibrozis gelişti. Hastalar en sık endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) biyopsi yöntemi ile tanı almıştı. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, evreleri, tedavi özellikleri, sPAB (sistolik pulmoner arter basıncı) ve DLCO değerleri ile 2. yıl sonunda pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Pulmoner fibrozis gelişen hastaların 1. yıldaki lenfosit, hemoglobin, hematokrit, % FVC (Force Vital Kapasite) ve DLCO/VA (Alveolar Volüm) parametreleri tanı anından daha yüksek saptandı. Hastaların tanı yaşı ve başlangıç sACE (Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) düzeyi ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,07$).

Sonuç: Sarkoidozlu hastalarda pulmoner fibrozis gelişimi için sACE'nin ve yaşın bağımsız risk faktörleri olduğu, sistemik steroid tedavisinin ne zaman ve ne

kadar süre ile uygulandığının pulmoner fibrozis gelişimini önlemede etkin olmadığı ve nihai sonucu değıştirmedığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, Sistemik Steroid, Pulmoner Fibrozis, Yaş, sACE



ABSTRACT

Aim: Sarcoidosis is a multisystemic autoimmune disease characterized by non-caseating granulomas, most commonly affecting the lungs, with an unknown etiology. The first-line treatment for sarcoidosis involves systemic steroids, aimed at correcting the granulomatous process and its clinical outcomes. In our study, the characteristics of sarcoidosis patients receiving systemic steroid treatment, the factors in the development of pulmonary fibrosis in 2-year follow-up and the effectiveness in preventing progression to fibrosis were investigated.

Materials and Methods: Between January 2013 and March 2018, 160 patients with a histopathological diagnosis of sarcoidosis who were started on systemic steroids at Health Sciences University Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital were included. Demographic and symptomatic characteristics, biopsy type, pulmonary function tests and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO), laboratory and medical imaging, exercise capacity and treatment characteristics were evaluated. Follow-up results at 0, 12 and 24 months were recorded. The parameters of the patients were compared between patients with and without pulmonary fibrosis.

Results: Of the 160 patients included in the study, 33.1% were male and 66.9% were female with a mean age of 47.0 ± 11.15 years. Pulmonary fibrosis was found in 10.6% of the patients at the time of diagnosis. Pulmonary fibrosis developed in 30.1% of patients during follow-up. Patients were most commonly diagnosed by endobronchial ultrasonography (EBUS) biopsy. There was no statistically significant difference between the demographic characteristics, symptoms, stages, treatment characteristics, sPAB (systolic pulmonary artery pressure) and DLCO values of the patients and the development of pulmonary fibrosis at the end of the 2nd year ($p > 0.05$). The parameters lymphocyte, haemoglobin, haematocrit, % FVC (Force Vital Capacity) and DLCO/VA (Alveolar Volume) of patients who developed pulmonary fibrosis in the 1st year, were found to be higher than at the time of diagnosis. A statistically significant difference was found between the age at diagnosis and baseline sACE (Serum Angiotensin Converting Enzyme) level and development of pulmonary fibrosis ($p = 0.013$ and $p = 0.07$, respectively).

Conclusion: It has been shown that sACE and age are independent risk factors for the development of pulmonary fibrosis in patients with sarcoidosis, when and how long systemic steroid therapy is administered is not effective in preventing the development of pulmonary fibrosis and does not change the final outcome.

Keywords: Sarcoidosis, Systemic Steroid, Pulmonary Fibrosis, Age, sACE



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde bireyleri etkileyen bir hastalık olan sarkoidoz, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, histopatolojik olarak nonkazeifiye granülomatöz inflamasyon ile seyreden multisistemik, otoimmün bir hastalıktır (1).

Sarkoidoz sıklıkla akciğerde infiltrasyonlar ve bilateral hiler lenfadenopati, göz bulguları ve cilt bulgularıyla kendini gösterir. Bununla birlikte karaciğer, böbrek, dalak, lenf nodları, tükürük bezleri, kalp, sinir, kas ve iskelet sistemini de tutulabilir. Hem tanı da hem tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (2).

Sarkoidoz genelde benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır fakat kronikleşerek önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ilerleyerek progresif pulmoner fibrozis (PPF) gelişir (3).

Sarkoidoz tedavisinde asıl amaç granülamatöz infiltrasyonu durdurarak fibrotik hastalık ve organ hasarını önlemektir. Pulmoner sarkoidozda asemptomatik hastalarda tedaviye gerek olmadan ilaçsız takiple spontan remisyon görülmektedir. European Respiratory Society (ERS), şiddetli veya ilerleyici pulmoner sarkoidoz hastalarında zorlu vital kapasite (FVC) ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve/veya korumak için sistemik steroid tedavisini ilk basamak tedavi olarak önermektedir (4). Uzun süre sistemik steroid tedavisi gereken ve tedaviye dirençli hastalarda steroid gereksinimini azaltan ikinci ve üçüncü basamak ajanlar kullanılmaktadır. Nintedanib, PPF gelişen hastalarda onaylanmış antifibrotik tedavidir ancak sarkoidoza bağlı pulmoner fibroziste etkinliğini değerlendirmek için daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır (5).

Tedaviye erken başlanması hastalığın doğal seyrini değiştirdiği veya ileri evre hastalığa ilerlemesini önlediği gösterilememiştir(5). Sarkoidoz tanısı ile 2 yıl takip edilen hastaların alındığı bir çalışmada; başvuru anında nefes darlığı olması ve sistematik tedavinin başlanması fibrotik hastalığa ilerleme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (6,7).

Sonuç olarak klinik tablosu ve seyri hastadan hastaya değişkenlik gösteren sarkoidozun sistemik steroid tedavisinin pulmoner fibrozise progresyonu önlemede etkisini öngörmemizi sağlayacak ipuçları konusunda yeterli veri yoktur. Ülkemizde sarkoidozla ilgili sınırlı sayıda çalışma olup, sarkoidoz ilişkili pulmoner fibrozise ait veriler bilinmemektedir. Sistemik steroid tedavisi alan sarkoidoz hastalarının özelliklerini ve tedavi etkilerini belirlemek, takiplerde bulguları ortaya koymak hasta yaklaşımında çok yararlı olacaktır. Bu çalışma histopatolojik olarak sarkoidoz tanıli sistemik steroid tedavisi alan hastaların özelliklerini, iki yıllık takiplerinde pulmoner fibrozis gelişmesindeki faktörleri ve fibrozise progresyonu önlemedeki etkinliği araştırmayı incelemeyi hedeflemiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOIDOZ TANIMI VE TARİHÇESİ

En sık akciğerler olmak üzere multi-organ tutulum gösteren histopatolojik olarak nonkazeifiye granülom oluşumu ile karakterize, nedeni bilinmeyen otoimmün, sistemik bir hastalıktır (8).

Sarkoidoz ilk kez Jonathon Hutchinson tarafından 1877'de bir hastanın el ve ayakta gördüğü "Mortimer's malady" olarak adlandırdığı cilt lezyonlarından tanımlanmıştır (9). 1889 yılında ise ilk kez Besnier tarafından lupus pernio'nun tanımlanması üzerine o dönemde sadece cilt tutulumu olan bir hastalık olarak düşünülmüştür (10). Carl Boeck, bir denizcinin elinde ciltten kabarık olan lezyonları fark etmiş daha sonra yeğeni 1899'da Caesar Boeck, bu cilt lezyonlarına "çoklu benign sarkoid" adını vererek bir vaka tanımlamıştır. Sarkoid terimini lezyonların sarkomaya benzediğini, ancak iyi huylu olduğunu düşündüğü için kullanmıştır. Sarkoidoz terimi, bu tanımdan türetilmiştir(11).

1909 yılında Danimarkalı oftalmolog Christian Frederick Heerfordt tarafından üveit, parotis bezi büyümesi, fasiyal sinir paralizisi ve ateş ile karakterize Heerfordt sendromu tanımlanmıştır (2). Sarkoidozun tüberkülozun bir varyantı olduğu düşünülmüş, 1914 yılında Schaumann "lymphogranulomatose benigna" adını vererek sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğunu tanımlamıştır (2).

1940 yıllarında göğüs hastalıkları uzmanı Löfgren gözlemlediği bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum, ateş ve poliartrit birlikteliğine Löfgren sendromu adını vermiştir(12). 1941 yılında Kweim tarafından sarkoid lenf nodu dokusunu ve Siltzbach tarafından dalak süspansiyonu kullanılarak, temelde cilt altına sarkoid dokunun enjeksiyonu ve 4-6 hafta sonra enjekte edilen dokuya karşı gelişen nodülün histopatolojik olarak incelenip granümatöz yapının gösterilmesi prensibine dayanan ve çalışmacıların adıyla anılan Kweim-Siltzbach testi tanımlanmıştır (13). Scadding, 1950 yılında radyolojik görüntüleme ile yapılan ve günümüzde halen geçerliliği olan Scadding evrelemesini geliştirmiştir (2). 1951 yılında kortikosteroidler sarkoidoz

tedavisinde ilk kez kullanılmaya başlanmış olumlu yanıtlar alınmıştır fakat bu yanıtların hastalığın spontan remisyon seyrine bağlı olup olmadığı anlaşılamamıştır (14).

1970'lerin ortalarına gelindiğinde, fiberoptik bronkoskop (FOB) kullanımı ve bronkoskopi sırasında bronkoalveolar lavaj (BAL) yoluyla immün efektör hücrelerin elde edilmesi patogenezin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır (15). 1975 yılında sarkoidozla ilişkili immünolojik anormallikler tanımlanmış ve serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (sACE) aktif sarkoidozda kullanılmak üzere olası biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmiştir (16). 1984 yılında "Sarkoidosis" adında bir dergi yayınlanmaya başlamış, 1987 yılında "The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders" (WASOG) komisyonu kurulmuştur ve halen aktif olarak çalışmaktadır (17). Ülkemizde pulmoner sarkoidoz ile ilgili ilk olgu 1953 yılında Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir (18).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz hastaların yaş, cinsiyet, ırk, genetik, coğrafi ve etnik kökene bağlı heterojenitesi nedeniyle dünya genelinde yaygınlık ve görülme sıklığı oldukça değişkendir. Bu kadar heterojen ve kompleks olması nedeniyle sarkoidoz, insidans ve prevelansı aydınlatılması güç bir hastalıktır. Asemptomatik tablodan mortaliteye uzanan geniş klinik yelpazeye sahip olması, tanıya giderken algoritmik yaklaşımın olmaması, spesifik tanı testlerinin eksikliği gerçek yaygınlığı ölçmede yanıltıcı olabilmektedir (19).

Dünya çapında bireyleri etkileyen bu hastalık görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. İskandinav ülkeleri ve Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmekteyken Japonlarda daha az görülmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (20,21). Yıllık insidansın yüz binde 0.1 ile 81, prevelansın ise yüz binde 0.1 ile 640 arasında olduğu bildirilmiştir (22). Ülkemizde 2009'da yayınlanan bir çalışmada sarkoidoz insidansı yüz binde 4 olarak hesaplanmıştır, Avrupa ülkelerine yakın olarak bulunmuştur (23).

Sarkoidoz herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirken çocuklarda nadir izlenir. Vakaların yaklaşık %70'i başlangıçta 25-40 yaşları arasında görülürken, kadınlarda 50 yaş üstünde ikinci bir pik görülebilir (19). Erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktayken, kadın hastalar tanı anında daha ileri yaştadır (24).

Sarkoidozun cinsiyet dağılımı incelendiğinde her iki cinsiyette de görüldüğü fakat yapılan çalışmalarda kadınlarda görülme oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. (25,26). Ülkemizde 2009'da yapılan yukarıda belirtilen çalışmada da dünya geneli ile uyumlu olarak kadınlarda görülme sıklığı erkek hastalardan daha fazla bulunmuştur (23).

2.3. ETİYOLOJİ

Günümüzde dahi halen araştırılmaya devam edilen sarkoidoz, etiyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, çevresel, enfeksiyöz ve mevsimsel faktörler önemli rol almaktadır. Genetik duyarlılığı olan bireylerde saptanan immünolojik bulgular, bazı çevresel maruziyet sonrası hastalığın meydana geldiğini düşündürmektedir (27).

2.3.1. Genetik Faktörler

Sarkoidoz gelişiminde genetik duyarlılığın neden olduğu düşünülmektedir, bu düşünce farklı coğrafya ve ırkların değişik insidanslara sahip olması, aile öyküsü olanlarda sarkoidoz görülme riskinin artmış olması ve bazı genlerin sarkoidozla ilişkili bulunması ile desteklenebilir(28,29). Sarkoidoza yatkınlığı artıran bu genetik varyasyonlar, T hücresi işlevi, antijen tanıma, granülom oluşumu ve progresif fibrozis gibi süreçleri düzenleyen gen bölgelerinde bulunabilir (30). A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) çalışmasında sarkoidoz hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında hastalık riskinin, kontrol grubuna kıyasla 4.7 kat artırdığını bildirmişlerdir (31).

Günümüze kadar sarkoidoz ile ilişkili on bir gen lokusu tanımlanmıştır. Butirofilin benzeri 2 (BTNL2), insan lökosit antijeni B (HLA-B), insan lökosit antijeni beta zinciri 1 (HLA-DPB1), anneksin A11 (ANXA11), interlökin 23 reseptör (IL -

23R), SH2 adaptör proteini 3 (SH2B3), ataksin 2 (ATXN2), IL-12B, nükleer faktör kappa B alt birimi 1 (NFKB1/MANBA), FAM177B, kromozom 11q13.1 ve ras ile ilişkili protein (RAB 23) bu on bir lokus içinde yer almaktadır (32).

Sarkoidoza karşı genetik duyarlılık, majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) antijenleriyle yakından ilişkilidir (33). Genetik faktörler içerisinde HLA en çok dikkat çeken konular arasındadır. HLA ailesinden birçok allelin sarkoidoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunlardan bazıları HLA-A1, HLA-A9, HLA-B8, HLA-B5, HLA-DR3, HLA-DR11, HLA-DR12, HLA-DR14, HLA-DR15, HLA-DR17'dir.(34,35) HLADRB1 ve DQB1, sarkoidozda en sık bildirilen alellerdir(36). HLA-DRB1*0301 ve HLA-DQB1*0201'in ise iyi prognoz göstergesi olan Löfgren sendromu ile ilişkilidir (37).

Devam eden farklı çalışmalardan elde edilen veriler ile sACE, IL-1 β , IL-18, Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), vitamin D reseptörü, kistik fibrozis transmembran regülatör protein (KFTR) ve toll benzeri reseptör 4 (TLR4) genlerinin de hastalığa yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (36,38).

Çalışmalar, Sarkoidozda pulmoner fibrozis riskinin artmasıyla ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tanımlamıştır. HLA dışı genlerden C-kemokin reseptör tip 2 ve 5, IL 1A, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı-2 ve Fc gama reseptör dahil olmak üzere tek nükleotid polimorfizmleri de sarkoidoz ile ilişkili olarak rapor edilmiştir (38). TGF- β 3 kodlayan SNP'ler, pulmoner fibrozis duyarlılığını artırır(39,40). Sarkoidozlu Afrikalı hastalar üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, ANXA11 SNP'leri pulmoner fibroza karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiş ve rs1049550 genotipi taşıyan kişilerde pulmoner fibroz geliştirme riski 4,5 kat artırdığı izlenmiştir (41). Başka bir metaanalizde, BTNL2 rs2076530 polimorfizminin sarkoidoz için risk oluşturduğu gösterilmiştir (42).

Genetik faktörler hastalıktan korunmaya veya hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilirler. Pulmoner fibrozis oluşmasının genetik yönü üzerinde yoğunlaşan araştırmalarda henüz tam bir sonuç alınamamıştır.

2.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel maruziyet sarkoidoz etiyolojisinde sorumlu tutulan bir başka etkidir. Yapılan araştırmalarda odun sobası, toprak, ağaç poleni, inorganik partiküller, pestisitler ve nanopartiküllere maruz kalma gibi çevresel faktörlerin sarkoidoz riskini artırdığı düşünülmektedirken diğer taraftan da denizciler, itfaiyeciler, tarım işçileri, inşaat malzemeleri, metal işlerinde çalışan ve silika tozuna maruz kalan işçilerde sarkoidoz gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilen meslek gruplarından olduğu düşünülmüştür. 2001 yılında Dünya Ticaret Merkezi terör saldırısında müdahale eden itfaiye çalışanlarında, akciğerlerde granülomatöz ve sarkoidoz benzeri bir tutulum izlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (43).

ACCESS çalışmasında pestisid, küf, toprak gibi tarımla ilişkili maruziyetlerin sarkoidoz riskini bir miktar artırdığı bulunurken, sigaranın hastalık için koruyucu olduğu bulunmuştur (31). Bu çalışmada bazı çevresel/mesleksi nedenlerin hastalığın görülme riskini artırdığını ve azalttığını belirlenmiştir, bu bulgular Tablo 1’de yer almaktadır (31).

Tablo 1. Sarkoidoz ve Meslek İlişkisi

Sarkoidoz riskini artıran mesleksi maruziyetler	Sarkoidoz riskini azaltan mesleksi maruziyetler
İlköğretim süresindeki maruziyetler	Servis (hizmet) endüstrisi
Yapı malzemeleri	Personel servisi
Ev mobilyaları	Rehabilitasyon servisi
Bahçe gereçleri	Çocuk bakımı
Hırdavat	Danışmanlık servisi
Endüstriyel organik tozlar	Metal tozu ve duman maruziyeti

Ülkemizde epidemiyolojik olarak pek çok çalışma yapılmış olup sarkoidoz riskini artıran bir meslek veya maruziyet belirlenememiştir ve vakaların %75’ i sigara içmeyen hastalardan oluşması dünyada yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (23).

2.3.3. Enfeksiyöz Etkenler

Enfeksiyöz etkenler halen aydınlatılamamış olsa da sarkoidoz etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Başta mikobakteriler ve propionibakteriler olmak üzere üzere herpes, Epstein-Barr Virüs (EBV), retrovirüs, Cocksackie B virüsü, Human Herpes Virüs (HHV) Tip 6, HHV-8, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV), İnsan T-Lenfotropik Virüs Tip 1 (HTLV-1), Borrelia burgdorferi, mikoplazma ve klamidya mikrobiyal etyolojide rolü olabileceği düşünülen diğer etkenlerdir(2,33).

Mikobakteri, tüberküloz ve sarkoidoz arasındaki histolojik benzerlik nedeniyle sarkoidozun uzun süredir öne sürülen hipotezi ve en çok araştırılan olası etiyolojik ajanı olmuştur. Sarkoidoz dokusunda mikobakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asitin (RNA) varlığını araştıran çalışmalar, %80 oranına kadar pozitif bulgu vermiştir fakat kültürde üreme gösterilememiştir. Sarkoidoz doku örneklerinde mikobakteriyel antijenlerin saptanması arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (44). Bugüne kadar, sarkoidozun enfeksiyöz bir etken tarafından meydana geldiğine dair bir kanıt ve fikir birliği yoktur.

2.4. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidoz oluşumunda temel olay granülom gelişimidir. Bir antijene karşı anormal immün reaksiyon ile oluşan, kazeifikasyon içermeyen(non-kazeifiye) granülomlar ile karakterizedir (1). Nekroz içermemesi özelliği ile tüberkülozdan ayrılır fakat bazen granülomlarda koagülasyon nekrozu görülebilir (2). Nekrotizan sarkoid granülomatosisin (NSG), sarkoidozun bir çeşidi olabileceği öne sürülmüştür (45,46).

Granülom oluşumunun basamakları ilk olarak bağışıklık hücrelerinin hastalık bölgesinde toplanması, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin tetiklenmesi ve sitokinlerin salınımı olarak özetlenebilir.

Sarkoid granülomunu başlatan ve devamlılığını sağlayan CD4+ T lenfositlerdir. Antijenler, dendritik hücreler ve alveolar makrofajlar olan antijen sunucu hücreler tarafından fagosite edilip, işlendikten sonra HLA sınıf 2 aracılığıyla

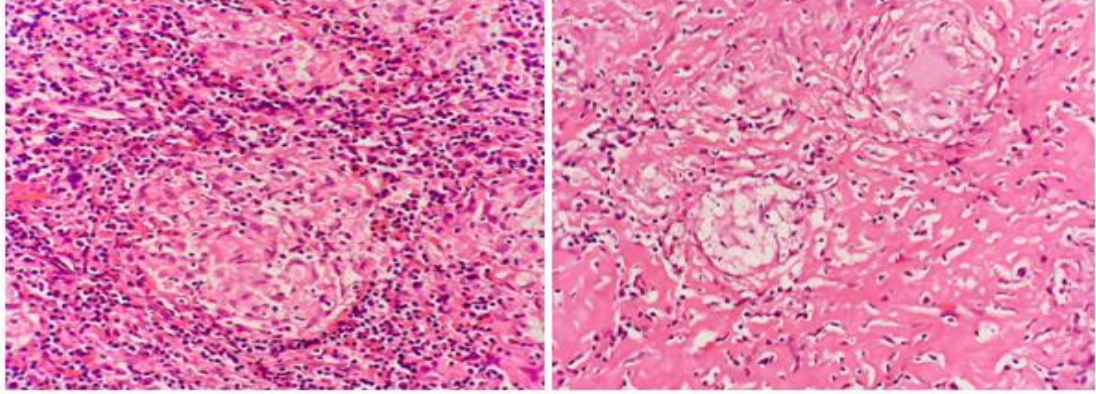
CD4+ T helper (Th) hücre reseptörlerine sunulur. Th-1 aracılı immün cevabın, antijeni ortadan kaldıramayıp granülom içine hapsettiği ve kronik hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (33). CD4+ T hücreleri aktive olup, interferon- γ (INF- γ), TNF- α , IL-2, IL-15, IL-17, IL-18 ve IL-22 gibi sitokinlerin salınmasıyla inflamatuvar cevap oluşmaya başlar. IL-2, IL-17 ve INF- γ T hücre proliferasyonunu indükler Th öncüllerinin aktif Th-1 lenfositlere dönüşmesini sağlar, böylece yanıt sürekli hale gelir. INF- γ ve TNF- α makrofajların dev hücrelere farklılaşmasını sağlar sonuç olarak merkezinde dev hücreler ve çevresinde lenfositik infiltrasyon yapısı ile granülom meydana gelir (47,48).

Sarkoidozun erken evrelerinde, dokuda yoğun bir şekilde artan CD4+ T lenfositler nedeniyle CD4+/CD8+ oranı oldukça yüksektir. Bu durum, BAL artmış lenfosit sayısı ve yüksek CD4+/CD8+ oranı ile karşımıza çıkmaktadır (49).

Granüloamatöz inflamasyon, pro-inflamatuvar sitokinler, düzenleyici sitokinler ve regülatuvar T hücrelerin arasındaki etkileşimler sonucu kalıcı inflamasyona ya da fibroze doğru ilerleyebilmektedir. Sarkoidozda granülom tamamen iyileşebilir veya obliteratif fibroze uğrayabilir ve bunun sonucunda interstisyel fibrozis gelişebilir(50,51). Alveolar makrofajlar, dev hücreler ve epitelioid hücrelerin ürettiği mediyatörlerin, fibroblastları aktive ederek fibrozis gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu mediyatörler başta TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler olarak fibroblastlarda profibrotik sinyalleme kaskadlarını aktive ederek fibroblastların çoğalmalarını ve kollajen üretimini artırır (52,53). Alveolar makrofajlar tarafından üretilen CC-kemokin ligandı 18 (CCL-18), sarkoidoz ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) dahil olmak üzere diğer fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında da fibroblast aktivasyonu yaparak kollajen sentezini artırdığı gösterilmiştir (54). Ayrıca fibrotik sarkoidozda hipoksiye sekonder faktör-1 α , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) düzeylerinde artış bildirilmiştir (55,56).

Histopatolojik olarak bakıldığında granülomun merkezinde, epitelioid ve multinükleer dev hücreler, mononükleer fagosit bulunurken bu dev hücrelerin çevresi

başlıca CD4+ T lenfositler daha nadir olarak B lenfosit ve CD8+ T lenfositlerden ve oluşan lenfositik infiltrasyon ile çevrelenmiştir. (Şekil 1).



Epiteloid histiositler ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşan granülomlar (HEX400)

Granülomları çevreleyen yaygın fibrozis izlenmektedir (HEX400)

Şekil 1. Sarkoidozda Granülom Yapısının Histopatolojik Görünümü (Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Profesör Doktor Funda Demirağ izniyle)

Granülom yapısı incelendiğinde merkezinde sarkoidoza spesifik olmayan başka hastalıklarda da izlenebilen inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Bunlardan asteroid cisimcikleri yıldız şekilli, asidofilik ve lipoprotein metabolizma ürünüyken schaumann cisimcikleri konsantrik yapıda, bazofilik ve kalsiyum, demir içerir. Her ikisi de sitoplazmik yerleşimlidir. Kronik hastalıkta, granülomlar lenfositik infiltrasyonun azalmasıyla birlikte, eozinofilik kollajen açısından zengin hyalinize fibrotik nodüllere dönüşür (57).

2.5. KLİNİK

Sarkoidozlu hastalar multisistemik tutulum nedeniyle birçok semptom ve klinik tablo ile farklı branş hekimlerine başvurabilirler. Tutulum gösteren organa spesifik semptomlar olabileceği gibi, hastaların yaklaşık üçte birinde silik ve sinsi bir tablo olan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlarla da ortaya çıkabilir (19,58). Sarkoidoz tanısı çoğunlukla akciğer grafisinde tesadüfen saptanan patolojiler ile alınmaktadır ve tamamen asemptomatik olabilir. Hastalığın klinik tablosu etnik kökene, ırk, yaş, cinsiyet, hastalığın süresine, tutulan organa ve granülomatöz sürecin aktivitesine bağlıdır (59,60).

Klinik belirtilerin seyri akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut seyirli hastalığa örnek olarak Löfgren ve Heerfordt sendromları verilebilir. Eritema nodozum, bilateral hiler adenopati ve poliartrit/artralji “Löfgren Sendromu” olarak tanımlanır. Löfgren sendromunda tablo akut olarak başlar fakat iyi prognozla karakterizedir (61). Heerfordt sendromu ise üveit, ateş, parotis ve submaksiller tükürük bezlerinin genişlemesi ve fasiyal paralizi ile karakterize nadir bir sendromdur. Subakut seyirde genellikle 2 seneden kısa süren nonspesifik semptomlar hâkimdir. Kronik seyir ise sinsi başlangıç ve 2 seneden uzun süren semptomlar ile karakterizedir. Kronik seyirde remisyon çok olmayıp nüksler daha sık izlenir (61–63).

2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz

Sarkoidozda en sık tutulum yeri akciğerlerdir ve hastaların %90'ından fazlası etkilenmektedir. Klinik prezentasyon asemptomatik hastalıktan, solunum yetmezliğine morbidite ve mortaliteye kadar uzanan geniş bir yelpazededir.

Akciğer tutulumu mediastinal lenf nodları, parankim, hava yolları, plevra ve pulmoner vasküler yapılarda olabilir. Plevral tutulum nadirdir ve tutulumla bağlı plevral efüzyon, şilotoraks, pnömotoraks, plevral kalınlaşma izlenebilir (64). Hastalarda konstitüsyonel semptomlara ek olarak yaklaşık %30-50 oranında solunum sistemine ait semptomlar görülmektedir (19). En sık görülen semptomlar progresif dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısıdır daha az oranda balgam ve hemoptizi de görülür (74).

Pulmoner sarkoidozda fizik muayene genellikle normaldir. Oskültasyonda %20 oranında ral duyulabilir, fibrozis gelişmesiyle velcro rallere çomak parmak eşlik edebilir. Larinks, trakea ve endobronşiyal tutulumla bağlı ronküs ve wheezing duyulabilir. Hastaların % 20'sinde hava yolu hiperaktivitesi bildirilmiştir (65). Plevral efüzyon varlığında solunum seslerinde azalma ve matite görülebilir (66).

Üst solunum yolu tutulum nadir olmakla birlikte en sık epiglottis tutulumu izlenmektedir. Granülomatöz inflamasyon sonucu rekürren sinirin etkilenmesiyle ses kısıklığı görülebilir (67).

2.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum

2.5.2.1. Lenf bezi tutulumu

Sarkoidozda en sık intratorasik lenfadenopati görülür. Periferik lenfadenopatiler daha az sıklıktadadır, pulmoner tutulum olmaksızın görülebilir ve genelde semptom vermezler (68).

Periferik lenfadenopati servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde görülür. Lenf bezleri genellikle ağrısız ve hareketlidirler. Ülserasyon göstermezler ve drene olmazlar (19). Palpable lenf bezleri, tanıda biyopsi için tercih edilen yerlerdendir.

Dalak tutulumu çoğunlukla sessizdir, hastaların %6'sında splenomegali görülür, sol üst kadranda hassasiyet ve erken tokluğa neden olabilir(69). Splenomegali olan hastalarda akciğer tutulumuna ek karaciğer tutulumu da eşlik eder (70). Sarkoidoza bağlı hipersplenizm anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olabilir (71).

2.5.2.2. Cilt tutulumu

Sarkoidozda en sık ekstratorasik organ tutulumu deridir. Hastaların yaklaşık %25'inde deri lezyonları sarkoidozun tipik ilk belirtileri olabilir ve cilde sınırlı kalabilir (72). Cilt lezyonları spesifik ve nonspesifik olarak iki gruba ayrılır. Histopatolojik incelemede spesifik cilt lezyonlarında non-kazeifiye granülomlar gözlemlenirken, non-spesifik lezyonlarda granülom bulunmaz (73).

Spesifik lezyonlar arasında papüller, plaklar, subkutan nodüller ve lupus pernio yer alır. Lupus pernio, burun, dudaklar, yanaklar ve kulaklarda morumsu sert plaklarla karakterizedir ve genellikle kronik hastalığı işaret eder, kendi kendine remisyon nadirdir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda siktir ve kötü prognozla ilişkilidir (19).

Nonspesifik lezyonlara örnek olarak eritema nodosum, alopesi, tırnaklarda distrofi ve hiperkeratoz verilebilir. Eritema nodosum, alt ekstremitelerde ağırlı, eritemli nodüller şekildedir nadiren üst ekstremitede de bulunabilir. Genelde 6-8 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve iyi prognozla ilişkilidir (74). Eritema nodosum biyopsi

örneklerinde granülom içermez. Avrupalı, Meksikalı özellikle kadın hastalarda görülür(19).

Cilt lezyonları, sarkoidozun sistemik tutulum açısından taranması için bir ipucu olabilir (75). Cilt biyopsisi, sarkoidozun spesifik lezyonlarında yüksek duyarlılığa sahiptir ve parankimal tutulumu olan hastalarda histopatolojik tanı için daha az invazivdir (76).

2.5.2.3. Göz tutulumu

Oküler sarkoidoz hastalarda %11-83 oranında görülür (77). Gözün veya orbitanın herhangi bir kısmı etkilenebilir (19).

Üveit, en sık karşımıza çıkan klinik tablodur. %80 anterior üveit şeklindedir ve bilateralidir. Gözde akut ağrı, kızarıklık ve ışığa hassasiyet şeklinde bulgu verir (78). Kendiliğinden iyileşebilir bazen tedavide lokal kortikosteroidler yeterlidir (79). Posterior üveit daha az sıklıkta görülür, santral sinir sistemi tutulum riski daha yüksektir. Kronik üveit sinsi seyirlidir; katarakt, glokom ve görme kaybına yol açabilir, sistemik tedavi gereklidir(19). Heerfordt sendromunun bir komponenti olan üveit, asemptomatik başlayarak görme kaybına kadar ilerleyebilir (80,81).

Oküler sarkoidoz duyu kaybına yol açtığı için her hastada mutlaka tanı anında tarama yapılmalıdır. Takiplerde görmede değişiklik, bulanık görme, görme alanında daralma, fotofobi ve kızarıklık olması durumunda American Thoracic Society (ATS) 2020 sarkoidoz rehber önerileri doğrultusunda temel göz muayenesi yapmak gerekir (82).

2.5.2.4. Nörolojik sistem tutulumu

Nörolojik tutulum, sarkoidozlu hastaların yaklaşık %5-10'unda gözlemlense de otopsi serilerinde bu oran %15-25 olarak belirlenmesi hastalığın daha yaygın olduğunu göstermektedir(83). Nörosarkoidozda santral veya periferik sinir sisteminin herhangi bir bölümü etkilenebilir sıklıkla kafa tabanını tutma eğilimi vardır (84,85).

En sık kraniyal sinir tutulumu görülür. Yüz felci, fasiyal sinir (VII. kraniyal sinir) tutulumu sonucu gelişir ve en sık etkilenen kraniyal sinirdir. Genellikle iyi seyirli olup tek veya çift taraflı olabilir, steroid tedavisine iyi yanıt verir. Optik sinir (II. kraniyal sinir) ve vestibulokoklear sinir (VIII. kraniyal sinir) tutulumları da izlenebilmektedir (86,87).

Periferik sinir sistemi tutulumları kliniğe his kaybı, ağrı, karıncalanma ve yanma gibi şikayetlerle yansımaktadır (88). Beyinde yer kaplayan kitlesel lezyonlar şeklinde de bulgu gösterebilir ve maligniteyle karışabilir. Bu lezyonlar en sık hipotalamus ve hipofiz bezlerinde bulunur, nöroendokrin disfonksiyon yapabilir. Nörosarkoidozda tutulum yerine göre baş ağrısı, işitme kaybı, denge bozuklukları, görme sorunları, kas güçsüzlüğü, psikiyatrik ve kognitif bozukluk görülebilir.

Nörosarkoidozda biyopsi oldukça invaziv olması nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Tanıyı desteklemek için görüntülemeye bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (19). Gadolinyumlu MRG nörosarkoidozda hem lezyonların saptanması hem de takibinde en etkili yöntemdir.

2.5.2.5. Kardiyovasküler sistem tutulumu

Sarkoidozda miyokardiyal tutulum % 5 gibi oldukça az bir oranda görülürken otopsi sonuçlarına göre %20-60 oranındadır (89). Sistemik veya pulmoner tutulum olmadan da ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri değişkendir, asemptomatik bir klinikten iyi huylu aritmilere veya yüksek dereceli kalp bloğundan ani ölüme kadar uzanır.

Klinik aritmi, ileti sistemi bozuklukları, kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon, ventriküler anevrizma ve konjestif kalp yetmezliği olarak karşımıza çıkabilir (62,88,90). En sık rastlanan aritmi, atriyoventriküler bloktur bunu ventriküler taşikardi ve supraventriküler aritmiler takip eder (88). Kardiyak tutulum sarkoidozda sık ölüm nedenlerin biridir ve kötü prognoz göstergesidir. (13).

Elektrokardiyogram (EKG), 24 saatlik holter, ekokardiyografi, gadolinyumlu kardiyak MRG, 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET),

Thallium-201 sintigrafisi kardiyak sarkoidozda tanısal tetkikler arasında yer almaktadır(88,91). Gadolinium MRG ve FDG-PET ekstrakardiyak sarkoidozu ve şüpheli kardiyak tutulumu olan hastalar için, hem tanısal hem de prognostik bilgi elde etmek amaçlı kullanılan yararlı bir tarama yöntemleridir(82). Sarkoidoz tanılı her hastaya tanı anında asemptomatik kardiyak tutulum riski açısından kardiyolojik muayene mutlaka yapılmalıdır (92,93).

2.5.2.6. Renal tutulum

Sarkoidoz böbrekleri doğrudan etkileyerek nadiren interstisyel nefrit yapabilir, izole renal tutulum %5'in altındadır (19). Böbrek yetmezliği genelde hiperkalsemi, hiperkalsüri ve nefrokalsinozis gibi kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklere sekonder gelişmektedir (94). Renal sarkoidoz, primer renal karsinom ile karışabilir, renal karsinomlarda da granülatöz inflamasyon bildirilen vakalar olmuştur (95).

Renal sarkoidoz sinsi seyirlidir tedavi edilmediğinde hasar kronik böbrek yetmezliğine ve son evre böbrek hastalığına yol açabilir (82). Bu risk açısından hastalar kontrollerde böbrek fonksiyon testleri, kan kalsiyumu ve 24 saat idrar kalsiyumu ile takip edilmelidir (82,96).

2.5.2.7. Karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu

Karaciğer tutulumu diğer gastrointestinal sistem organlara göre sıktır. Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz bireylere göre daha fazla görülür (79). Çoğunlukla asemptomatiktir. Epigastrik ağrı, yutma güçlüğü, mide bulantısı, kusma, ateş, ishal, kilo kaybı, kaşıntı ve sarılık gibi semptomlar görülebilir (97). Karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati ve portal hipertansiyon nadir görülür fakat mortalite nedeni olabilir (88,98).

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlenebilir, hafif bozukluk olan asemptomatik hastalarda yakın takip ile spontan remisyon izlenebilir, kortikosteroid tedavisi verilmesine gerek yoktur (19). Şiddetli karaciğer disfonksiyonu, kolestaz, diffüz intrahepatik biliyer striktür, hepatik ven trombozu veya portal hipertansiyon bulguları olan hastalarda kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.

Sarkoidozda gastrointestinal sisteminde tutulum karaciğer hariç oldukça nadirdir ve insidansı %1'in altındadır. En sık mide tutulumu görülür. Özofagus, apandisit, ince barsaklar, pankreas, kolon ve rektum tutulumu daha az sıklıkta (19).

2.5.2.8. Kas-İskelet sistemi tutulumu

Kas-iskelet tutulumu, sarkoidozlu hastalarda %4-38 oranında görülmektedir ve kemik, kas ve eklemleri etkileyebilir (88). Bütün sarkoidoz hastalarının içinde artralji %70, artrit ise %25 oranında rastlanmaktadır (99). En sık ayak bileği eklemi olmak üzere diğer tutulum görülen yerler dizler, dirsekler, metakarpofalangeal eklemlerdir (19). Eklem tutulumu akut ve geçici veya kronik ve kalıcı olabilir. Akut artrit genellikle gezicidir ve Löfgren sendromu ile görülür. Kronik seyir %5 oranında daha nadir olup cilt lezyonları, pulmoner parankimal tutulum ve yüksek sACE düzeyi ile seyretmektedir (88).

Kas tutulumu nadirdir ve kronik miyopati, miyozit veya kas içi nodüller olarak görülebilir. Kemik tutulumunun yarısından fazlası asemptomatiktir ve kronik hastalık ile ilişkilidir. En sık el ve ayakların, proksimal ve orta falanks kemikleri etkilenmektedir. Lupus perniada nazal kemik de etkilenebilir. Zimba deliği olarak adlandırılan lezyonlar kistik, litik ve nadiren de sklerotik yapıda olabilir ve bu lezyonlara bağlı fraktürler gelişebilir (100). Sarkoidoz daktilitinin kemik lezyonları çok karakteristiktir Perthes-Jüngling hastalığı olarak da bilinir (101). Grafilerde saptanamayan kemik tutulumları teknisyum sintigrafisi, MRG ve FDG-PET ile tespit edilebilir (88).

2.5.2.9. Diğer sistem-organ tutulumları

Hematolojik sistem tutulumuna bağlı laboratuvarında sitopeniler görülebilir (19).

Parotis tutulumunda, bezde tek taraflı veya bilateral şişlik ve ağrı görülür, hastaların %40'ında kendiliğinden sınırlanır(19).

Endokrin sistem tutulumunda hipofiz-hipotalamik tutulum nedeniyle uyku, iştah, sıcaklık veya libido bozuklukları, diabetes insipidus, hiperprolaktinemi, tiroid

bezi ve adrenal bez tutulumlarına sekonder klinik bulgular görülebilir(19). Genitoüriner sistem ve memede çok nadiren tutulum izlenebilir.

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

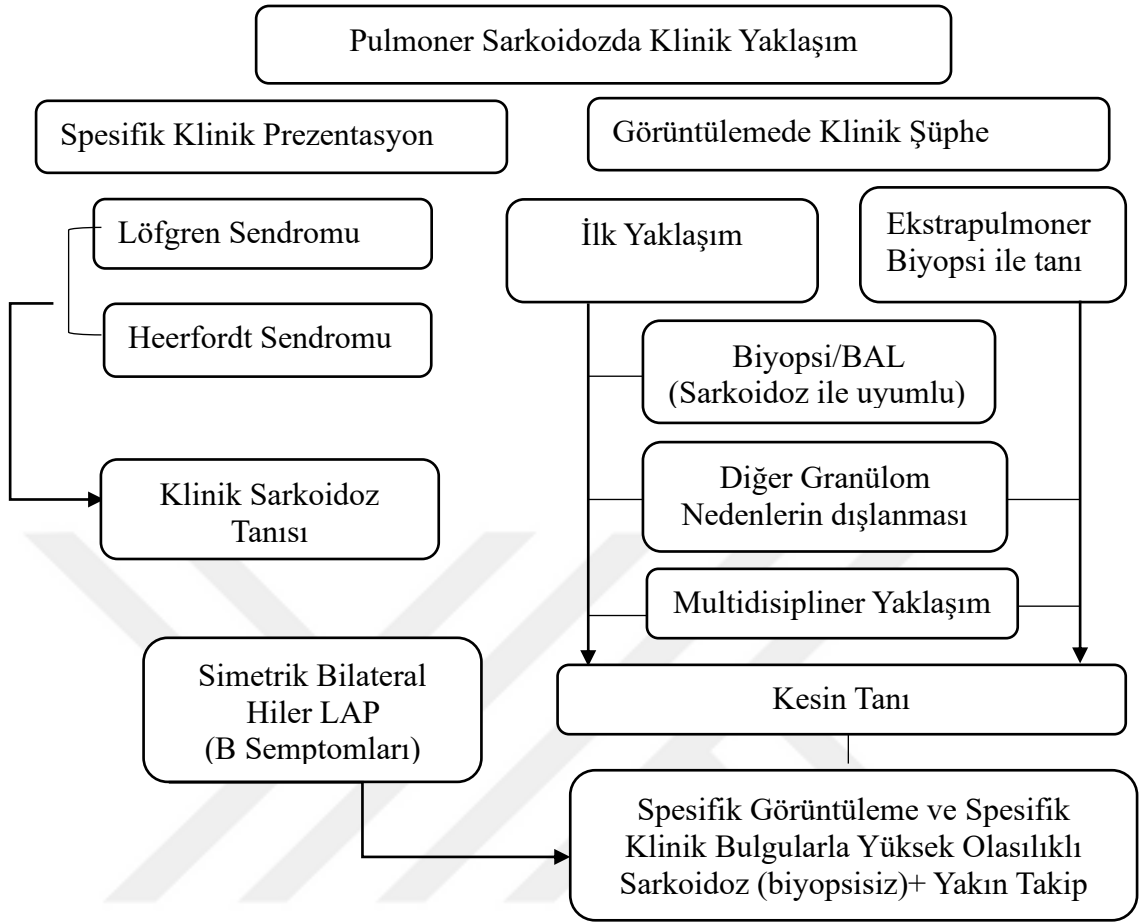
Sarkoidoz tanısı için kesinleşmiş altın standart bir tanı yöntemi henüz yoktur. Sarkoidoz tanısında multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Uyumlu klinik tablonun non-kazeifiye granülomlar ile desteklenmesiyle ve diğer granülom yapan nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır.

ATS 2020 uluslararası sarkoidoz uzlaşısı raporlarına göre, sarkoidoz tanısı için 3 kriter bulunmaktadır:

- Uyumlu bir klinik prezentasyon
- Dokuda nekrotizan olmayan granülomatöz inflamasyon bulgusu
- Diğer granülomatöz hastalık nedenlerin dışlanması.

Pulmoner sarkoidozda klinik yaklaşım Şekil 2’de şematize edilmiştir (102).

Löfgren ve Heerfordt sendromu, lupus pernio, asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati (LAP) gibi sarkoidoza spesifik durumlarda biyopsi yapılmadan patognomonik kabul edilerek yakın takip önerilmektedir (82).



Şekil 2. Sarkoidoz Tanı Algoritması

Hastaların tanı için ilk değerlendirmede, rutin bir prosedür önerilmektedir Tablo 2’de görülmektedir (19).

Sarkoidoz hastaları için tanısal işlemlerin hedefleri şunlardır;

1. Hastalığın histopatolojik tanısını doğrulamak
2. Organ tutulumunun yayılımını ve şiddetini belirlemek
3. Hastalığın stabil veya progresif ilerleme olasılığını belirlemek
4. Hastanın tedaviden yarar görüp görmeyeceğini değerlendirmek.

Tablo 2. Sarkoidozda Önerilen Başlangıç Değerlendirmesi

Anamnez: Mesleksel ve çevresel maruziyet, semptomlar
Fizik Muayene
Postero-anterior Akciğer Grafisi ± YRBT*
Solunum Fonksiyon Testleri: Spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testi
Laboratuvar Testleri: Tam kan sayımı, KCFT, BFT, kalsiyum, vitamin D, tam idrar tetkiki ve 24 saat idrarda kalsiyum
EKG, EKO*
Rutin Oftalmolojik Değerlendirme
Tüberkülin Deri Testi (TDT)
*Kötü prognoz belirtileri olması, klinik-radyolojik uyumsuzluk durumunda YRBT ve kardiyak tutulum, PH kuşkusu olduğunda EKO değerlendirmesi önerilmektedir.

BFT:Böbrek Fonksiyon Testleri, DLCO:Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, EKG:Elektrokardiyogram, EKO:Ekokardiyografi, KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri, YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi, PH: Pulmoner Hipertansiyon, TDT: Tüberkülin Deri Testi

Hastanın başlangıç değerlendirilmesinden sonra tanıya gitmek için radyolojik görüntülemelerle biyopsi için en uygun yer belirlenir. Tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanıda diğer hastalıkların dışlanması için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

2.6.1. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Laboratuvar testleri, tanıyı desteklemek ve tedaviye yanıtı izlemek amacıyla kullanılmaktadır. Sarkoidoza spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Organ ve sistem tutulumunu değerlendirmek için tam kan sayımı, biyokimyada karaciğer ve 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 eozinofili, lökopeni ve nadiren trombositopeni görülür (63,103). Anemi hipersplenizm, kemik iliği tutulumu, kronik hastalık ve otoimmün hemolitik anemiye sekonder ortaya çıkabilir bunların dışında genelde normaldir (104).

Biyokimyada karaciğer enzimlerinde alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri yükselebilir (78). Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye sekonder böbrek testlerinde

bozulma izlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi nonspesifik inflamatuvar belirteçler yüksek olabilir, hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı değildirler. Hipergammaglobulinemi ve D vitamini yüksekliği beklenen bulgulardır (82).

sACE, rehberlerde yer alan kullanılan ilk biyobelirteçtir. Aktive olan makrofajlar tarafından üretilir, granülom yükü ve radyolojik evre II-III ile ilişkilidir (105). Tedavi almamış hastaların %30-80'inde yüksek saptanmıştır (106). Serum lizozim, hastalığın yaygınlık ve aktivitesi ile doğru orantılıdır. Spesifitesi, sACE'den daha düşük olduğu bildirilmiştir. Serum amiloid A (SAA), sarkoidozda yüksek izlenebilir, sarkoidozda spesifik değildir (107). IL-18, IL-12, p40, YKL-40'ın serum konsantrasyonları sarkoidozda yüksek bulunmuştur (108). Sarkoidoz için biyobelirteç çalışmaları halen devam etmekte olup soluble IL-2 reseptör, kitotriozidaz, neopterin gibi biyomarkerlar gelecekte tanı aracı olarak kullanılma potansiyeli vardır (107,109).

TDT, daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmış bağışıklık yanıtı oluşturup oluşturmadığını gösterir. Sarkoidozda aktif hastalarda anejektir, tanı için destekleyici bir bulgu olmasına rağmen standart bir uygulama değildir (110).

2.6.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri

Pulmoner sarkoidozda radyolojik görüntüleme hem tanıda hem takipte önemli bir yere sahiptir ve en sık kullanılan tanı yöntemidir. Hastalığın organ-sistem yaygınlığını değerlendirmede ve evrelemede kullanılmaktadır. Sarkoidoz en sık akciğerlerde tutulum yapmaktadır ve %90'dan fazla intratorasik lenf nodu ve/veya parankim tutulumu görülür.

Akciğer grafisinde en sık bilateral hiler lenfadenopati olmak üzere, mediastinal lenf nodu tutulumu, parankimde bilateral yaygın sıklıkla üst ve orta zonlarda nodüler veya retikülonodüler opasiteli infiltrasyonlar ve ilerleyen dönemde üst loblarda volüm kaybı, fibrotik çekintiler, hiler retraksiyon, buller ve bal peteği görünümü görülebilir (8,63,111,112). Ancak vakaların %20'sinde akciğer grafisi normaldir (92).

Sarkoidozda evreleme, akciğer grafisi ile yapılır, scadding evrelemesi olarak bilinen bu skorlamanın prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (92). Tablo 3'te özetlenmiştir (92,113).

Tablo 3. Sarkoidozda Radyolojik Evreleme Sistemi

Evre	Radyografik Özellikler	Görülme Oranı %	Spontan Remisyon
0	Normal görünüm	%5-15	-
I	Bilateral hiler LAP	%45-65	%50-90
II	Bilateral hiler LAP ve parankimal infiltrasyon	%30-40	%30-70
III	Parankimal infiltrasyon	%10-15	%10-20
IV	Pulmoner fibrozis	%5	-



EVRE 1

EVRE 2

EVRE 3

EVRE 4

Hastalığın başlangıç radyolojik evresi spontan rezolüsyonla yakından ilişkilidir (92). Hastalığın evresi arttıkça spontan remisyon oranlarında düşme gözlenmektedir (92). Evre I ve spontan remisyon oranı en yüksek ve en sık saptanan evredir. Evre IV, fibrotik evre olması nedeniyle spontan remisyon görülmez.

Toraks BT, klinik-radyolojik uyumsuzluk, akciğer grafisi normalken klinik olarak sarkoidoz şüphesi varsa, komplikasyon, enfeksiyon ve maligniteyi dışlamak için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Sarkoidozda tercih edilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), parankim lezyonlarını ve mediastinal lenfadenopatileri daha ayrıntılı incelememize imkân sağlamaktadır.

YRBT’de en sık saptanan patoloji mediastinal lenfadenopati ve perilenfatik pulmoner nodüldür. Tipik olarak bilateral hiler lenfadenopati görülmektedir, sağ hiler LAP biraz daha sıktır. Hiluslar dışında sağ alt paratrakeal, subkarinal ve aortopulmoner lenf nodları da büyümektedir (114). Hastalarında %50’sinde lenf bezlerinde kronikleşerek kalsifikasyon gelişmektedir. Büyüyen lenf bezi nadiren bası semptomu oluşturmaktadır (86).

YRBT’de saptanan parankimal lezyonlar; perilenfatik nodül, konglomere kitleler, konsolidasyon, buzlu cam görünümü, mozaik perfüzyon, hava hapsi, düzensiz retikülasyon, septal kalınlaşma, subplevral interstisyel kalınlaşma, parankimal bant, fibrozis bulgularıdır. Tipik olarak simetriktir, üst ve orta lob tutulumu baskındır (92,115,116).

Perilenfatik nodüller 2-5 mm boyutlarında, yamalı tarzda tutulum, iyi sınırlı, solid, karakteristik olarak parahiler, peribronkovasküler, interlober fissürler ve subplevral bölgelerde görülür. Küçük nodüller birleşme eğilimindedir ve bir araya gelerek galaksi benzeri bir görünüm oluşur, bu görünüme “galaksi işareti” adı verilir (81,117,118).

Pulmoner fibrozis gelişen hastalarda santralden perifere doğru lineer opasitelerin ve hilusların yukarı doğru yer değiştirmesiyle kartal kanadı görünümü ortaya çıkar (57). Sarkoidozda kaviter lezyon görülme ihtimali düşüktür, saptandığında eşlik eden enfektif hastalıklar dışlanmalıdır.

FDG-PET, hastalık aktivitesini ve dağılımını değerlendirmek, tanısal biyopsi için uygun alanları belirlemede kullanılmaktadır (119). MRG nörosarkoidoz, kardiyak sarkoidoz ve iskelet sistemi tutulumunu göstermek için kullanılır (120).

Galyum-67 sintigrafisi, hastalığı göstermede duyarlılığı %60-90 arasında değişmektedir (119). Galyum-67 sintigrafisinde sarkoidoza özel tutulum patern olan “lamda işareti” bilateral hiler sağ paratrakeal lenf nodu tutulumudur, “panda işareti” parotis ve lakrimal gland tutulumudur. Sarkoidoz tanısı, lambda ve panda işaretleri varlığında uygun klinik ve laboratuvar bulgular ile doku biyopsisi olmadan konulabilir

(112,120,121). Galyum-67 sintigrafisi, pulmoner fibrozisli doku ile aktif granülatözölü dokuyu ayırt etmede yararlı olduğu düşünölmesine rağmen günümüzde pek kullanılmamaktadır (120). Somatostatin Reseptör Sintigrafisi ile oktreotid görüntöleri galyum ile elde edilen görüntölerden daha yüksek kaliteli olup lenf nodlarının sınırları daha net ayırt edilmektedir (119), sACE düzeyi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (122).

2.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testi (SFT), akciğer tutulumunun şiddetini belirlemek, hastalığın klinik seyrini izlemek ve tedavi yanıtını görmek için oldukça önemlidir. Solunum semptomları ve akciğer grafisi normal olsa bile hastalarda, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) da dahil olmak üzere tüm solunum fonksiyon testlerinin hastalığın başlangıcında ve takiplerinde yapılmalıdır.

Genellikle restriktif fonksiyon bozukluğu görülür fakat obstriktif ve miks tip fonksiyon bozukluk da görölabilir (123). Restriktif tipte, parankim tutulumuna sekonder ekspansiyonun azalmasıyla FVC düşüklüğü ile karakterizedir, FEV1/FVC korunmuş olabilir ve DLCO azalır. Obstriktif tip hava akım kısıtlılığına bağı FEV1/FVC oranında azalma görülür (124). Hava yolu aşırı duyarlılığı da görölabilir (125).

Sarkoidozda evre arttıkça, parankimal tutulum ve fibrozisin yaygınlaşmasıyla DLCO ve FVC düşüşünde artış gözlenir. SFT normalken DLCO'da orantısız azalma vasküler disfonksiyonun erken göstergesi olarak pulmoner hipertansiyonu işaret edebilir (151,152).

2.6.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Sarkoidoz ön tanısı konulduğunda, ilk adım biyopsi için uygun ulaşılması kolay ve riski en az olan bir yer seçmektir. FDG-PET biyopsi yapılacak bölgenin belirlenmesinde yardımcı olur (126). Girişimsel tanı yöntemleri tutulan organa göre değişmekte olup her organdan biyopsi yapılabilir. Birden fazla organ tutulumu varlığında tek bir organda granölomun gösterilmesi yeterlidir, her organdan biyopsi

almaya gerek yoktur (88). Cilt, dudak veya ele gelen lenf nodları biyopsi için olası bölgeler olabilir (19).

FOB ile endobronşiyal biyopsi (EBB), transbronşiyal biyopsi (TBB), transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), BAL ve kriyobiyopsi ile histopatolojik tanıya gidilebilir. BAL'da, lenfosit oranının %15'in üzerinde olması tipiktir. Genellikle eozinofil ve nötrofiller normaldir. CD4/CD8 oranının 3,5'tan yüksek olması tanıyı destekleyici bir bulgudur (92,127). BAL sıvısında nötrofil artışı kötü prognozu göstermektedir (128).

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile hiler ve mediastinal lenf bezlerinden ince iğne aspirasyonu ile tanı konulabilmektedir (88,129). EBUS ile alınan biyopsiler bronkoskopik yöntemlere göre daha yüksek tanısal değere sahiptir (82,130,131).

Bronkoskopik girişimler ile tanısal olmayan hastalarda video destekli torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinoskopi (MDX), mediastinostomi, torakotomi tanıya ulaşılabilir(19). Bu cerrahi işlemlerin %90'dan fazla tanısal olduğu bildirilmiştir(19). Karaciğer biyopsisi nadiren endikedir. Skalen biyopsi kullanımı artık önerilmemektedir (19).

2.6.5. Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz tanısını kesinleştirmek için ilk değerlendirmede ve tedaviye yanıtızsızlık gibi atipik klinik özelliklere sahip sarkoidoz hastalarında ayırıcı tanı dikkate alınmalı, nonkazeifiye granülomların gösterilmesi tek başına sarkoidoz tanısı için yeterli olmayıp alternatif tanılar güvenilir bir şekilde dışlanmalıdır (82).

Sarkoidozun ayırıcı tanısı tipik olarak enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz granümatöz nedenler olarak kategorize edilmektedir. Başta tüberküloz olmak üzere brusella, histoplasmoz, toksoplazma, HIV gibi diğer enfektif hastalıklar, berilyum ve silika gibi çevresel toz maruziyetler, hipersensivite pnömonisi ve IgG4 ilişkili interstisyel hastalıklar, vaskülitler, pnömokonyoz, maligniteler, lenfoproliferatif hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve immün yetmezlik sendromları gibi nedenler ayırıcı tanıda yer almaktadır.

Sarkoidoz teşhisi, tam bir öykü ve fizik muayene gerektirir, gerektiğinde diğer hastalıkları dışlamak için ek testler gerekebilmektedir. Ayırıcı tanıda yer alabilecek hastalıklar Tablo 4’te özetlenmiştir (19,82,86).

Tablo 4. Sarkoidozda Ayırıcı Tanı

Kategori	Spesifik Hastalık
Maruziyet/ Toksiner	- İlaç ilişkili Hipersensitivite (adalimumab, etanercept, infliksimab, metotreksat) - Yabancı Cisim Granülomu - Hipersensitivite Pnömonisi - Pnömokonyozlar (alüminyum, berilyum, kobalt, talk, titanyum, zirkonyum)
İmmün ilişkili	- Kronik Granümatöz Hastalık - Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - IgG4 ile ilişkili hastalık
Enfeksiyon	- Bakteriyel (brusella, bartonella henselae, tüberküloz dışı mikobakteri, tüberküloz) - Fungal (aspergilloz, blastomikoz, koksidioidomikoz, kriptokokoz, histoplazmoz, pneumocystis jiroveci) - Paraziter (ekinokokoz, leyişmanyoz, şistozomiyazis, toksoplazmoz) - Viral (HSV)
İnflamasyon	- Bronkosenrik Granülom (astım ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis ilişkili) - Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz - Lenfositik İnterstitiyel Pnömoni
Malignite	- Lenfoma - Lenfomatoid Granümatozis - Sarkoid Benzeri Granülom Reaksiyonu
Vaskülit	- Eozinofilik Granümatöz Polianjitis (Churg Strauss send.) - Granülatomozlu Polianjitis (Wegener send.) - Mikroskopik Polianjitis

2.7. TEDAVİ

Sarkoidozda klinik ve prognostik çeşitlilik, doğal seyir, hastaların tedaviye verdiği farklı yanıtlar, ilaçların dozu ve süresiyle ilgili belirsizlik uygun standart bir tedavi algoritması belirlemeyi zorlaştırmıştır. Etiyolojisi halen tam aydınlatılamadığı için etiyolojiye yönelik bir tedavi yoktur. Yapılan çalışmalar sonucu kesin bir fikir

birliği oluşmaması sarkoidoz hakkındaki terapötik tartışmalar kimi, ne zaman ve nasıl tedavi edeceğine dair sorularla doludur.

Sarkoidozda tedavinin amacı organ hasarını ve fibrotik hastalığı önleyerek morbidite ve mortalite riskini düşürmek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (4,57). şu an kullanılan tedavi, küratif olmaktan çok granülatöz inflamasyonu baskılayarak sınırlandırmaya yöneliktir.

Sistemik steroidler semptomatik hastalığın tedavisi için ilk tercihtir. Sistemik tedavi gerektiren endikasyonlar; kardiyak ve nörolojik tutulum, lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumu, kozmetik olarak şekil bozukluğu yapan cilt tutulumu, hiperkalsemi, nefrokalsinozis, posterior üveittir. Pulmoner ve diğer ekstrapulmoner hastalıklarda ilerleyici, organda kalıcı hasar riski ve semptomatik hastalık durumunda tedavi edilmesi gerekmektedir.

Pulmoner sarkoidozda asemptomatik, akciğer fonksiyonlarında kayıp olmadığu sürece evre I-II-III hastaları tedavisiz takip edilebilir. Evre I hastalar büyük çoğunluğu kendiliğinden remisyona girerken, evre II ve III hastalığı olan hastalarda hastalık seyri daha değişkendir. Takiplerde semptom ve bulguların ağırlığu hastalığın ilerleme hızına göre klinisyen görüşü ile tedavi kararı verilir. Asemptomatik veya hafif semptomatik, dirençli pulmoner infiltrasyonları veya progresif akciğer fonksiyon kaybı olan hastalarda remisyon olasılığu düşük de olsa tedaviye ihtiyaç duyulabilir (132).

Tedaviye erken başlanmasının hastalığın doğal seyrini değiştirdiğu veya ileri evre hastalığa ilerlemesini önlediğu gösterilememiştir (5). Radyolojik değişikliklerin erken tespiti ve kortikosteroidlerin kullanımı semptomları iyileştirebilir, ancak bu iyileşmenin 2 yıldan fazla sürdüğuine dair bir kanıt yoktur (133). Tedavi yanıtını değerlendirmek güvenilir bir belirteç olmadığu için zordur.

Sarkoidozda medikal tedaviyi; kortikosteroidler (KS), KS gereksinimi azaltan ajanlar olan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD-disease modifying antirheumatic drug), Biyolojik ajan olan TNF- α inhibitörleri oluşturur (4,92). En sık kullanılan ajanlar Tablo 5'te özetlenmiştir (4).

Tablo 5. Sarkoidoz Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İlaç	Doz	Endikasyonlar	Önemli Yan Etkiler
Prednizon/ Prednizolon	20 mg/gün başlangıç; 5-10 mg/gün idame	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Oküler, Kutanöz, Renal tutulum	Kilo alma, Diyabetes mellitus, Osteoporoz, Hipertansiyon, Glokom, İnfeksiyon
Metotreksat	10-15 mg/hafta	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Oküler, Kutanöz tutulum	Bulantı, Lökopeni, İnfeksiyon, Hepatotoksite, Pulmoner toksisite
Leflunomid	10-20 mg/gün	Pulmoner, Okuler, Kutanöz tutulum	Bulantı, Diyare, Hepatotoksisite, Döküntü, Periferik nöropati
Azatioprin	50-250 mg/gün	Pulmoner, Renal, Nörolojik tutulum	Halsizlik, Lökopeni, İnfeksiyon, Hepatotoksisite
Mikofenolat Mofetil (MMF)	50-1500 mg/gün	Nörolojik, renal, kutanöz tutulum	Diyare, Lökopeni, İnfeksiyon, Malignite
İnfliksımab	3-5 mg/kg başlangıç, 2 hafta sonra her 4-6 Haftada bir doz	Pulmoner, Nörolojik, Kutanöz, Renal Tutulum	İnfeksiyonlar, Allerjik reaksiyon
Adalimumab	40 mg/1-2 hafta subkutan	Pulmoner, Nörolojik, Kutanöz, Renal Tutulum	İnfeksiyonlar, Allerjik reaksiyon
Hidroksiklorokin	200-400 mg/gün	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Kutanöz, Renal Tutulum	Retinopati, Görme Kaybı Döküntü, Miyopati

2.7.1. Kortikosteroid Tedavisi

Sistemik steroidler, sarkoidozda birinci basamak temel tedavidir (4). Bu tedavi, genel hastalık kontrolü sağlar, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirir, hastalığın ilerlemesini yavaşlatır (134–136). Radyolojik infiltrasyonları ve spirometrik fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (134). Pulmoner sarkoidozda steroid endikasyonları aşağıdaki gibidir;

- Pulmoner semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda,
- 3-6 aylık takiplerde SFT’de total akciğer kapasitesinde (TLC) ≥ 10 , FVC’de ≥ 15 ve DLCO’da ≥ 20 azalma, gaz değişiminin istirahatatta veya egzersiz ile kötüleşmesi

- Progresif radyolojik değişiklikler; interstisyel opasitelerde kötüleşme, kavitelerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında ilerleme (92,137).

Kortikosteroid başlangıç dozu ilk çalışmalarda prednizon ya da eşdeğeri 1 mg/kg veya günde 40 mg önerilirken güncel çalışmalarda, başlangıç dozu günde 20 mg prednizonun etkinlik, hastalık kontrolü, fizyoloji ve yaşam kalitesi parametrelerinde yüksek dozlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (4,138,139). Bir çalışmada FVC'deki iyileşme yanıtının prednizon dozuyla ilişkili olmadığını gösterilmiştir (140). Pulmoner sarkoidoz için şu anda önerilen başlangıç dozu günde 20 mg prednizon veya eşdeğeridir (4,92).

Sistemik kortikosteroid başlandıktan 4-6 hafta içerisinde hasta yakın takibe alınarak yanıt değerlendirilmesi yapılmaktadır. Kortikosteroidlerin azaltılması yanıtla göre kişiselleştirilebilir. 3-6 hafta sonra başlangıç dozundan 5-10 mg/gün azaltılır ve tedaviden yaklaşık 6 ay sonra 5-10 mg prednizon idame dozu hedeflenir. İdamede önerilen ortalama tedavi süresi 6-24 aydır ve 3 aylık aralarla yakın izlem gerekmektedir (135). İdame dozu mümkün olan en düşük dozda, etiyolojik antijenin temizlenmesine ve granümatöz reaksiyonun baskılanmasına yetecek kadar uzun süreli olmalıdır (141). Doz azaltma esnasında semptomlar nüks ederse semptom kontrolünün sağlandığı en düşük doza kadar yükseltilir ve bu dozda tedavi sürdürülür (135).

Cilt lezyonları, anterior üveit, nazal polip varlığında topikal steroid tedavisi yeterli olabilmektedir. Pulmoner sarkoidozda inhaler steroidlerin sistemik steroidler kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (137,142). Sadece endobronşiyal tutulumu olan veya asıl semptomu öksürük olan hastalarda kullanımı önerilmekte rutin kullanım önerilmemektedir(143).

Kortikosteroidler hızlı etkili ajanlardır ancak uzun süreli kullanıma bağlı birçok yan etkisi vardır. Aşırı kilo alımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, miyopati, glom, gastrit, osteoporoz, enfeksiyona yatkınlık ,ciltte incelme ve morarma bu yan etkiler arasındadır(144). Günde 10 mg ve daha fazla prednizon (ve eşdeğeri) alan hastalarda,

pneumocystis jirovecii profilaksisi için haftada 3 gün trimetoprim/sülfametoksazol 160/800 mg önerilmektedir. (145).

2.7.2. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Hastalığın şiddetli seyretmesi, nükslerin gelişmesi, kortikosteroid idame dozunun 10-15 mg altına düşülememesi, kortikosteroid direnci, tolere edilemeyen yan etkiler ve hastanın kortikosteroid tedavisini kabul etmemesi gibi durumlarda tedaviye ikinci basamak bir anti-inflamatuvar ajan eklenmelidir (146). Kortikosteroid direnci, 3 ay boyunca 15 mg/gün yeterli steroid tedavi altında hastalığın progrese olmasıdır. 3 aylık tedaviye rağmen klinik cevap halen alınamamışsa daha uzun süreli tedaviye yanıt verme ihtimali düşüktür (43).

Metotreksat (MTX): Pulmoner sarkoidozda 2. basamak ajanlar arasında önerilen ilk seçenek ve en sık kullanılan tedavidir (4,146). Pulmoner sarkoidozda hastalık kontrolü, steroid doz azaltılmasında, radyolojide ve FVC'de iyileşmede yüksek etkinlik göstermiştir (146–149). Nörosarkoidoz, kalp tutulumu, cilt, göz ve bozulmuş kalsiyum metabolizmasında da etkinliği kanıtlanmıştır (19). Böbrek ve sarkoidozdan bağımsız karaciğer hastalığı olan hastalarda kaçınılmalıdır. Tedavi öncesi doğurganlık çağındaki hastalar teratojenik etkisinden dolayı aile planlaması için uyarılmalıdır (135).

Azatioprin: Lenfositlerde purin ve protein sentezini inhibe eder ve özellikle hücrel immüniteyi baskılayıcı bir etkisi vardır. Göz, akciğer ve karaciğer tutulumu olan hastalarda kullanım endikasyonu vardır. Gastrointestinal yan etkileri, miyelodisplazi, ciddi nötropeni yapma riski vardır (144).

Leflunomid: Kronik sarkoidoz tedavisinde etkilidir ve tedavi yanıt oranları metotreksata benzerdir (150). En önemli toksisiteleri interstisyel pnömoni ve periferik nöropatidir. (151,152).

Mikofenolat Mofetil (MMF): Sarkoidozda diğer ajanlara göre daha az kullanım deneyimine sahiptir fakat daha yan etki ve daha iyi tolerans profiline sahip olması nedeniyle diğer ajanlara alternatif olarak kullanılabilir (4,153).

Hidroksiklorokin: Antimalaryal ilaçtır, sarkoidoz tedavisinde cilt tutulumu ve hiperkalsemi/hiperkalsiürde kullanılır (63). Kardiyak ve nörolojik tutulumda minimal etkiye sahiptirler (4). Yapılan randomize çalışmada pulmoner sarkoidoz ve fizyolojide bir miktar etkili olduğunu gösterilmiştir (154). En önemli yan etkisi retinopatidir. Düşük doz kortikosteroidlere veya monoterapiye ek olarak verilir.

Siklosporin, siklofosamid ve klorokin ciddi yan etkilerinden dolayı artık kullanılmamaktadır (144).

2.7.3. TNF- α İnhibitörleri

TNF- α , granülomatöz inflamasyonun çoğalmasında önemli rol olan bir sitokindir (135). TNF- α antagonistleri, bu etkiyi bloke ederek sarkoidoz tedavisinde etkili üçüncü basamak ilaçlar olarak kabul edilir. Üçüncü basamak tedaviler, hastaların kortikosteroid ve 2. basamak ajanlara dirençli olduğu veya tüm tedavilere karşı intolerans geliştiği durumlarda kullanılır (135). Üçüncü basamak ajanlar olan TNF- α antagonistleri, infliximab ve adalimumabtır.

İnfliksımab: Pulmoner sarkoidozda kullanımı desteklenen, güçlü verilere sahip bir ajandır (155–158). FVC'yi artırdığı ve akciğerlerde radyolojik bulgularda faydalı olduğu gösterilmiştir (155,158). Lupus pernio, kutanöz sarkoidoz ve nörosarkoidozda da etkili olduğu kanıtlanmıştır (154,159).

Adalimumab: İnfliksımab ile benzer etkinliğe sahiptir fakat çalışmalar tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Özellikle ekstrapulmoner tutulumlarda etkilidir ancak küçük vaka serilerinde pulmoner tutulumda infliximaba karşı intolerans geliştirenlerde etkili olduğu gösterilmiştir (3,160–162).

TNF- α inhibitörleri; aktif tüberküloz, malignite, multiple skleroz ve fungal enfeksiyon varlığında kontrendikedir. Tüberküloz riskini artırdığı için tedavi öncesi latent tüberküloz açısından tarama yapılmalıdır. 3. basamak ajanlar, açıklanamayan bir şekilde sarkoidoz tedavisinde kullanılmasına rağmen sarkoid benzeri bir reaksiyona neden olabilir (163). TNF- α inhibitörlerinde ilaç kesilmesinin en yaygın nedenleri arasında alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlar, hastanın fayda görmemesi yer alır (164).

2.7.4. Non-farmakolojik Tedaviler

2.7.4.1. Akciğer nakli

Akciğer nakli, ciddi ekstrapulmoner komplikasyonları olmayan pulmoner fibrozis ve PH gelişen hastalar için tedavi edici bir seçenektir. Sarkoidoz, tüm akciğer nakillerinin %2,4'ünü oluşturur ve nakilden sonra ortalama 6,1 yıllık bir sağ kalıma sahiptir (165,166).

2.7.4.2. Pulmoner rehabilitasyon ve destekleyici tedaviler

Pulmoner rehabilitasyon, koruyucu aşılar ve oksijen tedavisi gibi destekleyici tedaviler, fibrotik pulmoner sarkoidozda hastaların refah düzeyini artırır. Sarkoidozda dispne, küçük lif nöropatisi, yorgunluk, egzersiz intoleransı, miyalji gibi yaşam kalitesini etkileyerek yakınmaları olan ve akciğer transplantasyonu planlanan hastalarda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilmektedir (19,57).

Fibrozise sekonder kronik hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalara oksijen tedavisi ve ihtiyaç halinde noninvaziv mekanik ventilasyon cihazları uygulanabilir. (167,168).

2.7.4.3. Ginkgo biloba

Refrakter yorgunlukta semptomatik rahatlama için bitkisel doğal çare olarak tanıtılmıştır ancak etkinlik için kanıtlar zayıftır ve sarkoidozlu hastalarda denenmemiştir (169,170). Şu anda ruhsatsız olarak kullanılmaktadır (92).

2.7.5. Takip

Pulmoner sarkoidozda ilk değerlendirmenin ardından hastalar 3-6 ay sürelerle semptomlar, klinik bulgular, fizik muayene, 6 dakika yürüme testi, akciğer grafisi, SFT-DLCO, kalsiyum düzeyleri ve tanı esnasında anormal bir test varsa kontrolü yapılarak değerlendirilmelidir. Hastalar 2-3 yıl boyunca bu şekilde yakın takip altında izlenmelidir. EKG ve göz muayenesi yılda bir kez veya hastanın şikayeti olursa daha erken yapılabilir (82). Akciğer grafisi ve diğer tetkikler, karar vermek için yeterli bilgi

sağlamazsa BT ile daha ayrıntılı görüntüleme yapılabilir. MRG ve FDG-PET taraması, ekstrapulmoner organ tutulumlarında hastalığın aktivitesini takip için kullanılabilir.

Tedaviye cevap ve hastalığın aktivitesini değerlendirmek için güvenilir ve spesifik bir belirteç bulunmamaktadır (5). Yüksek sACE, sistemik tedaviye başlama ya da sonlandırma kararında etkili olmasa da tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı olabilir (144). ACE inhibitörü kullanan hastalarda serum ACE düzeyi baskılanabileceği akıllarda tutulmalıdır (171,172).

Tedavi yanıtının en iyi göstergesi; semptomlarda azalma, radyolojik bulgulara iyileşme veya gerileme, SFT’de $FVC \geq \%10-15$, $TLC \geq \%10-15$, $DLCO \geq \%20$ artış, gaz alışverişinde iyileşmedir (92,137).

Tedavinin erken kesilmesi nüks riskini artırabilir (19). Hastaların üçte birinden fazlasında tedavi kesilmesinden sonraki 2 yıl içinde nüks gelişen çalışmalar olmuştur (173). Tedavi azaltılması veya kesilmesinden sonra hastalar nüks ve yeni organ tutulumu açısından izlenmesi gerekir. Tedavisiz takip edilen hastalarda 3 yıl sonra bile nüks görülebilmektedir (174). Kötü prognoz özellikleri ve önemli organ tutulumu olan hastalar ömür boyu takipte olmalıdır.

2.8. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Sarkoidoz genelde bening hastalık olarak kabul edilmektedir. Pulmoner sarkoidoz, hiçbir klinik bulgu vermeden tesadüfen tanı alabileceği gibi tedaviye dirençli kronik progresif hastalığa kadar değişir.

İlk 2 yıl içinde hastaların yarısında, diğer yarısında ise 5 yıl içinde spontan remisyon görülür. Remisyon olasılığı, 5 yıldan sonra daha düşüktür (19,175). Evre IV haricindeki tüm hastalarda spontan remisyon görülme olasılığı vardır (62). Kalıcı radyolojik bulgular ilk 5 yıl içinde oluşurken sonrasında stabil kalabilir (176,177). Bu kalıcı radyolojik bulguların oluşmasına semptomatik hastalık, ileri yaş, ekstratorasik organ tutulumu ve steroid tedavisinin yatkınlık oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (176,177).

Hastalığın başlangıç klinik tablosu ve yaygınlığı prognozunu etkilemektedir. Akut başlangıçlı veya asemptomatik olanlarda genellikle iyi seyir görülürken, özellikle multiorgan tutulumu olanlarda progressif bir seyir olmaktadır (19). Yaş, pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon kötü prognozun belirleyicilerindendir (178,179). İyi ve kötü prognozla ilişkili diğer klinik özellikler tablo 6’da özetlenmiştir (19,62,180).

Tablo 6. Sarkoidozda İyi 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 klinik tablo	Progresif pulmoner semptomlar
Evre 1-2 pulmoner sarkoidoz	Evre 3-4 pulmoner Sarkoidoz
Eritema nodosum	Lupus pernio, vitiligo
İzole kranial sinir tutulumu	Nörosarkoidoz
Löfgren sendromu	Kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, Tanı anında BAL’da nötrofili varlığı
	Miyokard tutulumu
	Kronik üveit

Hastaların yaklaşık %85’inde 2-3 yıl içinde spontan remisyon, %15’inde kronik ve progresif seyir görülür (5,92). Yaklaşık %5 oranında mortal seyretmektedir. Mortalite, solunum yetmezliği, nörolojik veya kardiyak tutulumlara bağlı komplikasyonlara sekonder gelişmektedir (146,181). Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon, azalmış akciğer kapasitesi ve fibrozis pulmoner nedenli mortalite riski ile ilişkilendirilen özelliklerdir(178,182,183).

2.8.1. İlişkili Durumlar ve Komplikasyonlar

2.8.1.1. Sarkoidozda akut pulmoner alevlenme

Bir ay içinde giderek kötüleşen semptomlar, FVC ve FEV1’de %10 veya daha fazla düşüş olarak tanımlanmıştır (139). Bu alevlenmeleri enfeksiyonlar ve pulmoner emboliden ayırmak önemlidir.

2.8.1.2. Pulmoner fibrozis

Pulmoner sarkoidozda tedaviye rağmen kronik inflamasyon ve anormal yara iyileşmesi gibi faktörler sonucu fibrozis gelişebilir (184). Hastaların %20'sinde ilk başvuruda fibrotik hastalık görülebilirken, sarkoidoz tanılı hastaların %20-25'inde fibrozis gelişebilir (185,186).

Pulmoner fibrozis gelişimi pulmoner disfonksiyona yol açar. Görüntülemede evre IV fibrozis ile tanımlanırken YRBT'de bronşiyal distorsiyon, traksiyon bronşektazisi, hacim kaybı, bal peteği ve kartal kanadı görünümü mevcuttur (57). Fibrotik yapılanma tipik olarak üst ve orta lobta hakimdir ve simetriktir. (92,115,116). YRBT'de $\geq$ %20 pulmoner fibrozis izlenmesi, yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (178,187).

Pulmoner fibrozisli hastalara tedavide antifibrotik öneren çalışmalar vardır. IN-BUILD çalışmasında İPF dışı fibrotik hastalıklarda, nintedanib ile vital kapasite azalmasını iyileştirdiği gösterilmiştir fakat bu çalışmada hastaların yalnızca 12 fibrotik pulmoner sarkoidoz hastası vardı (188). Fibrotik pulmoner sarkoidozda pirfenidon tedavisini inceleyen çalışmalar halen devam etmektedir. Tedavi yanıtı alınamayan, solunum yetmezliğine ilerleyen hastalar pulmoner rehabilitasyon programına alınabilir ve akciğer nakli değerlendirmesi için geç kalmadan sevk edilmelidir (189).

Sarkoidozda, fibrotik pulmoner hastalığa sekonder komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar arasında pulmoner hipertansiyon (PH), miçetoma/ aspergilloma, hava yolu stenozu, bronşektazi, pulmoner emboli bulunur.

2.8.1.3. Bronşektazi

Endobronşiyal sarkoidoz ve üst loblardaki traksiyon bronşektazisi nedeniyle gelişebilir. Hava yolu stenozu, tekrarlayan alevlenmeler ve bakteriyel enfeksiyonlar ile komplike olabilir (7). Hava yolu anormallikleri, tedaviye bağlı bozulmuş bağışıklık ve zayıf mukosiliyer klirens miçetoma için uygun ortam oluşturur (190–192).

2.8.1.4. Miçetoma

Fibrotik sarkoidozda kavitelerin içinde ‘fungus topu’ adı verilen hareketli ve yuvarlak miçetomalar, aspergillusun kolonizasyonu ile oluşmaktadır. Sarkoidozda %3-12 oranında görülmektedirler (193). Çoğunlukla asemptomatiktir fakat yaşamı tehdit eden hemoptizilere de neden olabilirler ve uzun süreli antifungal tedavi, bronşiyal arter embolizasyonu ve cerrahi rezeksiyon gerektirebilir (194).

2.8.1.5. Pulmoner hipertansiyon

Sarkoidozda insidansı %5-20 arasında değişir. İleri evre hastalıkta daha yüksektir fakat erken evre hastalarda da görülebildiği vakalar bildirilmiştir (59,201,202). Toraks BT’de trunkus seviyesinde ölçülen ana pulmoner arter çapı erkeklerde 29 mm, kadınlarda 27 mm kabul edilmektedir, bu çapın 30 mm ve üstü olması, bifurkasyon seviyesinde aort ile ana pulmoner arter çaplarının oranı 0,9’dan fazla olması PH açısından uyarıcı olmalıdır (193,195,196). Tanıda altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. PH sınıflandırmasında, grup V içinde belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalarla ilişkili PH’de yer almaktadır (197).

PH sarkoidozda kötü prognozla ilişkilidir (189,198) ve mortalitenin en sağlam öngörücüsüdür (195,196). Kalıcı dispne, istirahat hipoksisi, 6 dakikalık yürüme mesafesi <300 m ve FVC/ DLCO>1,5 olan hastalarda PH riski artmaktadır (199). Bu hastalarda kor pulmonale belirti ve bulguları görülür. Akciğer kapasitesinde azalma, orantısız nefes darlığı gelişen hastalarda kardiyak sarkoidoz ve PH akıllara gelmelidir.

2.8.1.6. Osteoporoz ve miyopati

Sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı osteoporoz ve miyopati gelişmektedir (144). Miyopati, sarkoidozun primer tutulumuna bağlı olabileceği gibi steroidlerin yan etkisi olarak da gelişebilir, ayrımının yapılması önemlidir.

Sarkoidoz hastalarında sistemik steroid kaynaklı kemik kaybının önlenmesi için önerilen ajanlar arasında D vitamini, kalsiyum, kalsitonin ve bifosfonatlar bulunur fakat granülomlar tarafından üretilen D vitamini ve kalsiyum replasmanı sonucu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riskine karşı hastalar dikkatli izlenmelidir (200).

2.8.1.7. Yaşam kalitesi sorunları

Yorgunluk, psikososyal sorunlar ilk bakışta önemsiz gibi görünse de hastaların en büyük endişeleri arasındadır ve küçük lif nöropatisi altta yatan nedenlerden biridir (201). Pulmoner fibrozis gelişen hastaların fiziksel, işlevsel, duygusal ve psikolojik ihtiyaçlarını bütünsel bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerekmektedir, pulmoner rehabilitasyon programlarının yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (202,203).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu'nun 08.05.2024 tarih ve 2024-BÇEK/66 karar numaralı izni ile yapılan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013-1 Mart 2018 tarihleri arasında yeni tanı konulan ve sistemik steroid tedavisi başlanan, pulmoner sarkoidozlu 160 hasta alındı.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü
- Histopatolojik olarak pulmoner sarkoidoz tanısı alıp sistemik steroid endikasyonu ile tedavi başlanan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Sarkoidoz dışında immünsupresif tedavi gerektiren hastalığı olanlar
- Tüberküloz tanısı olan
- Tanı anında romatolojik patolojisi bulunan
- Verilerine ulaşılamayan hastalar

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız 01.01.2013-01.03.2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak pulmoner sarkoidoz tanısı alıp sistemik steroid endikasyonu ile tedavi başlanan hastalardan oluşturuldu. Bu tarihler, hastaların 1. ve 2. yıl takiplerinin COVID-19 pandemi dönemine denk gelmemesi ve COVID-19 enfeksiyonuna sekonder gelişen pulmoner fibrozisi dışlamak amacıyla seçilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane elektronik bilgi sisteminden ve arşivde bulunan dosyaları aracılığıyla ulaşıldı.

Çalışmamızda değerlendirilen parametreler yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), diğer hastalıklar, meslek, maruziyet öyküsü (asbest, biomas, kanatlı hayvan), vücut kitle indeksi, sigara kullanım öyküsü, alınan biyopsi şekli, “Modified British Medical Research Council (mMRC)” dispne skoru, öksürük semptomu varlığı, fizyolojik olarak solunum fonksiyon ve difüzyon testleri, % FEV1, FEV1 Litre, % FVC, FVC Litre, % DLCO, DLCO Litre ve DLCO/VA, laboratuvar değerlerinden hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi, monosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum kalsiyumu, 24 saatlik idrar kalsiyumu, sACE, sedimantasyon, kardiyak açıdan ekokardiyografi bulguları; ejeksiyon fraksiyonu (EF), pulmoner arteriyel sistolik basınç (sPAB), 6 dakika yürüme testi (6DYT), sarkoidoz evresi, toraks BT bulguları, sistemik steroid tedavisinin tanıdan ne kadar süre sonra başladığı, hastanın aldığı sistemik steroid tedavi süresi ve aldığı diğer tedaviler (metotreksat, azatioprin, MMF, hidroksiklorokin, pulmoner rehabilitasyon) olarak belirlendi. Sistemik steroid tedavisi, başlangıç dozu günde 20-40 mg prednizon veya eşdeğeri olarak başlanıp steroid dozu tedrici olarak azaltılmış ve tedavileri tamamlanmıştı. Hastalarda tedavi ve takip süresi boyunca kortikosteroidlerin tolere edilemeyen yan etkisi gelişmemişti.

Hastaların 0,12. ve 24.ay takip sonuçları kayıt altına alınmıştır. Yıllık takip parametreleri; mMRC skoru ve öksürük semptomu, SFT ve DLCO parametreleri, 6DYT, EKO sonuçları, laboratuvar değerleri, tedavi değişiklikleri, toraks BT ve/veya YRBT’ de pulmoner fibrozis varlığı olarak belirlenmiştir.

Hastaların radyolojik görüntülemeleri ve raporlarında traksiyon bronşektazisi, düzensiz retikülasyon, bal peteği görünümü, atelektatik bant bulgularının görülmesi pulmoner fibrozis olarak kabul edilmiştir.

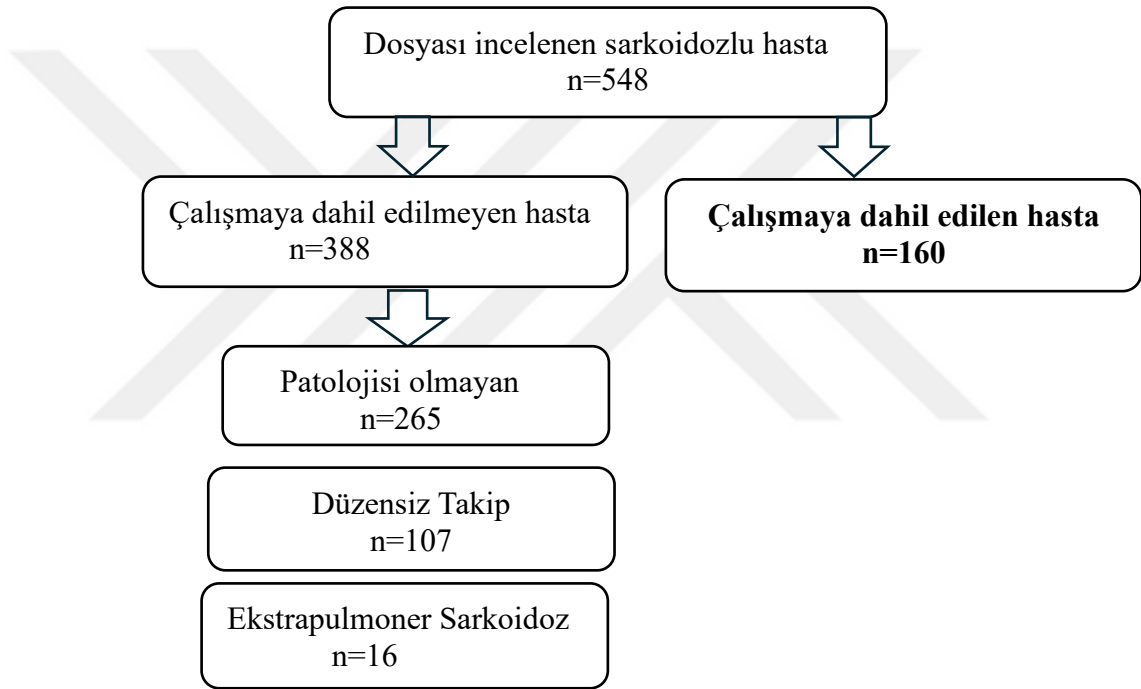
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı, hasta verileri kaydedilen Microsoft Excel dosyasından SPSS

formatına geçirildi. Betimleyici istatistikler, kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli veriler ortalama, minimum-maksimum ve standart sapma ile değerlendirildi. Normal dağılım değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi ile histogramlara başvuruldu. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Pearson Ki-kare, Continuity Correction, Fisher-Freeman-Halton Exact Test) analizleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman testine başvuruldu. Friedman testinde anlamlı istatistiksel fark bulunan parametrelerde ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için ise parametrelerin normallik varsayımlarına göre Spearman ya da Pearson korelasyon analizleri kullanıldı. İleri analiz için ise Backward Stepwise logistik regresyon analizine başvuruldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

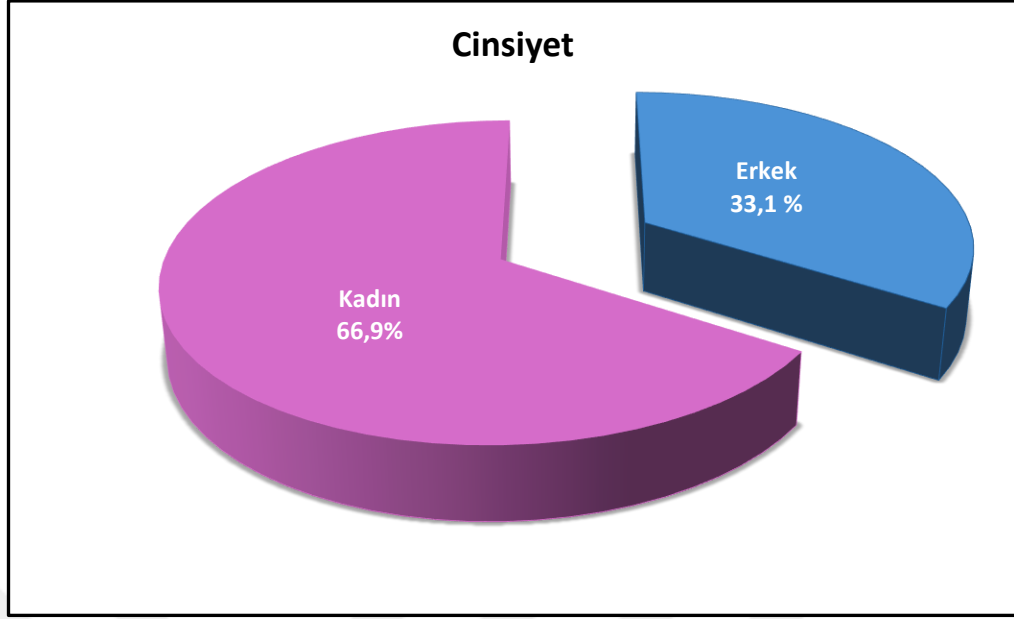
4. BULGULAR

1 Ocak 2013 ile 1 Mart 2018 tarihleri arasında SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sarkoidoz tanılı 548 hastanın retrospektif olarak dosyaları incelendi. Bu hastalardan 265'inin histopatolojik tanısının olmaması, 107'sinin düzenli takip verilerinin bulunmaması, 16'sının ekstrapulmoner sarkoidoz nedeniyle sistemik steroid tedavisi alması üzerine toplam 388 hasta çalışma dışı bırakılmıştır, Şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil 3. Dosyası İncelenen Hastalar

Çalışma histopatolojik tanısı olan ve pulmoner sarkoidoz nedenli sistemik steroid alan %33,1'i erkek (n=53), %66,9'u (n=107) kadın toplam 160 hasta ile yapılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Cinsiyet Dağılımı

Hastaların %60'ı (n:96) EBUS-TBİA, %19,5'i (n:31) FOB, %5,6'sı (n:9) MDX, %3,1'i (n:5) TTİAB, %3,1'i (n:5) TBB, %3,1'i (n:5) VATS, %5,6'sı (n:9) diğer biyopsi yöntemleri ile histopatolojik olarak nonkazeifiye granülomatöz inflamasyon gösterilerek tanı konuldu. Diğer biyopsi yöntemleri arasında 4 tane deri biyopsi, 3 tane skalen LAP biyopsi, 1 tane aksiller LAP biyopsi, 1 tane karaciğer biyopsi, 1 tane nazofarenks biyopsisi yer almaktadır. (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Kullanılan Tanı Yöntemine Göre Dağılım Oranları ve Olgu Sayısı

Tanı Yöntemi	% (n)
EBUS	% 60 (96)
FOB	%19,5(31)
TTİAB	%3,1 (5)
TBB	%3,1 (5)
MDX	% 5,6 (9)
VATS	%3,1 (5)
DİĞER	% 5,6 (9)
TOTAL	%100 (160)

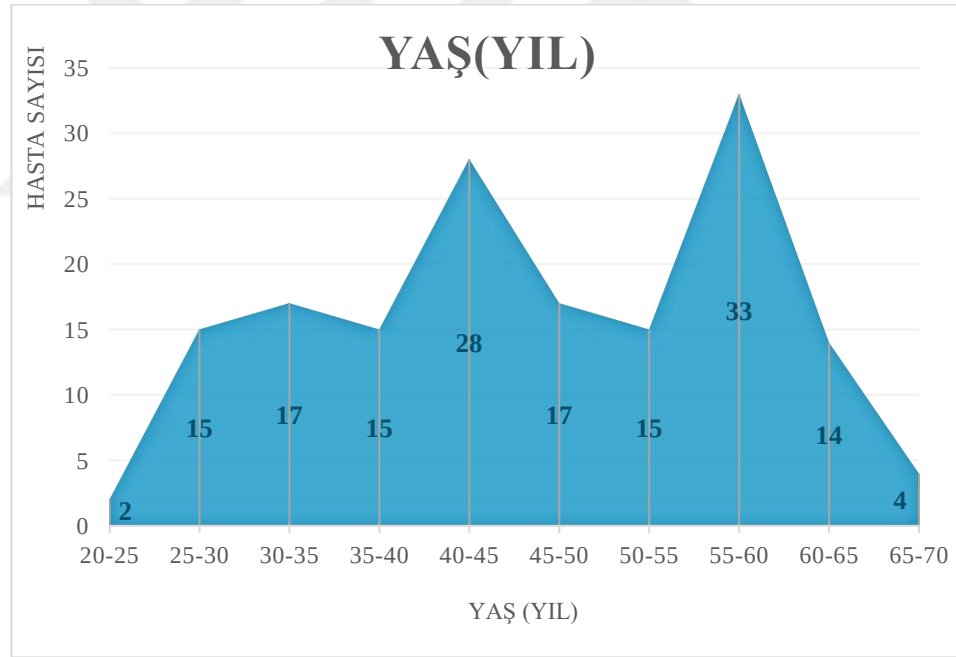
EBUS:Endobronşiyal Ultrasonografi, FOB: Fiber Optik Bronkoskopi, MDX: Mediastinoskopi, TBB: Transbronşiyal Biyopsi TTİAB: Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsi, VATS: Video Destekli Torakoskopik Cerrahi

Olguların tanı yaşı 25 ile 68 arasında değişmekte olup, tüm hastalarda ortalama tanı yaşı $47,0 \pm 11,15$ 'dir. Ortalama tanı yaşı kadın hastalarda $48,89 \pm 9,83$, erkek hastalarda $40,09 \pm 11,40$ olarak saptanmıştır (Tablo 8). Hastaların yaş dağılımı şekil 5'te gösterilmiştir. Kadın hastalar erkeklere göre daha ileri yaşta tanı almıştır ($p < 0.001$). Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $28,7 \pm 5,10$ kg/m² idi, minimum 15 kg/m² iken maximum 47 kg/m² idi.

Tablo 8. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

	Ort.	Ss
Kadın	48,89	9,83
Erkek	40,09	11,40
Total	47,0	11,15

Ort.: Ortalama Ss:Standart sapma



Şekil 5. Yaş Dağılımı

Hastaların %50,6'sının (n=81) komorbiditesi yoktu. Ek hastalıkları olan hastaların; %43,0'ünde (n=34) HT, %34,1'inde (n=27) astım, %29,1'inde (n=23) DM, %16,4'ünde (n=13) KAH, %15,2'sinde (n=12) KOAH ve %29,1'inde (n=23) diğer hastalıklar görülmekteydi. Tablo 9'da hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n	%
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Max); Ort±Ss	47(25-68)	47±11,15
Cinsiyet	Erkek	53	33,1
	Kadın	107	66,9
Meslek	Ev Hanımı	84	52,5
	Memur	21	13,1
	Diğer	45	28,1
	Çalışmıyor	10	6,3
Komorbidite*	HT	34	43,0
	Astım	27	34,1
	DM	23	29,1
	KAH	13	16,4
	KOAH	12	15,2
	Diğer	23	29,1
Maruziyet	Yok	93	58,1
	Asbest	31	19,4
	Biomass	7	4,4
	Kanatlı Hayvan	11	6,9
	Asbest+Biomass	15	9,4
	Biomass+Kanatlı Hayvan	1	0,6
	Hepsi	2	1,2

*Birden çok komorbidite görülmektedir. DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların %30,6'sının (n:49) sigara içtiği görüldü. Kadın hastaların % 20,5'i (n:22) erkeklerin ise %50,1'i (n:27) sigara içmekteydi. Erkeklerde kadınlara göre sigara içme oranı daha fazla görüldü ($p<0,001$). Hastaların sigara kullanımının cinsiyet dağılımı Tablo 10'da gösterilmektedir. Sigara öyküsü ile başvuruadaki radyolojik evre arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0.906$).

Tablo 10. Sigara Kullanımının Cinsiyet Dağılımı

		Erkek % (n)	Kadın % (n)	Total % (n)
Sigara Öyküsü	Yok	%49,9 (n:26)	%79,5 (n:85)	%69,4(n:111)
	Var	%50,1 (n:27)	%20,5 (n:22)	%30,6 (n:49)

Hastaların %13,8'i (n:22) tanı anında asemptomatikti, %13,8'inin (n:22) sadece öksürük, % 28,1'inin (n:45) sadece dispne ve %44,3'ünün (n:71) hem öksürük hem dispne şikayeti mevcuttu. Dispnesi olan hastalar mMRC dispne skorlaması ile değerlendirildi. (Tablo 11)

Tablo 11. Tanı Anındaki Klinik Semptomlar

Semptom		n	%
mMRC	0	43	26,9
	1	77	48,1
	2	38	23,8
	3	2	1,2
Öksürük	Yok	67	41,9
	Var	93	58,1
Total		160	100

mMRC: Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası

Hastaların tanı anındaki direkt akciğer grafisine göre evrelemesi Scadding sınıflaması kullanılarak yapıldı. Evre 0 olgu yoktu. Olguların %46,3'ü (n:74) evre 1, %45,6'sı (n:73) evre 2, %6,9'u (n:11) evre 3, %1,2'si(n:2) evre 4 olarak saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Tanı Anı Olguların Evreye Göre Dağılım Oranı ve Olgu Sayıları

		n	%
Evre	1	74	%46,3
	2	73	%45,6
	3	11	%6,9
	4	2	%1,2
Total		160	%100

Hastaların başlangıç laboratuvar değerleri Tablo 13'te, SFT parametreleri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Değerleri

	Tanımlayıcı İstatistikler
Lenfosit# (10e3/uL)*	1,5 (0,4-7,0)
Nötrofil# (10e3/uL)*	4,37 (0,1-10,0)
Monosit# (10e3/uL)*	0,58 (0,03-3,0)
Hemoglobin (g/dL)*	13,6 (8,27-18,0)
Hematokrit (%)*	41,7 (24,7-59,8)
Platelet (10e3/uL)*	280,5(140,0-606,0)
Kalsiyum (mg/dL)*	9,5 (8,0-13,7)
24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/gün)*	84(2,6-395,0)
sACE (U/L)*	67,5(3,0-306,0)
ESR (mm/saat)*	28 (2,0-106,0)
EF (%)*	60 (50,0-65,0)
sPAB (mmHg)*	24 (18,0-70,0)

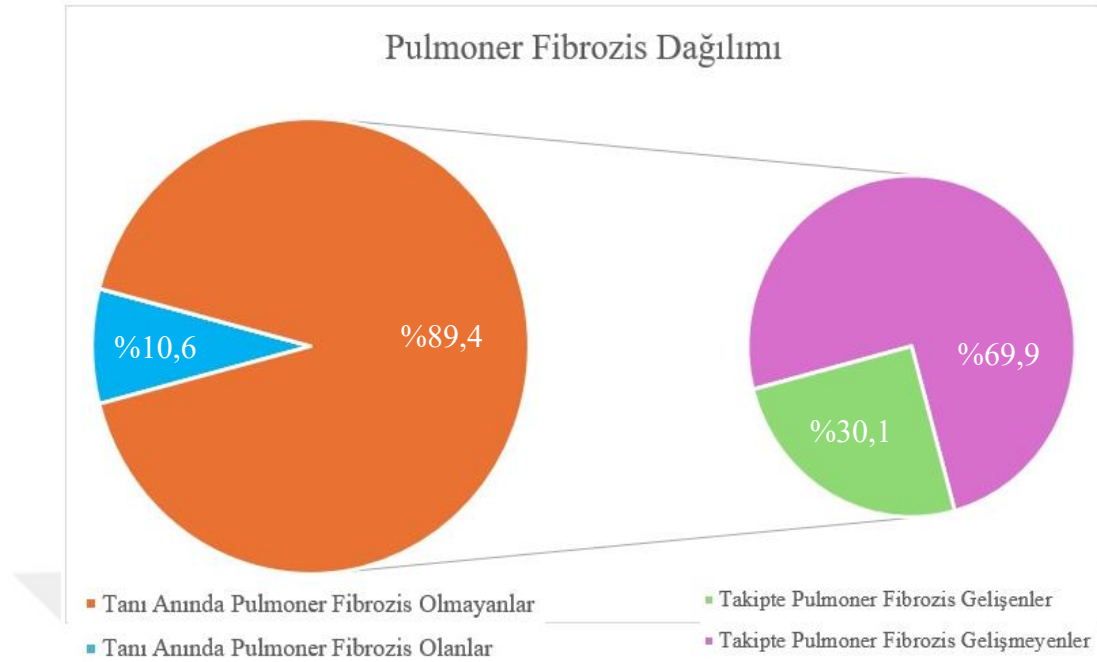
* Medyan (minimum – maksimum), EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ESR: Sedimentasyon, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, sACE: serum anjiyotensin dönüştürücü enzim

Tablo 14. Hastaların Başlangıç SFT Değerleri

	Tanımlayıcı İstatistikler
FEV1 (%) *	81 (32,0-123,0)
FEV1 (Litre)*	2,37 (0,89-5,0)
FVC (%) *	84,04 (33,0-137,0)
FVC (Litre)*	2,84 (1,17-6,4)
FEV1/FVC*	82,03(54,3-110,0)
DLCO(%)*	93,68 (42,0-154,0)
DLCO (Litre)*	7,7 (2,26-15,0)
DLCO/VA*	102,76(54,0-156,0)

* Medyan (minimum – maksimum), *FEV1: Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, FVC: Fonksiyonel vital kapasite, DLCO, Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, VA: Alveoler volüm

Çalışmaya dahil edilen sistemik steroid alan 160 pulmoner sarkoidozlu hastanın %10,6'sında (n:17) tanı anında pulmoner fibrozis saptanmıştı. Tanı anında pulmoner fibrozis saptanan hastaların yaş ortalaması 50,58±10,87 idi. Takibe alınan 143 hastanın %69,9'u (n:100) fibrozis gelişmeyen grupta, %30,1'i (n:43) pulmoner fibrozis gelişen grupta yer aldı Şekil 6'da gösterilmektedir. Fibrozis gelişme oranı erkeklerde % 27,7 (n:13), kadınlarda ise %31,2 (n:30) idi.



Şekil 6. Pulmoner Fibrozis Oranlarının Dağılımı

Hastaların %38,7'sinde (n:62) tanı anında sPAB değeri 20 mmHg'den yüksekti, sPAB değerleri dağılımı Tablo 15'te gösterilmektedir. Tanı anında sPAB değeri >20 mmHg saptanan hastalardan %16,1'ine (n:10) pulmoner fibrozis eşlik ediyordu.

Tablo 15. Hastaların Tanı Anında sPAB Değerleri

sPAB (mmHg)	n	%
≤20	98	%61,3
>20	62	%38,7
Total	160	%100

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

Cinsiyet, komorbidite, sigara öyküsü, çevresel maruziyet ve VKİ ile 2. yıl sonunda pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 16'da hastaların demografik özelliklerinin pulmoner fibrozis gelişimine göre değerlendirilmesi gösterilmiştir. Hastaların klinik özelliklerinin pulmoner fibrozis gelişimine göre değerlendirilmesi ise Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların Demografik Özellikleri ile 2. Yıl Takiplerinde Pulmoner Fibrozis Gelişimine Göre Değerlendirilmesi

		Fibrozis (-) (n=100)	Fibrozis (+) (n=43)	p
Cinsiyet	Erkek	34	13	0,806
	Kadın	66	30	
Yaş (Yıl)	<30	16	1	0,013
	30-50	54	20	
	>50	30	22	
Komorbidite	Yok	49	22	0,198
	Akciğer ilişkili Hastalıklar	10	9	
	Akciğer Hastalıkları+Diğer H.	9	4	
	Diğer H.	32	8	
VKİ (kg/m²)	<18,5	3	1	0,830
	18,5-24,9	17	9	
	25-29,9	41	18	
	>30	39	15	
Çevresel Maruziyet	Yok	62	24	0,806
	Asbest	18	11	
	Biomass	4	1	
	Kanatlı Hayvan	7	2	
	Birden fazla etken	9	5	
Sigara Öyküsü	Yok	68	31	0,773
	Var	32	12	
Sigara (paket/yıl)	<10	79	33	0,469
	10-19	11	3	
	≥20	10	7	

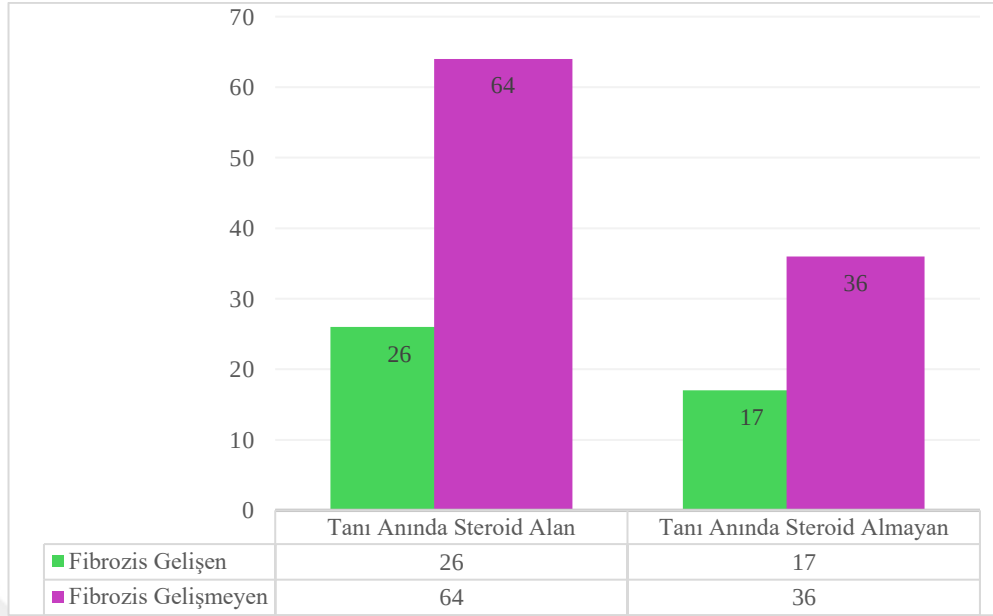
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 17. Hastaların Klinik Özellikleri ile 2. Yıl Takiplerinde Pulmoner Fibrozis Gelişimine Göre Değerlendirilmesi

		Fibrozis (-) (n=100)	Fibrozis (+) (n=43)	p
Tanı anında steroid	Başlanmamış	36	17	0,832
Başlanması	Başlanmış	64	26	
Steroid kullanım	≤6	17	5	0,463
Süresi	7-11	20	7	
	12-23	46	19	
	≥24	17	12	
Tedavi Başlanma	≤6	81	37	0,765
Süresi	7-12	6	2	
	>12	13	4	
Semptom	Yok	12	8	0,654
	Yalnız Dispne	31	10	
	Yalnız Öksürük	15	6	
	Dispne+Öksürük	42	19	
DLCO (%)	≥60	4	4	0,242
	<60	96	39	
Radyolojik Evre	1	57	16	0,065
	2	40	26	
	3	3	1	
sACE(U/L)	<13,3	4	4	0,007
	13,3-63,9	43	7	
	>63,9	53	32	
SPAB (mmHg)	≤20	68	23	0,143
	>20	32	20	

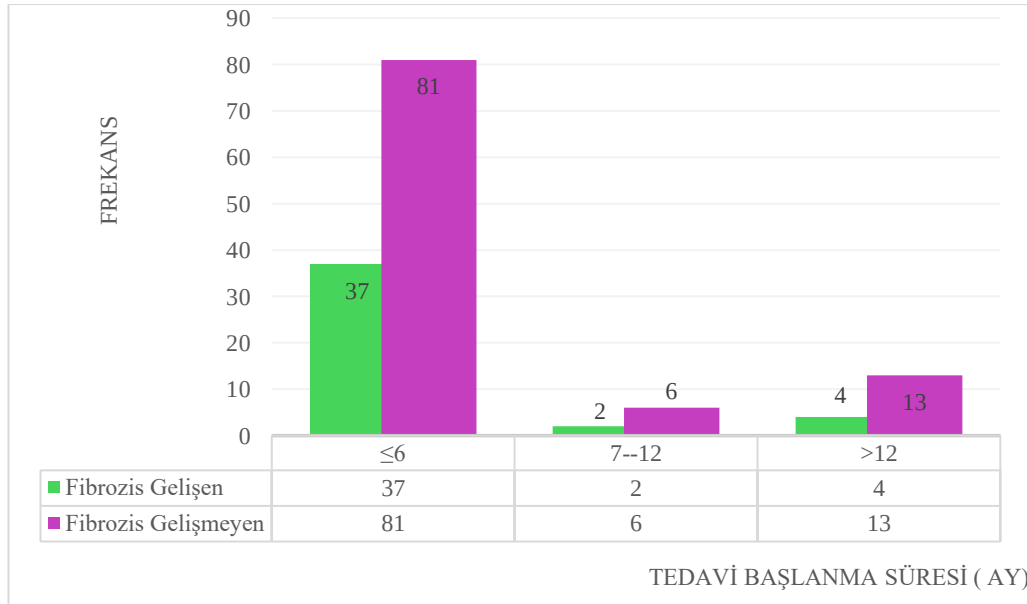
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, sACE: Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, sPAB: Sistolik Pulmoner Arteriyel Basınç

Hastalarımızın %63'üne (n:90) tanı anında sistemik steroid başlanmıştır. Tanı anında sistemik steroid başlanan 26 hastada ve 2 yıllık takip süresi içinde tedavi başlanan 17 hastada takipte pulmoner fibrozis gelişmiştir (Şekil 7). Hastalara tanı anında steroid başlanması ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,832).



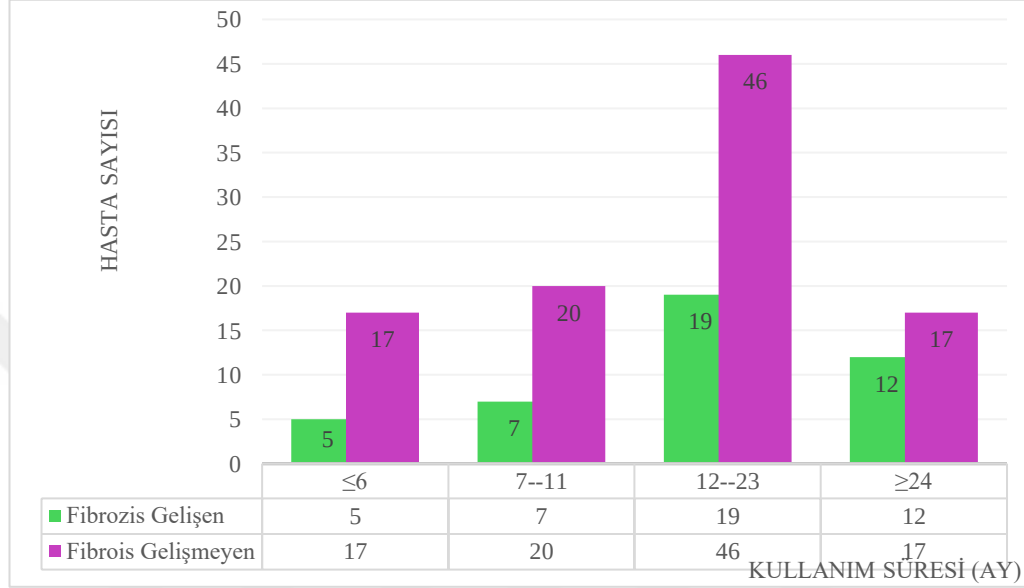
Şekil 7. Tanı Anında Steroid Başlanması ve Fibrozis İlişkisi

Sistemik steroid başlama zamanı ve tanı arasında geçen süre ≤ 6 ay, 7-12 ay ve >12 ay olarak gruplandı. 6 ay sonra steroid başlanan 8 hastadan 2'sinde, 12 ay sonra steroid başlanan 17 hastadan 4'ünde pulmoner fibrozis gelişmiş olup hastaların tedaviye başlanma süresi ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,765$) (Şekil 8).



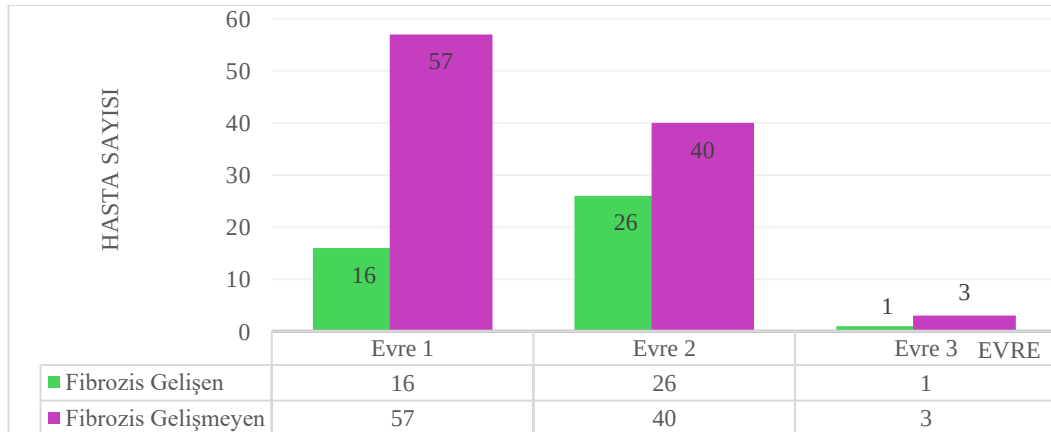
Şekil 8. Tedavi Başlanma Süresi-Fibrozis İlişkisi

Hastalarımızın steroid tedavisi süresi 2 ay ile 24 ay arasında değiştiği ve ortalama tedavi süresinin $12,0 \pm 6,46$ ay olduğu görüldü (Şekil 9). Hastaların sistemik steroid kullanım süresi ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,463$).



Şekil 9. Steroid Kullanım Süresi ve Fibrozis İlişkisi

Tanı anındaki radyolojik evreye göre grup dağılımına bakıldığında, evre 1 olan 73 hastanın %21,9'u, evre 2 olan 66 hastanın %39,4'ü, evre 3 olan 3 hastanın ise % 25'i pulmoner fibrozis gelişen grupta yer aldı (Şekil 10). Tanı anındaki radyolojik evre ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,065$).



Şekil 10. Tanı Anındaki Radyolojik Evre ile Fibrozis İlişkisi

Hastanın başvuru esnasında öksürük ve dispne şikayetinin olması ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,654$).

Başlangıç değerlendirmesinde hastaların %11,44'ünün ($n=8$) hastanın DLCO değeri %60'ın altındaydı, bu 8 hastanın yarısında pulmoner fibrozis gelişti. Ancak hastanın başlangıç %DLCO değeri ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,242$).

Hastanın başlangıç sPAB değeri ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,143$).

Hastaların tanı yaşı ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$).

Hastaların başlangıç sACE değeri ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,10$ olarak saptanan yaş, tanı anında radyolojik evre, sACE, sPAB ölçümleri çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Modele göre pulmoner fibrozis gelişen grupları ayırt etmede en belirleyici faktörlerin sırasıyla; tanı yaşı ve tanı anındaki sACE düzeyi olduğu görüldü. Yaştaki bir birim artışın pulmoner fibrozis görülme riskini 1,045 kat [Odds (%95CI): 1,045 (1,009-1,083); $p=0,013$], sACE değerindeki bir birim artışın ise pulmoner fibrozis görülme riskini 1,824 kat artırdığı saptandı [Odds (%95CI): 1,824(0,948-3,509); $p=0,072$]. Pulmoner fibrozis üzerine etki eden en belirleyici faktörler Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18. Fibrozis Gelişmesine Etki Eden Belirleyici Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

	p	Odds Oranı	Wald	% 95 Güven Aralığı
Yaş (Yıl)	0,013	1,045	6,149	1,009-1,083
sACE (U/L)	0,072	1,824	3,244	0,948-3,509

sACE: Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların laboratuvar, SFT, EKO bulgularının ortalama değerleri; başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırılma sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir.

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların nötrofil, platelet, kalsiyum, 24 saatlik kalsiyum, % FEV1, FEV1 Litre, FVC Litre, FEV1/FVC, % DLCO, DLCO Litre ortalama değerleri; başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 19. Fibrozis Gelişen Grup İçin Başlangıç, 12 ve 24, Ay Laboratuvar, SFT, EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç	12.ay	24.ay	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
Lenfosit# (10e3/uL)	1,61±0,64	2,16±1,17	1,95±0,89	0,000
Nötrofil# (10e3/uL)	4,51±1,95	4,93±2,29	4,85±1,75	0,050
Monosit# (10e3/uL)	0,59±0,26	0,63±0,18	0,64±0,17	0,048
Hemoglobin (g/dL)	13,67±1,71	13,97±2	14,0±1,48	0,016
Hematokrit (%)	41,39±5,23	42,62±3,96	43,06±4,02	0,031
Platelet (10e3/uL)	291±90,88	282,63±69,46	278,48±65,76	0,517
Kalsiyum (mg/dL)	9,43±0,52	9,36±0,46	9,49±0,54	0,436
24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/gün)	111,49±94,43	93,83±82,13	94,68±81,87	0,130
sACE (U/L)	93,14±59,0	58,86±46,09	77,85±53,65	0,000
ESR (mm/saat)	37,01±22,81	21,23±13,5	19,61±13,21	0,000
FEV1 (%)	74,95±14,14	78,36±17,23	77,38±14,83	0,137
FEV1 (Litre)				
FVC (%)	77,56±13,78	82,07±15,69	82,93±13,99	0,005
FVC (Litre)	2,53±0,69	2,73±0,75	2,65±0,65	0,062
FEV1/FVC	80,35±7,77	79,63±5,74	77,92±6,19	0,143
DLCO (%)	84,96±18,92	89,24±21,75	86,64±20,35	0,115
DLCO (Litre)	7,24±1,94	7,54±1,99	7,14±2	0,421
DLCO/VA	98,52±16,29	103,51±18,66	100,34±16,75	0,002
EF (%)	60,19±1,07	59,85±1,71	59,06±4,72	0,000
SPAB (mmHg)	25,26±8,30	26,39±7,53	26,41±6,51	0,000

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ESR: Sedimentasyon, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, FVC: Fonksiyonel vital kapasite, sACE: serum anjiyotensin dönüştürücü enzim, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, VA: Alveoler volüm

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların lenfosit, hemoglobin, hematokrit değerleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, 1. yıl değerleri başlangıç lenfosit, hemoglobin ve hematokrit değerinden yüksek saptandı ($p=0,000$, $p=0,016$ ve $p=0,031$).

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların monosit ölçümleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$), fakat gruplar arasında farklılık görülmedi.

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların sedimantasyon ölçümleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$), başlangıç sedimantasyon değeri 1.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı.

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların % FVC ve DLCO/VA ölçümleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$ ve $p=0,002$), 1. yıl % FVC ve DLCO/VA başlangıç değerinden yüksek saptandı.

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların EF ölçümleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$), 1.yıl EF değeri 2.yıl değerinden anlamlı yüksek saptandı.

Pulmoner fibrozis gelişen hastaların sPAB ölçümleri başlangıç, 12. ay ve 24. aylar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$), 1.yıl sPAB değeri başlangıç değerinden anlamlı yüksek saptandı.

Hastaların egzersiz kapasite değerlendirmesinde, yetersiz veri olması nedeniyle 6DYT sonuçları ile istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

2 yıllık takip sonuçlarımıza göre tanı anında asemptomatik hasta oranı %13,8 iken 2. yılda %48,1'e yükseldi. Tanı anında sPAB değeri 20 mmHg'den yüksek olan hasta oranımız %38,7 iken 2.yılda %64,4 idi. Bu süre boyunca %88,1 hasta sadece

sistemik steroid alırken %11,9'u steroid dışı tedaviler almıştı. Sonuç olarak sarkoidozlu hastalarımızın %30,1'inde pulmoner fibrozis gelişirken, %69,9'unda pulmoner fibrozis gelişmemiştir. Tablo 20'de hastalarımızın takip sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 20. Hastaların Takip Sonuçları

		Başlangıç n (%)	24.ay n (%)
Semptom	Yok	22 (%13,8)	77 (%48,1)
	Yalnız Dispne	45 (%28,1)	31 (%19,4)
	Yalnız Öksürük	22(%13,8)	15 (%9,4)
	Dispne+Öksürük	71(%44,3)	37 (%23,1)
Pulmoner	Yok		100 (%69,9)
Fibrozis	Var		43 (%30,1)
sPAB (mmHg)	≤20	98(%61,3)	57 (%35,6)
	>20	62 (%38,7)	103 (%64,4)
	Sistemik Steroid		141 (%88,1)
	Azatioprin		7 (%4,5)
	MTX		6 (%3,8)
Diğer tedaviler	Hidroksiklorokin		2 (%1,2)
	PR		2 (%1,2)
	MMF		1 (%0,6)
	Hidroksiklorokin+PR		1 (%0,6)

MTX: Metotreksat, MMF: Mikofenolat Mofetil, PR: Pulmoner Rehabilitasyon, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, hastaların çoğunda asemptomatik seyretmesi ve spontan remisyon göstermesi nedeniyle iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Her organda tutulum gösterse de en sık akciğerler etkilenir. Mirsaeidei ve ark.'nın retrospektif çalışmasında sarkoidozlu hastalar içinde en yaygın komorbidite nedeni pulmoner komplikasyonlar olarak bulunmuş ve solunum yetmezliği ise en sık ölüm nedeni olarak saptanmıştır (204). %20 hastada akciğer tutulumu; pulmoner fibrozis olarak karşımıza çıkmakta hastaların yaklaşık %5'inde ise bu durum mortalite nedeni olmaktadır (179). Biz de çalışmamızda pulmoner fibrozise etki eden faktörleri ve fibrozise progresyonun önlemindeki tedavi etkinliğini araştırdık.

Sarkoidoz her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilir ancak en çok 20-39 yaşlarında görülürken, İskandinav ülkeleri ve Japonya'da kadınlarda 50 yaş üstünde ikinci bir pik görülmektedir (19,205). Tunçay ve ark.'nın çalışmasında hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması $42,6 \pm 11,6$ idi (206). Ülkemizde yapılan Müsellim ve ark.'nın çalışmasında hastaların tanı anında yaş ortalaması 44 ± 13 iken erkek hastaların ortalama yaşı 38 ± 12 , kadın hastaların ortalama ise yaşı 48 ± 13 idi (23). Çalışmamızda, tüm hastalarda tanı yaşı minimum 25 ve maksimum 68 arasında değişmekte olup ortalama $47,0 \pm 11,15$ idi. Hastalarımız, daha ileri yaşta tanı almaktaydı erkek hastalar kadınlara göre daha erken tanı almıştı ($p < 0,001$). Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde kadınlar erkeklere göre daha ileri yaşta tanı almıştır (207,208). Bunun nedeninin de sarkoidozlu hastalarda semptomların başlangıcı ile tanı zamanı arasındaki geçen sürenin bilinmemesi olabilir. Bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda semptomlar ve tanı arasında geçen sürenin ortalama 3 ay olduğu bildirilmiştir (209).

30 sarkoidoz hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada kliniğin, yaşlı hastaların çoğunda takiplerde stabil kaldığı ve genç hastalar ile benzer olduğu belirtilirken (207), Casal ve ark. sarkoidozda hastalığın progresyonuyla ilişkili olan tek değişkenin tanı anındaki yaş olduğunu ve bir yıllık artışın hastalığın progresyon riskini %4 artırdığını bildirmişlerdir (210). Yine literatür incelendiğinde tanı yaşının daha ileri olmasının pulmoner fibrozisin gelişmesi ile ilişkili olduğu görüldü (211–214).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların tanı yaşı ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$). Yaştaki bir yıllık artış, pulmoner fibrozis görülme riskini 1,045 katına çıkartmaktaydı [Odds (%95CI): 1,045 (1,009-1,083); $p=0,013$]. Yaş arttıkça pulmoner fibrozis gelişme riski artıyordu. Bu durum yaşlılarda, komorbiditelerin yüksek prevalansı ve akciğer parankim dokusunda yaşa bağlı değişiklikler ile açıklanabileceği düşünülmüş olup elde ettiğimiz veri sonucuna göre ileri yaş hastalarının daha dikkatli ve yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Doğan ve ark.'nın toraks BT ile yaptığı çalışmada, evre 4 hastalığın yaşlı hastalarda (>65 yaş) daha fazla olduğu bulundu (215). Çalışmamızda tanı anındaki radyolojik evre ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,065$). Hastalarımızın tanı anında akciğer grafiğine göre sınıflamasında evre 4 hasta oranı %1,2 olmasına rağmen, hastaların BT ile değerlendirildiğinde bu oranının %10,6 olduğu görüldü. Bu hastaların yaş ortalaması ise $50,58 \pm 10,87$ idi. Aykan ve ark. çalışmasında BT'nin hastalık evresini akciğer grafisine göre 1/3 olguda en az 1 evre artırdığı, ancak hastaların çoğunda klinik bulguların Scadding sınıflamasıyla uyumlu olduğu izlenmiştir (216). Yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak YRBT ve/veya toraks BT'nin, minimal pulmoner fibrozis tespiti için daha hassas olduğu ve seçilmiş hasta popülasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir (215–217).

Sarkoidozda en sık kullanılan biyobelirteç sACE olup hastaların yaklaşık %30-80'inde yüksek saptanırken (106), fibrotik pulmoner sarkoidoza ilerlemeyi veya prognozu tahmin eden biyobelirteçler henüz belirsizliğini korumaktadır. sACE'nin klinik değeri hala tartışılmaktadır çünkü yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda pulmoner parankim tutulumu olan hastalarda sACE düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (218,219). Çalışmamızda da hastaların başlangıç sACE düzeyi ile takipte pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,007$). sACE değerinde bir birimlik artış, pulmoner fibrozis görülme riskini 1,824 katına çıkarmaktaydı [Odds (%95CI): 1,824(0,948-3,509); $p:0,072$]. sACE, hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını izlemek için kullanılması önerilen bir biyobelirteç olup (168), çalışmamızın sonuçlarına göre

sACE yüksekliği pulmoner fibrozis gelişimi için bir risk faktörüdür. Klinikte hastanın tanı ve takibinde mutlaka değeriendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sistemik steroidler genellikle semptomlarda, solunum fonksiyonlarında ve radyolojik bulgulara iyileşme sağladığı için pulmoner sarkoidozun tedavisinde faydalı olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik steroid ile tedavide, kısa süreli takiplerde iyileşme görölse de uzun süreli takipler sonucunda steroidle tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında hastalığın seyrinde ve sonuçlarında kalıcı bir fark gösterilememiştir (220–223). Steroidler ile hastaların çoğu iyileşmekte ya da stabil seyretmektedir ancak bu iyileşmelerin 2 yıldan uzun sürdüğüne veya hastalığın doğal seyrini değıştirici bir etkiye sahip olduğuna dair bir kanıt yoktur (133). Birçok kontrollü klinik çalışmada, steroid ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastalar arasında akciğer fonksiyon testlerinde ve radyografik bulgularda anlamlı bir fark gösterilemezken (203,220), bunun tam tersi olarak kortikosteroidlerin akciğerde parankim tutulumu ve aktif hastalığı olanlarda pulmoner fibrozisi önlemek amacıyla uygulanmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (132,134).

Sarkoidozlu hastaların iki gruba ayrılarak 5 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada 6 aylık izlem süresinin ardından birinci gruba sistemik steroid 18 ay boyunca uygulanırken, diğer gruba semptomatik olduklarında tedavi başlandı. Birinci gruptaki hastalar semptom, SFT ve radyolojik olarak ikinci gruptakilere göre daha fazla iyileşme gösterdi (132). BTS'nin bu çalışması ile ilişkili olarak başka bir çalışmada, radyolojik değışiklikler için Muers skorlama sistemi geliştirildi (224). 18 ay tedavi gören birinci grup ve ikinci gruptaki hastalar arasında F(fibrozis) puanında önemli bir iyileşme olurken R(retikülonodüler) puanında iyileşme gözlenmedi (224). Bu çalışmalar, persistan pulmoner infiltrasyonları olan hastalarda asemptomatik bile olsa uzun süreli kortikosteroid tedavisinin uygulanmasını desteklemekteydi. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine; sistemik steroid tedavisinin tanı anında ve/veya takiplerde başlanması ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,832$ ve $p=0,765$). Literatürde tedaviye erken başlanması hastalığın pulmoner fibrozise ilerlemesini önlediği de gösterilememiştir (5). Baughman ve ark.'nın çalışmasında, tanı anında sistemik tedavi alan hastaların takiplerde tedaviye devam etme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (6).

Çalışmamızda tanı anında sistemik steroid başlanan hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde, takiplerde başlanan hastaların ise yaklaşık olarak 1/4'ünde pulmoner fibrozis gelişmiştir her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da steroid tedavisinin erken veya takipte başlanması hastalığın sonucunda bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir.

Aykan ve ark.'nın çalışmasında steroid tedavi süresinin 1 ay ile 24 ay arasında değiştiği ve ortalama tedavi süresinin $7,8 \pm 5,5$ ay olduğu görüldü (216). Hastalarımızın steroid tedavi süresi 2 ay ile 24 ay arasındaydı ve ortalama süre $12,0 \pm 6,46$ aydı; çalışmamızda steroid kullanımı ve süresi ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=463$). Çalışmamızın sonuçlarına göre; sarkoidozda tedavi başlanan hastalar tedavi etkinliği açısından yakından izlenmeli, mümkün olan en kısa zamanda doz azaltılarak idame tedaviye geçilmeli ve tedavi yanıtı alınamayan hastalar diğer tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

PH, sarkoidozun bir komplikasyonu olarak kötü prognoz göstergesidir, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner fibrozis varlığı PH için bir risk faktörüdür. Evre 4 hastalarda daha sık görülürken erken evrelerde de ortaya çıkabilir (225). Kırkıl ve ark.'nın çalışmasında PH'si olan sarkoidozlu hastalarda YRBT'de %20'den fazla pulmoner fibrozis varlığı, yaşla birlikte mortaliteyi artırdığı gösterildi (178). Çalışmamızda ise yaş arttıkça pulmoner fibrozis gelişme riskinin arttığı saptandı.

Nunes ve ark.'nın çalışmasında 22 sarkoidozlu hastanın %31,8'inde pulmoner fibrozis yokken PH geliştiği görüldü (226). Çalışmamızda hastaların %38,7'sinde tanı anında sPAB değeri 20 mmHg'den yüksekti ve bu hastaların %16,1'ine pulmoner fibrozis eşlik ediyordu. Hastaların başlangıç sPAB değeri ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,098$). Ancak pulmoner fibrozis gelişen olguların 1.yıl sPAB değeri başlangıç değerinden anlamlı yüksek saptandı ($p=0,000$), 2.yıl sPAB değeri ile 1. yıl sPAB değeri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. 2 yıllık takip sonunda sPAB değeri >20 mmHg olan hasta oranı %64,4'tü. PH'de sistemik steroid tedavisinin prognoz üzerindeki etkisini destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda minimal pulmoner fibrozisi, vasküler ve parankimal dokuda aktif granülomatöz tutulumları olan

hastalarda önemli ölçüde yararlı olabilirken, evre 4 fibrotik hastalığı olanlarda fayda sağlama olasılığı çalışmamıza benzer olarak düşük bulunmuştur (226,227).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 2 yıllık takibinde %69,9’unda pulmoner fibrozis gelişmezken, %30,1’inde pulmoner fibrozis geliştiği görüldü, sarkoidozda pulmoner fibrozis oranımızın literatürden yüksek saptanmasının nedeni; üçüncü basamak referans bir merkez olmamız sebebiyle, başvuran hastaların daha şiddetli vakalar olması olabilir. Sarkoidozda pulmoner fibrozis gelişmesini önlemede veriler sınırlı kalmaya devam etmektedir ve daha fazla randomize kontrollü prospektif araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

Bu çalışma, histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı ile sistemik steroid tedavisi alan hastaların, 2 yıllık takiplerinde pulmoner fibrozis gelişimine yol açan faktörleri ve bu hastalarda pulmoner fibrozise progresyonun önlenmesindeki önemli bulguları ortaya koymaktadır. Çalışmamızda sistemik steroid tedavisinin, ne zaman ve ne kadar süre ile uygulandığının pulmoner fibrozis gelişimini önlemede etkin olmadığı ve nihai sonucu değiştirmedeği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, tanı yaşı ve sACE düzeyinin pulmoner fibrozis gelişmesinde en belirleyici faktörler olduğu saptanmıştır. Yaş ve sACE düzeyi arttıkça pulmoner fibrozis gelişme riski artmaktadır.

Bu sonuçlar, sarkoidozda erken tanının önemini, ileri yaştaki hastaların daha dikkatli ve yakın takibinin gerekliliğini ve takiplerde sACE düzeyinin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

6.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması, 107 hastanın veri eksikliği nedeniyle çalışma dışında kalması ve kontrol grubumuzun olmaması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgraduate Medicine* [Internet]. 02 Ocak 2017 [a.yer 05 Ağustos 2024];129(1):149-58. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1251818>
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. *Am J Respir Crit Care Med*. Ağustos 1999;160(2):736-55.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, vd. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. Mayıs 2022 [a.yer 06 Ağustos 2024];205(9):e18-47. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202202-0399ST>
4. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, vd. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 06 Ağustos 2024];58(6). Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/58/6/2004079>
5. Bandyopadhyay D, Mirsaeidi MS. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *European Respiratory Review* [Internet]. 30 Eylül 2023 [a.yer 06 Ağustos 2024];32(169). Erişim adresi: <https://err.ersjournals.com/content/32/169/230085>
6. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, Yeager H, Rossman M, Knatterud GL, vd. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 01 Mayıs 2006 [a.yer 05 Ağustos 2024];99(5):307-15. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl038>
7. Judson MA. Strategies for identifying pulmonary sarcoidosis patients at risk for severe or chronic disease. *Expert Review of Respiratory Medicine* [Internet]. 01 Şubat 2017 [a.yer 05 Ağustos 2024];11(2):111-8. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1281745>
8. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*. Mayıs 2005;60(5):565-82.
9. James DG. Centenary commemoration of sarcoidosis and of Jonathan Hutchinson. *Br Med J* [Internet]. 12 Nisan 1969 [a.yer 07 Ağustos 2024];2(5649):109-10. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1982866/>

10. E B. Lupus pernio de la face. Ann Dermatol Syph [Internet]. 1889 [a.yer 08 Ağustos 2024];10:333-6. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571417125331630208>
11. Epstein WL. "Multiple benign sarkoid of the skin" by Boeck, December 1899. Commentary: What begot Boeck? Arch Dermatol. Ekim 1982;118(10):711-22.
12. Scarpa R, Scognamiglio A, Casaburo G, Oriente A, Biondi Oriente C, Oriente P. [Erythema nodosum: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical picture and therapy]. Recent Prog Med. Kasım 1989;80(11):615-20.
13. Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis. A study of 750 patients. JAMA. 04 Kasım 1961;178:476-82.
14. Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis; a study of thirteen patients. Am J Med. Şubat 1952;12(2):139-60.
15. Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. Chest. Mart 1980;77(3):400-2.
16. Immunology of sarcoidosis - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 07 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934375903976>
17. James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. Clin Chest Med. Aralık 1997;18(4):663-79.
18. Gurkan OU, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Alper D. Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000. Annals of Saudi Medicine [Internet]. 2004 [a.yer 07 Ağustos 2024];24(1):36. Erişim adresi: https://www.academia.edu/54553520/Sarcoidosis_in_Turkey_1954_2000
19. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, vd. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. Eylül 1999;16(2):149-73.
20. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, vd. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. Ann Am Thorac Soc. Ağustos 2016;13(8):1244-52.
21. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, vd. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. European Respiratory Journal [Internet]. 01 Şubat 2008 [a.yer 09 Ağustos 2024];31(2):372-9. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/31/2/372>

22. Dünyada ve Türkiye’de Sarkoidoz [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 05 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/dunyada-ve-turkiyede-sarkoidoz/>
23. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, vd. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. Haziran 2009;103(6):907-12.
24. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Aralık 2016 [a.yer 05 Ağustos 2024];48(6):1690-9. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/48/6/1690>
25. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, vd. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Kasım 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
26. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 29 Mart 2014;383(9923):1155-67.
27. M Y. Special report : The 1991 Descriptive Definition of Sarcoidosis. *Sarcoidosis* [İnternet]. 1992 [a.yer 09 Ağustos 2024];9:33-4. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573387450830150656>
28. Buck AA. Epidemiologic Investigations of Sarcoidosis: IV. Discussion and Summary. *American Journal of Epidemiology* [İnternet]. 01 Eylül 1961 [a.yer 09 Ağustos 2024];74(2):189-202. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120210>
29. Sarkoidoz İnsidansında Irksal Farklılıklar: Bir Sağlık Bakım Organizasyonunda 5 Yıllık Bir Çalışma | *American Journal of Epidemiology* | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 09 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/aje/article/145/3/234/182661>
30. Perez RL, Roman J, Staton GW, Hunter RL. Extravascular coagulation and fibrinolysis in murine lung inflammation induced by the mycobacterial cord factor trehalose-6,6’-dimycolate. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. Şubat 1994 [a.yer 09 Ağustos 2024];149(2):510-8. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.149.2.8306054>
31. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, vd. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. 15 Aralık 2004 [a.yer 09 Ağustos 2024];170(12):1324-30. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200402-249OC>
32. Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, Hofmann S, Montgomery CG, Iannuzzi MC, vd. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *Am J Respir*

- Crit Care Med [Internet]. 15 Eylül 2015 [a.yer 11 Ağustos 2024];192(6):727-36. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595678/>
33. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. Clin Rev Allergy Immunol. Ağustos 2015;49(1):6-18.
 34. Akokan G, Celiköglu S, Göksel F, Demirci S. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. N Engl J Med. 31 Mart 1977;296(13):759.
 35. 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. 01 Eylül 2001;164(5):840-6.
 36. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of Sarcoidosis. Clin Chest Med. Aralık 2015;36(4):569-84.
 37. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 01 Ocak 2007;175(1):40-4.
 38. Wolin A, Lahtela EL, Anttila V, Petrek M, Grunewald J, van Moorsel CHM, vd. SNP Variants in Major Histocompatibility Complex Are Associated with Sarcoidosis Susceptibility—A Joint Analysis in Four European Populations. Front Immunol [Internet]. 19 Nisan 2017 [a.yer 12 Ağustos 2024];8:422. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395694/>
 39. Kruit A, Grutters JC, Ruven HJT, Moorsel CHM van, Weiskirchen R, Mengsteab S, vd. Transforming Growth Factor- β Gene Polymorphisms in Sarcoidosis Patients With and Without Fibrosis. CHEST [Internet]. 01 Haziran 2006 [a.yer 12 Ağustos 2024];129(6):1584-91. Erişim adresi: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)50764-2/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)50764-2/abstract)
 40. Heron M, van Moorsel CHM, Grutters JC, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Nagtegaal MM, vd. Genetic variation in GREM1 is a risk factor for fibrosis in pulmonary sarcoidosis. Tissue Antigens [Internet]. 2011 [a.yer 12 Ağustos 2024];77(2):112-7. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0039.2010.01590.x>
 41. Mirsaeidi M, Vu A, Zhang W, Arbueva Z, Zhang C, Abbasi T, vd. Annexin A11 is associated with pulmonary fibrosis in African American patients with sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. 01 Aralık 2016;23:418-22.
 42. Lin Y, Wei J, Fan L, Cheng D. BTNL2 Gene Polymorphism and Sarcoidosis Susceptibility: A Meta-Analysis. PLOS ONE [Internet]. 07 Nisan 2015 [a.yer 11 Ağustos 2024];10(4):e0122639. Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122639>

43. Newman KL, Newman LS. Occupational causes of sarcoidosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Nisan 2012;12(2):145-50.
44. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of Sarcoidosis: Does Infection Play a Role? *Yale J Biol Med* [İnternet]. 29 Mart 2012 [a.yer 12 Ağustos 2024];85(1):133-41. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313528/>
45. Churg A, Carrington CB, Gupta R. Necrotizing Sarcoid Granulomatosis. *Chest* [İnternet]. 01 Ekim 1979 [a.yer 14 Ağustos 2024];76(4):406-13. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216398063>
46. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Seminars in Diagnostic Pathology* [İnternet]. 01 Ağustos 2007 [a.yer 16 Ağustos 2024];24(3):150-61. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257007000718>
47. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol*. Ocak 2017;24(1):59-65.
48. Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med*. Ocak 2003;253(1):18-30.
49. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2002;8(5):435-40.
50. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. Mart 1987;135(3):747-60.
51. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. Aralık 1974;110(6):774-802.
52. Bihl MP, Laule-Kilian K, Bubendorf L, Rutherford RM, Baty F, Kehren J, vd. Progressive pulmonary sarcoidosis--a fibroproliferative process potentially triggered by EGR-1 and IL-6. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 01 Mart 2006;23(1):38-50.
53. Marshall BG, Wangoo A, Cook HT, Shaw RJ. Increased inflammatory cytokines and new collagen formation in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax* [İnternet]. 01 Aralık 1996 [a.yer 16 Ağustos 2024];51(12):1253-61. Erişim adresi: <https://thorax.bmj.com/content/51/12/1253>
54. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Jungraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, vd. A Vicious Circle of Alveolar Macrophages and Fibroblasts Perpetuates Pulmonary Fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. Nisan 2006 [a.yer 16 Ağustos 2024];173(7):781-92. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200509-1518OC>

55. Tuleta I, Biener L, Pizarro C, Nickenig G, Skowasch D. Proangiogenic and Profibrotic Markers in Pulmonary Sarcoidosis. İçinde: Pokorski M, editör. *Clinical Pulmonary Research* [İnternet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [a.yer 16 Ağustos 2024]. s. 57-66. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/5584_2018_199
56. Tzouvelekis A, Ntoliou P, Karameris A, Koutsopoulos A, Boglou P, Koulelidis A, vd. Expression of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α -Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitory Growth Factor (ING)-4- axis in sarcoidosis patients. *BMC Res Notes* [İnternet]. 26 Kasım 2012 [a.yer 16 Ağustos 2024];5(1):654. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-654>
57. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. Mayıs 2018;6(5):389-402.
58. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J*. Nisan 1999;13(4):713-4.
59. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, vd. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 01 Mart 1994;11(1):26-31.
60. Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: population differences and pathophysiology. *South Med J* [İnternet]. 01 Ekim 1995 [a.yer 17 Ağustos 2024];88(10):1001-10. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/00007611-199510000-00002>
61. Karakaya B, Kaiser Y, van Moorsel CHM, Grunewald J. Löfgren's Syndrome: Diagnosis, Management, and Disease Pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2017;38(4):463-76.
62. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Temmuz 2001 [a.yer 09 Ağustos 2024];18(32 suppl):56S-68S. Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/18/32_suppl/56s
63. Moller DR, Chen ES. Systemic Sarcoidosis. İçinde: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, vd., editörler. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* [İnternet]. 5. bs New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [a.yer 17 Ağustos 2024]. Erişim adresi: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1122360628
64. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* [İnternet]. 01 Aralık 1997 [a.yer 19 Ağustos 2024];18(4):755-85. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523105704172>
65. Bechtel JJ, Starr T, Dantzker DR, Bower JS. Airway Hyperreactivity in Patients with Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* [İnternet]. Aralık 1981 [a.yer 19 Ağustos 2024];124(6):759-61. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1981.124.6.759>

66. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2000;6(5):455-68.
67. Chijimatsu Y, Tajima J, Washizaki M, Homma H. Hoarseness as an initial manifestation of sarcoidosis. *Chest*. Kasım 1980;78(5):779-81.
68. Rizzato G, Montemurro L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Mart 2000;17(1):71-80.
69. Salazar A, Mañá J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis*. Eylül 1995;12(2):131-4.
70. Sarkoidozda Diğer Nadir Görülen Organ Tutulumları [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 22 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/sarkoidozda-diger-nadir-gorulen-organ-tutulumlari/>
71. Madaule S, Lauque D, Sailer L, Arlet P, Carles P. [Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases]. *Rev Med Interne*. Mayıs 2004;25(5):348-56.
72. Sharma OP. Cutaneous Sarcoidosis: Clinical Features and Management. *Chest* [İnternet]. 01 Nisan 1972 [a.yer 20 Ağustos 2024];61(4):320-5. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216620433>
73. Sarkoidozda Cilt Tutulumu (Kutanöz Sarkoidoz) [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 20 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/sarkoidozda-cilt-tutulumu-kutanoz-sarkoidoz/>
74. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. Mayıs 2019;103(3):527-34.
75. Jadotte YT, Abdel Hay R, Salphale P, Mocellin S, Kumar S, Niazi A, vd. Interventions for cutaneous sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* [İnternet]. 20 Ağustos 2018 [a.yer 20 Ağustos 2024];2018(8):CD010817. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513262/>
76. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2010;31(4):442-51.
77. Lynch JP, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect*. Eylül 1998;13(3):229-54.
78. Nema HV, Nema N. *Gems of Ophthalmology: Diseases of Uvea*. JP Medical Ltd; 2018. 459 s.

79. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* Mayıs 2013;39(2):277-97.
80. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* Aralık 2015;36(4):669-83.
81. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, vd. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 31 Mart 2021;10(4):766.
82. Singha A, Liao SY, Herman DD, Crouser ED, Maier LA, Baughman RP, vd. Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. *Annals ATS* [Internet]. Aralık 2020 [a.yer 20 Ağustos 2024];17(12):1510-5. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.202007-874CME>
83. Agnihotri SP, Singhal T, Stern BJ, Cho TA. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol.* Eylül 2014;34(4):386-94.
84. Barreras P, Stern BJ. Clinical features and diagnosis of neurosarcoidosis - review article. *J Neuroimmunol.* 15 Temmuz 2022;368:577871.
85. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Kasım 2021;8(6):e1084.
86. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* Nisan 2018;13(3):325-31.
87. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Reñé R, Rubio F. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med.* Aralık 2011;22(6):e125-132.
88. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* [Internet]. 01 Eylül 2019 [a.yer 19 Ağustos 2024];3(3):358-75. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542454819300499>
89. Dubrey SW, Sharma R, Underwood R, Mittal T. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *Postgrad Med J.* Temmuz 2015;91(1077):384-94.
90. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 04 Temmuz 2019;5(1):45.
91. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol.* Mayıs 2015;12(5):278-88.

92. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, vd. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. Ocak 2021;76(1):4-20.
93. Elwazir MY, Bois JP, Abouezzeddine OF, Chareonthaitawee P. Imaging cardiac sarcoidosis and infiltrative diseases: diagnosis and therapeutic response. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. Mart 2020;64(1):51-73.
94. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 01 Haziran 2003;20(2):126-32.
95. Renal Dysfunction in Patients with Sarcoidosis [İnternet]. [a.yer 22 Ağustos 2024]. Erişim adresi: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/35/7/35_7_523/_article/-char/ja/
96. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, vd. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1623-34.
97. El Rhaoussi FZ, Banani S, Bouamama S, Bennani N, Badre W. Multisystemic Sarcoidosis Revealed by Hepatosplenomegaly: A Case Report. *Cureus* [İnternet]. [a.yer 22 Ağustos 2024];14(4):e23967. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081658/>
98. Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Mart 1997;14(1):73-6.
99. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, vd. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2010;31(4):463-73.
100. James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. Ağustos 1976;6(1):53-81.
101. Aptel S, Lecocq-Teixeira S, Olivier P, Regent D, Teixeira PG, Blum A. Multimodality evaluation of musculoskeletal sarcoidosis: Imaging findings and literature review. *Diagn Interv Imaging*. Ocak 2016;97(1):5-18.
102. Grutters JC. Establishing a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Journal of Clinical Medicine* [İnternet]. Ocak 2023 [a.yer 01 Ekim 2024];12(21):6898. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/21/6898>
103. Tanı Yöntemleri [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 25 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/tani-yontemleri/>

104. de Prost N, Kerrou K, Sibony M, Talbot JN, Wislez M, Cadranel J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose with positron emission tomography revealed bone marrow involvement in sarcoidosis patients with anaemia. *Respiration*. 2010;79(1):25-31.
105. Kahkouee S, Samadi K, Alai A, Abedini A, Rezaiian L. Serum ACE Level in Sarcoidosis Patients with Typical and Atypical HRCT Manifestation. *Pol J Radiol* [Internet]. 23 Eylül 2016 [a.yer 25 Ağustos 2024];81:458-61. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036380/>
106. 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 Review of Clinical Immunology* [Internet]. 03 Nisan 2019 [a.yer 25 Ağustos 2024];15(4):391-405. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1568240>
107. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol* [Internet]. 14 Temmuz 2020 [a.yer 25 Ağustos 2024];11:1443. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372102/>
108. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2008;14(5):455-61.
109. Popević S, Šumarac Z, Jovanović D, Babić D, Stjepanović M, Jovičić S, vd. Verifying Sarcoidosis Activity: Chitotriosidase versus ACE in Sarcoidosis – a Case-control Study. *J Med Biochem* [Internet]. 02 Kasım 2016 [a.yer 25 Ağustos 2024];35(4):390-400. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471634/>
110. Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, Bhardwaj N, Oliver SJ. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J Immunol*. 01 Temmuz 2008;181(1):746-55.
111. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. *BMJ* [Internet]. 28 Ağustos 2009 [a.yer 26 Ağustos 2024];339:b3206. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b3206>
112. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. Şubat 2007;28(1):102-20.
113. Maller VG. Radiopaedia. [a.yer 17 Eylül 2024]. Thoracic sarcoidosis (staging) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/articles/thoracic-sarcoidosis-staging?lang=us>

114. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ*. 22 Ekim 2019;367:l5553.
115. Kuhlman JE, Fishman EK, Hamper UM, Knowles M, Siegelman SS. The computed tomographic spectrum of thoracic sarcoidosis. *Radiographics*. Mayıs 1989;9(3):449-66.
116. 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. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Eylül 2012 [a.yer 26 Ağustos 2024];40(3):750-65. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/40/3/750>
117. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol*. Ocak 2010;73(1):66-73.
118. Keijsers RGM, van den Heuvel DAF, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. Mart 2013;41(3):743-51.
119. Sarkoidozda Nükleer Tıp Yöntemleri [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 26 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/sarkoidozda-nukleer-tip-yontemleri/>
120. Mañá J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2002;8(5):457-63.
121. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci*. Ocak 2008;335(1):26-33.
122. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Kho GS, Breeman WA, Van Hagen PM. Somatostatin receptor imaging in patients with sarcoidosis. *Eur J Nucl Med*. Eylül 1998;25(9):1284-92.
123. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis--a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med*. Ocak 1991;85(1):59-64.
124. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, vd. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J*. 01 Ocak 2019;20(1):69-89.
125. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest*. Eylül 2001;120(3):881-6.

126. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, vd. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med.* Ekim 2006;47(10):1571-6.
127. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? - PubMed [İnternet]. [a.yer 27 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9413658/>
128. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* Mart 2003;21(3):407-13.
129. Prasse A. The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int.* 22 Ağustos 2016;113(33-34):565-74.
130. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, vd. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [İnternet]. 01 Haziran 2012 [a.yer 27 Ağustos 2024];143(6):1324-9. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522312000888>
131. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, vd. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology.* Nisan 2011;16(3):467-72.
132. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, vd. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* [İnternet]. 01 Mart 1996 [a.yer 30 Ağustos 2024];51(3):238-47. Erişim adresi: <https://thorax.bmj.com/content/51/3/238>
133. Judson MA. An Approach to the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis With Corticosteroids: The Six Phases of Treatment. *Chest* [İnternet]. 01 Nisan 1999 [a.yer 01 Eylül 2024];115(4):1158-65. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216377558>
134. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 Nisan 2005;2005(2):CD001114.
135. Papanikolaou IC, Antonakis E, Pandi A. State-of-the-Art Treatments for Sarcoidosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [İnternet]. [a.yer 31 Ağustos 2024];18(2):94-105. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9237819/>
136. Young RL, Harkleroad LE, Lordon RE, Weg JG. Pulmonary Sarcoidosis: A Prospective Evaluation of Glucocorticoid Therapy. *Ann Intern Med* [İnternet]. Ağustos 1970 [a.yer 31

Ağustos 2024];73(2):207-12. Erişim adresi: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-73-2-207>

137. Sarkoidozda Standart Tedavi [İnternet]. Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2019 [a.yer 30 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://sarkoidoz.respircase.com/sarkoidozda-standart-tedavi/>
138. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci*. Ocak 2010;339(1):1-4.
139. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbations of Sarcoidosis. *Chest* [İnternet]. 01 Ekim 2012 [a.yer 01 Eylül 2024];142(4):827-36. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212605492>
140. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, in 't Veen JCCM, Grootenboers MJJH, Heller R, vd. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Mayıs 2018 [a.yer 31 Ağustos 2024];138:S31-7. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095461111730361X>
141. Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Ekim 2012 [a.yer 31 Ağustos 2024];106(10):1351-61. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611112000674>
142. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study - MILMAN - 1994 - *Journal of Internal Medicine* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 01 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00798.x>
143. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, vd. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. Eylül 2008;63 Suppl 5:v1-58.
144. Gerke AK. Treatment of Granulomatous Inflammation in Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med* [İnternet]. 27 Ocak 2024 [a.yer 31 Ağustos 2024];13(3):738. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10856377/>
145. Melani AS, Bigliazzi C, Cimmino FA, Bergantini L, Bargagli E. A Comprehensive Review of Sarcoidosis Treatment for Pulmonologists. *Pulm Ther* [İnternet]. 18 Haziran 2021 [a.yer 10 Eylül 2024];7(2):325-44. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8589889/>

146. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *European Respiratory Review* [Internet]. 31 Mart 2020 [a.yer 01 Eylül 2024];29(155). Erişim adresi: <https://err.ersjournals.com/content/29/155/190145>
147. Fang C, Zhang Q, Wang N, Jing X, Xu Z. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2019 [a.yer 01 Eylül 2024];36(3):217-27. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247084/>
148. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, vd. Methotrexate vs Azathioprine in Second-line Therapy of Sarcoidosis. *Chest* [Internet]. 01 Eylül 2013 [a.yer 01 Eylül 2024];144(3):805-12. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369213605966>
149. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, vd. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* [Internet]. Eylül 2013 [a.yer 01 Eylül 2024];19(5):545. Erişim adresi: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/abstract/2013/09000/multinational_evidence_based_world_association_of.21.aspx
150. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology* [Internet]. 01 Mayıs 2003 [a.yer 01 Eylül 2024];42(5):700-2. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg156>
151. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral Neuropathy in Patients Treated with Leflunomide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2004 [a.yer 01 Eylül 2024];75(6):580-5. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.clpt.2004.01.016>
152. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 01 Kasım 2013;30(3):167-76.
153. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, vd. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respiratory Medicine* [Internet]. 01 Kasım 2014 [a.yer 01 Eylül 2024];108(11):1663-9. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611114003242>
154. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized Trial of Prolonged Chloroquine Therapy in Advanced Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. Temmuz

- 1999 [a.yer 01 Eylül 2024];160(1):192-7. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrcm.160.1.9809024>
155. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, vd. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. Ekim 2006 [a.yer 02 Eylül 2024];174(7):795-802. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200603-402OC>
156. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, vd. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Haziran 2008 [a.yer 02 Eylül 2024];31(6):1189-96. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/31/6/1189>
157. Judson MA, Adelstein E, Fish KM, Feustel PJ, Yucel R, Preston S, vd. Outcomes of prednisone-tapering regimens for cardiac sarcoidosis: A retrospective analysis demonstrating a benefit of infliximab. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Kasım 2022 [a.yer 02 Eylül 2024];203:107004. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611122002694>
158. Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [İnternet]. 01 Ağustos 2013 [a.yer 02 Eylül 2024];43(1):119-24. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004901721200265X>
159. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, vd. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis. *Neurology* [İnternet]. 14 Kasım 2017 [a.yer 02 Eylül 2024];89(20):2092-100. Erişim adresi: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0000000000004644>
160. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, Drent M, van Moorsel CHM, Rijkers GT, vd. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 02 Eylül 2024];115:72-7. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611116300701>
161. Kamphuis LS, Lam-Tse WK, Dik WA, van Daele PL, van Biezen P, Kwekkeboom DJ, vd. Efficacy of Adalimumab in Chronically Active and Symptomatic Patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. 15 Kasım 2011 [a.yer 02 Eylül 2024];184(10):1214-6. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrcm.184.10.1214>
162. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, vd. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse*

- Lung Dis [İnternet]. 18 Nisan 2014 [a.yer 02 Eylül 2024];31(1):46-54. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4134103/>
163. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest* [İnternet]. 01 Eylül 2018 [a.yer 02 Eylül 2024];154(3):664-77. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369218306408>
164. Lower EE, Sturdivant M, Grate L, Baughman RP. Use of third-line therapies in advanced sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):834-40.
165. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Uccellini K, Lehman R, vd. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. Şubat 2019;19 Suppl 2:404-84.
166. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, vd. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. Ekim 2015;34(10):1264-77.
167. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, vd. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Kasım 2020;202(10):e121-41.
168. Kim JS, Gupta R. Clinical Manifestations and Management of Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. *Journal of Clinical Medicine* [İnternet]. Ocak 2024 [a.yer 09 Eylül 2024];13(1):241. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/1/241>
169. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, vd. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):589-603.
170. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 Ocak 2009;(1):CD003120.
171. Krasowski MD, Savage J, Ehlers A, Maakestad J, Schmidt GA, La'ulu S, vd. Ordering of the Serum Angiotensin-Converting Enzyme Test in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy: An Avoidable but Common Error. *Chest* [İnternet]. 01 Aralık 2015 [a.yer 25 Ağustos 2024];148(6):1447-53. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215501086>
172. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, vd. Cardiac Sarcoidosis. *Circulation* [İnternet]. 17 Şubat 2015 [a.yer 25 Ağustos 2024];131(7):624-32. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011522>

173. Johns CJ, Zachary JB, Ball WC. A ten year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [İnternet]. 1974 [a.yer 01 Eylül 2024];85:54-64. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441335/>
174. Mañá J, Montero A, Vidal M, Marcoval J, Pujol R. Recurrent sarcoidosis: a study of 17 patients with 24 episodes of recurrence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Ekim 2003;20(3):212-21.
175. Vorselaars ADM, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2014;20(5):479-87.
176. Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. Eylül 2008;29(3):565-74, x.
177. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 1999;5(5):293-8.
178. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*. Ocak 2018;153(1):105-13.
179. Baughman RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2019;25(5):497-504.
180. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 09 Eylül 2021;385(11):1018-32.
181. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, vd. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Review* [İnternet]. 31 Mart 2020 [a.yer 04 Eylül 2024];29(155). Erişim adresi: <https://err.ersjournals.com/content/29/155/190146>
182. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, Gille T, Brillet PY, Nardi A, vd. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Ağustos 2020 [a.yer 04 Eylül 2024];169:105997. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120301372>
183. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, vd. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Mayıs 2020 [a.yer 04 Eylül 2024];55(5). Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/1901747>
184. Patel DC, Valeyre D. Advanced pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2020;26(5):574-81.

185. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, vd. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Kasım 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
186. Prognosis of Intrathoracic Sarcoidosis in England - PMC [İnternet]. [a.yer 10 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1970202/>
187. Kouranos V, Ward S, Kokosi MA, Castillo D, Chua F, Judge EP, vd. Mixed Ventilatory Defects in Pulmonary Sarcoidosis: Prevalence and Clinical Features. *Chest* [İnternet]. 01 Kasım 2020 [a.yer 10 Eylül 2024];158(5):2007-14. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220316561>
188. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, vd. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. Mart 2022;59(3):2004538.
189. Shino MY, Iii JPL, Fishbein MC, McGraw C, Oyama J, Belperio JA, vd. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension and Lung Transplantation for Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [İnternet]. 09 Temmuz 2014 [a.yer 10 Eylül 2024];35:362-71. Erişim adresi: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1376863>
190. Baughman RP, Lower EE. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respiratory Medicine* [İnternet]. 01 Aralık 2013 [a.yer 10 Eylül 2024];107(12):2009-13. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611113004289>
191. Honeycomb lung-like structures resulting from clustering of traction bronchiectasis distally in sarcoidosis - Sawahata - 2020 - *Respirology Case Reports* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 10 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rcr2.539>
192. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 01 Haziran 2002;19(2):154-9.
193. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet PY, vd. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Haziran 2017 [a.yer 10 Eylül 2024];49(6). Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/49/6/1602396>
194. Rafferty P, Biggs BA, Crompton GK, Grant IW. What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. *Thorax* [İnternet]. 01 Ağustos 1983 [a.yer 10 Eylül 2024];38(8):579-83. Erişim adresi: <https://thorax.bmj.com/content/38/8/579>

195. Tiosano S, Versini M, Dar Antaki L, Spitzer L, Yavne Y, Watad A, vd. The long-term prognostic significance of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension – A cohort study. *Clinical Immunology* [İnternet]. 01 Şubat 2019 [a.yer 05 Eylül 2024];199:57-61. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661618307228>
196. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, vd. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *European Respiratory Journal* [İnternet]. 01 Aralık 2011 [a.yer 05 Eylül 2024];38(6):1368-73. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/38/6/1368>
197. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, vd. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 01 Ocak 2016;37(1):67-119.
198. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. Kasım 2010;138(5):1078-85.
199. Aspergillus Lung Disease in Patients with Sarcoidosis: A Case Series and Review of the Literature | Lung [İnternet]. [a.yer 19 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-011-9280-9>
200. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. Ağustos 1999 [a.yer 07 Ağustos 2024];160(2):736-55. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
201. Gupta R, Judson MA, Baughman RP. Management of Advanced Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [İnternet]. Mart 2022 [a.yer 11 Eylül 2024];205(5):495-506. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202106-1366CI>
202. Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H. Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Stage 3 and 4 Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* [İnternet]. Mart 2018 [a.yer 11 Eylül 2024];38(2):124. Erişim adresi: https://journals.lww.com/jcrjournal/abstract/2018/03000/efficacy_of_a_structured_exercise_program_for.9.aspx
203. Long-term effects of pulmonary rehabilitation on daily life physical activity of patients with stage IV sarcoidosis: A randomized controlled trial - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 11 Eylül 2024]

2024].

Erişim

adresi:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2590041219300303>

204. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Sweiss NJ, Baughman RP. Racial Difference in Sarcoidosis Mortality in the United States. *Chest* [Internet]. Şubat 2015 [a.yer 26 Eylül 2024];147(2):438-49. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314818/>
205. Birnbaum AD, Rifkin LM. Sarcoidosis: sex-dependent variations in presentation and management. *J Ophthalmol*. 2014;2014:236905.
206. Tunçay E, Yalçınsoy M, Güngör S, Sucu P, Bek SA, Akyıl FT, vd. Sarkoidoz: Tanı, Tedavi Ve Takipte 20 Yıllık Deneyim.
207. Chevalet P, Clément R, Rodat O, Moreau A, Brisseau JM, Clarke JP. Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases. *Chest*. Kasım 2004;126(5):1423-30.
208. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Mart 2003;20(1):46-52.
209. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, vd. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest*. Şubat 2003;123(2):406-12.
210. Casal A, Suárez-Antelo J, Soto-Feijóo R, Ferreira L, Rodríguez-Núñez N, Lama A, vd. Sarcoidosis. Disease progression based on radiological and functional course: Predictive factors. *Heart & lung : the journal of critical care*. 30 Haziran 2022;56:62-9.
211. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Grubanovic A, vd. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Ocak 2018 [a.yer 18 Ekim 2024];51(1). Eriřim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/51/1/1700991>
212. Pérez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Kostov B, Feijoo-Massó C, Fraile G, Gómez-de-la-Torre R, vd. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 01 Kasım 2019 [a.yer 18 Ekim 2024];69:77-85. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620519303127>
213. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mañá J. Elderly sarcoidosis: A comparative study from a 42-year single-centre experience. *Respir Med*. Haziran 2019;152:1-6.
214. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*. Temmuz 1984;130(1):29-32.

215. Doğan S, Öztürk O, Diş SA, Barış SA, Doğan NÖ. Elderly-onset pulmonary sarcoidosis: A radiological approach to diagnosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases* [Internet]. 13 Eylül 2023 [a.yer 17 Ekim 2024];40(3):e2023028. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10540715/>
216. Aykan F, Türkteş H, Köktürk N, Akten S. Retrospective evaluation of 100 patients with sarcoidosis in Gazi University, Turkey. *Turk Toraks Dergisi* [Internet]. 2014 [a.yer 03 Ekim 2024];15(4). Erişim adresi: <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/2d62f1c9-1158-4e36-9705-2111ea170427/retrospective-evaluation-of-100-patients-with-sarcoidosis-in-gazi-university-turkey>
217. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, vd. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*. Ekim 2010;30(6):1567-86.
218. Lammi L, Kinnula V, Lahde S, Risteli J, Paakko P, Lakari E, vd. Propeptide levels of type III and type I procollagen in the serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Aralık 1997 [a.yer 22 Ekim 2024];10(12):2725-30. Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/10/12/2725>
219. Yazıcı O, Karadağ F, Ceylan E, Taş Gülen Ş, Uçar HA, Polatlı M. The Role of Serum Angiotensin Converting Enzyme for Predicting Pulmonary Parenchymal and Extrapulmonary Involvement of Sarcoidosis. *Kocaeli Med J* [Internet]. 2019 [a.yer 18 Ekim 2024];8(3):132-41. Erişim adresi: https://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=kocaelitip&plng=eng&un=KTD-82474
220. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand J Respir Dis*. Ağustos 1979;60(4):215-21.
221. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment Of Sarcoidosis: Report of a Controlled Therapeutic Trial. *The Lancet* [Internet]. 09 Eylül 1967 [a.yer 16 Ekim 2024];290(7515):526-8. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(67\)90493-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(67)90493-X/fulltext)
222. Roth I, Ehrke I, Eule H, Weinecke W. [Erster Bericht über eine kontrollierte klinische Untersuchung zur Prednisolon-Behandlung der thorakalen Sarkoidose]. *Z Erkr Atmungsorgane*. Ocak 1975;142(1):49-58.

223. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A Controlled Trial of Prednisone Treatment of Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* [İnternet]. Nisan 1973 [a.yer 16 Ekim 2024];107(4):609-14. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/arrd.1973.107.4.609>
224. Muers MF, Middleton WG, Gibson GJ, Prescott RJ, Mitchell DN, Connolly CK, vd. A simple radiographic scoring method for monitoring pulmonary sarcoidosis: relations between radiographic scores, dyspnoea grade and respiratory function in the British Thoracic Society Study of Long-Term Corticosteroid Treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. Mart 1997;14(1):46-56.
225. Baughman RP, Engel PJ, Nathan S. Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. Aralık 2015;36(4):703-14.
226. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, vd. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* [İnternet]. 14 Ekim 2005 [a.yer 02 Kasım 2024];61(1):68. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2080703/>
227. Perlman DM, Sudheendra MT, Furuya Y, Shenoy C, Kalra R, Roukoz H, vd. Clinical Presentation and Treatment of High-Risk Sarcoidosis. *Annals ATS* [İnternet]. Aralık 2021 [a.yer 02 Kasım 2024];18(12):1935-47. Erişim adresi: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.202102-212CME>

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı soyadı : Canan YILMAZ ŞAHİN

Doğum tarihi ve yeri :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Yabancı dili : İngilizce

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2020 - Halen Ankara Atatürk Sanatoryum EAH. Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

2014 - 2020 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010 - 2014 Hasanoğlu Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi

2002 - 2010 Alper Tunga İlköğretim Okulu

III. Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2020 - 2021 Pratisyen Doktor

2021 - Halen Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyim

2020 - Ankara Eğitim ve Araştırma

2020 - Ankara Atatürk Sanatoryum EAH, Göğüs Hastalıkları Asistan Doktor

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

2- Türk Toraks Derneği (TTD)

3- Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)

VI. Bilimsel İlgili Alanları

Yayınlar:

1. Canan Yılmaz Şahin, Dicle Kaymaz, Sema Tuzcu. Multiple Nodüller Eşliğinde Nadir Vaka, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2024 PS-131(Poster)
2. Canan Yılmaz, Efnan Koç, Hüsnü Baykal, Koray Aydoğdu, A.Fusun Ülger. Nadir Tümör Vakası: Vena Cava Süperior Sendromu Nedeni Olarak Timik Skuamöz Hücreli Karsinom, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2023 PS-223 (Poster)
3. Canan Yılmaz, Ayperi Öztürk, Melahat Uzel Şener, Figen Öztürk Ergür, Yetkin Ağaçkiran. Gingivada Bir Akciğer Dokusu, Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Solunum 2022 PS-245 (Poster)
4. Canan Yılmaz, Sertan Bulut. Radyolojik Bilateral İnfiltrasyonlar: COVID-19 ve PCP, Solunum 2021 dijital kongresi, EP-016 (Poster)

VII. Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:-

Ödüller:-

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII. Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

Gülhane Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Günleri Mart.2024, 21. Kış Okulu& 19. Mesleki Gelişim Kursu Şubat,2024.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar:

Olgularla Pulmoner Rehabilitasyon, Türk Toraks Derneği Nisan Ayı Bilimsel Toplantı, Tanıdan Akciğer Nakline Giden Yolda Pulmoner Rehabilitasyon

Diğer üyelikleri:-

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu

Sayı : 2024-BÇEK/ 66
Konu: Etik Kurul Kararı

08.05.2024

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU

“Pulmoner Sarkoidozda sistemik steroid tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi”adlı bilimsel çalışma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Çalışmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Sarkoidozda sistemik steroid tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu 2024-BÇEK
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	bilimseletikkurulsanatoryumeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Canan YILMAZ ŞAHİN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr Dicle KAYMAZ			
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı bilimsel çalışma	☒	Uzmanlık tezi	
	Diğer ise belirtiniz : Retrospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pulmoner Sarkoidozda sistemik steroid tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 66	Tarih:08.05.2024	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum EAH Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr. Osman KORUCU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr. Osman KORUCU (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Bşk. Yard.)	Göğüs Cerrahisi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr. Işıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr Öğr.Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm Dr Bülent ÖZTÜRK	Genel Cerrahi	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof Dr Dilek SARICI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/ Neonatoloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum / Halk Sağlığı	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof Dr Aysun AYBAL KUTLUGÜN	Nefroloji	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof Dr Emine EMEKTAR	Acil Tıp	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof Dr Ali ALAGÖZ	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Sarkoidozda sistemik steroid tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
Uzm Dr Uğur UFUK IŞIN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Muhammed ÖZTÜRK	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

Etik Kurul Başkanı Yardımcısı Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr S.Ş Erkinen GÜLHAN

EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Atatürk Sanatoryum
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-53610172-799-240540291
Konu : Tez KONUSU Onayı Hk. Dr. Canan
YILMAZ ŞAHİN

01.04.2024

DAĞITIM YERLERİNE

“Pulmoner sarkoidozda sistemik steroid tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi” başlıklı tez konusunun tez Danışmanının **Doç Dr Dicle KAYMAZ** olacak şekilde Hastanemiz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 800-a no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir. Tezinin 28.03.2024 tarihinde Akademik Kurul Kararı gelmiş olup, Klinik araştırmalar yönetmeliğinin 23.maddesine istinaden Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılması ve aynı yönetmeliğin 1. bendi uyarınca bütçesinin sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması hususunda;
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Uzm. Dr. Osman ÖRSEL
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

Ek:
1 - 800-a EPK Kararı.pdf
2 - GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurul Kararı.pdf

Dağıtım:
Gereği:
Dr Canan YILMAZ ŞAHİN
(Göğüs Hastalıkları Kliniği)

Bilgi:
Doç Dr Dicle KAYMAZ
(Göğüs Hastalıkları Kliniği)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: F92784FC-83DD-428E-9E9C-8E336E24E451

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Kuşcağız, Sanatoryum Cd. No:271, 06290 Keçiören/Ankara 06000
Telefon No: 03125677000
e-Posta: Internet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Musa OKYAY
Veri Hazırlama Ve Kontrol İşlt.
Telefon No: 03125677000

