



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

4. GÖĞÜS HASTALIĞI KLİNİĞİ

**SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA MESLEKİ VE ÇEVRESEL
MARUZİYETİN KLİNİK VE RADYOLOJİK PROGRESYONA ETKİSİ
VAR MIDIR?**

Dr. Deniz UYSAL

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tülin SEVİM
Tez Danışman Yardımcısı: Uz. Dr. Reyhan YILDIZ**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevazılığı, disiplini, hasta yaklaşımı ve etik değerlere yaklaşımı ile bize her zaman örnek olan değerli hocam, klinik şefim Sayın Doç. Dr. Tülin Sevim'e;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli eğitim görevlisi hocalarım Doç. Dr. Tülay Törün'e, Uzm. Dr. Tülay Yarkın'a, Doç. Dr. Tülin Kuyucu'ya, Doç. Dr. Nalan Adıgüzel'e, Doç. Dr. Gökay Güngör'e, Doç. Dr. İsmet Bulut'a, Prof. Dr. İrfan Yalçinkaya'ya ve maddi manevi her türlü desteğini gördüğüm Doç. Dr. Selahattin Öztaş'a ve birbirinden kıymetli diğer eğitim görevlisi hocalarıma,

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uz.Dr. Reyhan Yıldız'a, Radyoloji uzmanı Uz. Dr. Murat Şahin'e, ihtisasım boyunca birlikte çalıştığım Uz.Dr. Dudu Handan Akış, Uz.Dr. Esin Sonkaya, Uz.Dr. Ebru Sulu, Uz.Dr. Meltem Ağca, Uz.Dr. Fatma Özbaki, Uz.Dr. Esra Usta Bülbül, Uz.Dr. Fatma Tokgöz Akyıl, Doç.Dr. Aylin Babalık, Doç. Dr. Özlem Oruç, Doç.Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin, Doç.Dr. Huriye Berk Takır, Doç.Dr. Cüneyt Saltürk, Doç.Dr. Feyza Kargın, Uz.Dr. Sinem Güngör, Uz.Dr. İlim Irmak, Uz.Dr. Eylem Acartürk, Uz.Dr. Emine Aksoy ve diğer uzman ağabeylerim ablalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım, öncelikle ilk kıdemlim olan Uz.Dr. Hasan Özgen'e, çalışma azmi ve etiğiyle örnek insan Uz.Dr. Dilek Yavuz'a, bütün hemşire arkadaşlar ve hastane personeline,

Her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim, hayatımı kolaylaştıran ve güzelleştiren canım eşim Uz.Kimyager Tuğba Uysal'a ve biricik oğlum Tevfik Ali Uysal'a,

Bu günlere gelmemde bana olan güvenlerini ve desteklerini hep hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SayfaNo:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM, SINIFLAMA.....	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	5
2.4.1. Genetik Yatkınlık.....	5
2.4.2. Çevresel Etkenler	6
2.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar:.....	7
2.5. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ	8
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE ORGAN TUTULUMU	12
2.7. TANI	21
2.8. TAKİP VE TEDAVİ.....	31
2.9. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ:	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1 GEREÇLER	39
3.2 HASTA SEÇİMİ VE KAYDEDİLEN VERİLER.....	39
3.3 AKCİĞER GRAFİSİ	40
3.5 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	41
3.6 DLCO TESTLERİ	41
3.7 LABORATUVAR BULGULARI	41
3.8 VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYIT EDİLMESİ	42
3.9 ETİK KURUL ONAYI.....	43

3.10 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4.BULGULAR	48
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ	61
7.KAYNAKLAR	62



KISALTMALAR

ABD	: Amerika birleşik devletleri
ACCESS	: A case control etiologic study of sarcoidosis
ACE	: Angiotensin converting enzyme
AHR	: Airway hyperreactivity
ALT	: Alanin aminotransferaz
AM	: Alveolar makrofaj
AMDGF	: Alveolar macrophage-derived growth factor
AST	: Aspartat aminotranferaz
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHL	: Bilateral hiler lenfadenopati
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CT	: Computerized tomography
DLCO	: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
EBUS	: Endobronşiyal ultrason
EN	: Eritema nodosum
EUS	: Endoskopik ultrason
FEV1	: İlk 1sn'de expiryum havasında çıkarılan hava hacmi
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
FVC	: Forced vital capacity
GA	: Güven aralığı
HRCT	: High resolution computerized tomography
IGF	: Insulin-like growth factor
MCF	: Monocyte chemotactic factor
MIF	: Migration inhibiting factor

M-CSF	: Macrophage colony stimulating factor
MOR	: Mortality odds ratio
MRI	: Magnetic resonance imaging
MVO ₂	: Myocardial oxygen volume
MWCNT	: Multiwall carbon nanotubes
NSAID	: Nonsteroid antiinflammatory drugs
PB	: Bronş mukoza biyopsisi
PPD	: Purified Protein Derivative
TBB	: Transbronşiyal biyopsi
TBNA	: Transbronchial needle aspiration biopsy
TLC	: Total lung capacity
TNF	: Tumor necrosis factor
TGF	: Transforming growth factor
VATS	: Video associated thoracic surgery
VK	: Vital kapasite
WASOG	: The world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sarkoidozda tipik kazzeifiye olmayan merkezde birkaç dev hücre içeren granülom	9
Şekil 2. Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları.....	10
Şekil 3. Sarkoidozun hipotetik immünopatogenezi	11
Şekil 4. Sarkoidoz tanısında izlenmesi önerilen algoritma	31
Şekil 5. BT-YRBT HRCT skorlaması	41



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sarkoidoz etiyolojisinde rol oynadığı düşünölen başlıca etkenler	7
Tablo 2. Sarkoidozda önemli klinik bulgular.....	13
Tablo 3. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi	15
Tablo 4. Sarkoidozun evreleri ve radyolojik bulguları	17
Tablo 5. Sarkoidoz ile birliktelik gösterebilen nadir organ ve sistem tutulumları	24
Tablo 6. Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değeriendirmesi ..	27
Tablo 7. Sarkoidozda kullanılan aktivite kriterleri	33
Tablo 8. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları	37
Tablo 9. Sarkoidozda iyi ve kötü prognostik faktörler	38
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri	49
Tablo 11. Hastalığın klinik özellikleri	49
Tablo 12. SFT ve DLCO bulguları	50
Tablo 13. Hastaların Serum Ca, ACE ve BAL lenfosit ve CD4/CD8 oranları.....	51
Tablo 14. Maruz kalınan etkenler için sıklık tablosu	52
Tablo 15. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların Yaş, FVC, DLCO, Serum ACE, Ca, ve BAL bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 16. Hastaların maruziyeti olan ve olmayan hastaların sigara kullanma oranlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 17. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların akciğer grafilerine göre hastalık evrelerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 18. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların toplam BT/YRBT skorları.....	55
Tablo 19. Maruziyeti olan ve olmayan hastalarda hastalık seyrinin karşılaştırılması	55

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı sarkoidoz tanılı hastalarda mesleki ve çevresel maruziyetin, hastalığın klinik ve radyolojik progresyona etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasıdır. Eylül 2014 - Haziran 2018 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH'de sarkoidoz polikliniğinde sarkoidoz tanısıyla dosyası bulunan hastalara yüz yüze maruziyet anketi doldurtuldu. Anamnez kısımlarında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, meslek anamnezi, sarkoidoz sebebiyle tedavi alıp almadıkları, bulundukları ve yaşadıkları çevre sorgulanıp kayıt edildi. Hastaların tanı anında spirometrik ölçümle bulunan FVC, DLCO değerleri, en az 3 aylık takiplerindeki FVC ve DLCO değerleri dosyalarından alınıp kaydedildi. Hastaların tanı anındaki ACE, Kalsiyum değerleri, radyolojik evreleri ve en az 3 aylık takiplerindeki ACE, Kalsiyum değerleri, radyolojik evreleri, ekstrapulmoner organ tutulumu bulunup bulunmadığı dosyalarından alınıp kaydedildi. BAL yapılmış hastaların sonuçları CD4/CD8 ve lenfosit yüzdesi olmak üzere dosyalarından alınıp kaydedildi. 254 hasta çalışmaya dahil edilip maruziyet anketi doldurtuldu. Hastalar maruziyeti bulunan ve bulunmayan olarak iki ana gruba ayrıldı. 254 hastadan tanı anındaki toraks BT/YRBT'lerine ulaşılan 151 hastanın BT/YRBT leri incelendi ve skorlaması yapıldı. Maruziyeti olan ve olmayan iki ana grup klinik ve radyolojik progresyon kriterleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 181 (%71,3) i kadın, 73 (%28,7) ü erkek olmak üzere 254 hasta alınmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması $50,7 \pm 10,81$, erkek hastaların yaş ortalaması $48,6 \pm 11,1$ iken tüm hastaların yaş ortalaması $48,6 \pm 11,1$ dir. Mesleki veya çevresel maruziyeti bulunan grupta 192, bulunmayan grupta 62 hasta bulunmaktadır. Maruziyeti olan 192 hastanın 39'unun (%20,3) hastalık seyri iyi, 53'ünün (%27,6) kötü ve 100 (%52,1) hastanın stabil gerçekleştiği görülmektedir. Hastaların maruziyet durumu ile progres süreçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Toplamda 151 hastanın tanı anında toraks BT/YRBT'si bulunmaktadır. Maruziyeti olmayan 38 hastanın BT/YRBT ölçüm ortalaması $6,05 \pm 2,64$ iken maruziyeti olan 113 hastanın BT/YRBT ölçüm ortalaması $6,85 \pm 4,02$ dir. Maruziyeti olan ve olmayan hastalar arasında BT/YRBT ortalama ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Sonuç: Hastaların mesleki veya çevresel maruziyet durumlarının sarkoidoz hastalığının klinik ve radyolojik progresyonunu etkilemediğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hastalıkları, sarkoidoz, sarkoidozda mesleki veya çevresel maruziyet.

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate whether occupational and environmental exposure in patients with sarcoidosis had an impact on clinical and radiological progression.

Materials and Methods: The study was a single-center, retrospective cohort study. A face-to-face questionnaire was filled in patients with sarcoidosis with the diagnosis of sarcoidosis in the sarcoidosis clinic of Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital between September 2014 and June 2018. Age, gender, smoking, occupational history, sarcoidosis treatment, and the environment in which they live, were questioned and recorded. FVC, DLCO values which were found by spirometric measurement at the time of diagnosis were taken from the files of FVC and DLCO values at least 3 months follow-up. ACE, Calcium values, radiological stages at the time of diagnosis, ACE, Calcium values, radiological stages, extrapulmonary organ involvement at least 3 months follow-up were recorded and recorded. The results of patients who underwent BAL were taken from their files as CD4 / CD8 and lymphocyte percentage. 254 patients were included in the study and the exposure questionnaire was filled. Patients were divided into two main groups with and without exposure. CT / HRCTs of 151 patients who underwent thorax CT / HRCT at the time of diagnosis from 254 patients were analyzed and scored. The two main groups with and without exposure were compared in terms of clinical and radiological progression criteria.

Results: 181 patients (71.3%) were female and 73 (28.7%) were male. The mean age of the female patients was 50.7 ± 10.81 , while the mean age of the male patients was 48.6 ± 11.1 years. There were 192 patients in the occupational or environmental exposure group and 62 patients in the group. Of the 192 patients with exposure, 39 (20.3%) were in good progress, 53 (27.6%) were ill and 100 (52.1%) were stable. There was no statistically significant difference between the exposure status and progression of the patients ($p > 0.05$). In total, 151 patients had thorax CT/HRCT at the time of diagnosis. The mean CT/HRCT measurements of 38 patients without exposure were 6.05 ± 2.64 while the mean CT/HRCT measurements of 113 patients with exposure were 6.85 ± 4.02 . There was no statistically significant difference between the CT/HRCT mean measurements of the patients with and without exposure ($p > 0.05$).

Conclusion: We found that patients' occupational or environmental exposure had no effect on clinical and radiological progression of sarcoidosis.

Key Words: Sarcoidosis, Occupational exposure, Pulmonary diseases.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz ilk kez 1887 yılında Jonathan Hutchinson tarafından yüzünde ve kollarında cilt lezyonları bulunan bir hastada tanımlanmış ve ‘‘Mortimer’in hastalığı’’ olarak adlandırılmıştır. Sarkoidoz birçok organı tutabilmesine rağmen, en fazla akciğerleri ve intratorasik lenf nodlarını etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, granümatöz bir hastalıktır. Birçok organ, doku ve sistem tutulumu olmaktadır. Hastalığın kesin nedeninin bilinmemesi nedeniyle, sarkoidoz tanısı için; klinik ve radyolojik bulguların uygun olması, ‘‘kazeifikasyon içermeyen granülom’’ların histopatolojik olarak gösterilmesi, benzer klinik ve histopatolojik hastalıkların dışlanması gerekmektedir.

Dünya genelinde sarkoidoz her yaşta ortaya çıkabilse de, hastalığın başlama yaşı en sık 20-50 yaş aralığında görülür ve tüm yaş grupları ve tüm etnik gruplar içinde kadınlar daha fazla etkilenir. Hastalığın görülme sıklığı coğrafi değişkenlik gösterir. Sarkoidoz insidansının en yüksek olduğu bölge 100.000’de 5-40 olgu ile kuzey Avrupa ülkeleridir. Japon toplumunda ise hastalık 30’lu yaşlarda pik yapar ve insidansı 100.000’de 1-2 olgudur. Siyah ırk ve özellikle güney Amerika, hastalığın en az görüldüğü topluluklardır. Çocuk yaş grubunda nadiren görülür. Çalışmalar mikrobiyal antijenlere ve çevresel maddelere maruz kalan bireylerin artmış riskine işaret etmektedir.

Bu tez çalışmamızda Sarkoidoz tanısı almış hastaların mesleki ve çevresel maruziyetlerini retrospektif bir anket çalışması sonucu tespit edip yine sarkoidoz tanılı fakat maruziyeti bulunmayanlarla, hastalığın klinik ve radyolojik özellikleri yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM, SINIFLAMA

Sarkoidoz, nedeni tam olarak bilinmeyen, genellikle genç ve orta yaşlı erişkenlerde görülen, sıklıkla hiler lenf adenopati, pulmoner infiltrasyonu, göz ve deri bulguları ile ortaya çıkan ancak kalp, karaciğer, periferik lenf nodları, tükürük bezleri, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi gibi birçok organ ve sistemi etkileyen granülomatoz bir hastalıktır. Tanı, klinik, laboratuvar ve radyografik bulgular ile; birden fazla sistemde gösterilebilen histopatolojik bulguların ‘nonkazeifikasyon epitelioid hücre granülomu’ birleştirilmesi ve granülomatoz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Sebebi bilinmeyen granülomlar ve lokal sarkoid reaksiyonlar ekarte edilmelidir[1].

Sıklıkla görülen hastalığın immünolojik özelliği, kütanöz gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma, hastalık bölgesinde T yardımcı hücre / T supresor lenfosit oranında artma, aktivite bölgesindeki hücrelerde Th-1 birikimi, B lenfosit ve dolaşan immün kompleks aktivitesinde artma ile karakterizedir. Prognoz ve seyir, hastalığın başlangıç şekli ile ilişkilidir. Asemptomatik bilateral hiler adenopati ile ortaya çıkan akut başlangıçlı hastalık genellikle spontan düzelme gösterirken, multiple ekstrapulmoner lezyonlarla sinsi bir başlangıç seyreden hastalıkta progresif fibrozise gidiş görülebilir[2,3].

2.2. TARİHÇE

Sarkoidoz, sarkoid teriminden türetilmiş olup, hastalık ile ilgili ilk bilgilerimiz 18-19. yüzyıllara aittir. Jonathon Hutchinson, 1882’de hastalığın el ve ayaklardaki cilt lezyonları ile tariflemiştir ve hastalığı hastanın ismi olan Mortimer hastalığı “Mortimer’s malady” olarak adlandırmıştır. Sarkoidoz hastalığını tanımlayan ilk kişi olarak anılmaktadır[4]. 1889’da Ernest Besnier kütanöz sarkoidozin en belirgin özelliklerden olan “Lupus Pernio” yu; 1899’da Casar Boeck periferik lenfadenopati ve deri nodülleri olan bir hastada “kazeifikasyon içermeyen granülomları” tanımlayan ilk araştırmacılarıdır. 1909 yılında Danimarkalı oftalmolog Christian Frederik Heerfordt tarafından 3 hastada ateş, parotis bezlerinde büyüme, uveit ile üveoparotid ateşi tanımlamıştır. Sarkoidozun sistemik bir hastalık olarak tanımlanması 1914 yılında Schaumann tarafından yapılmıştır. 1941’de Norvec’li dermatolog Ansgar Kweim lenf bezi ekstresi ve L. Siltzbach dalak ekstresi kullanarak, sarkoid lenf dokusunun cilt içine inokulasyonu ile 13 sarkoidozlu

hastanın 12' sinde makuler erupsiyon elde ederek kendi adıyla anılan Kweim-Siltzbach testini tanımlamıştır[5].

Sarkoidozun diğer bir sendromu olan Löfgren sendromu, Sven Löfgren'in 1940-1950 yıllarında yaptığı çalışmalarla kendi adını verdiği "eritema nodosum ve bilateral hiler lenfadenopati" birlikteliği bulunan 113 hastadan oluşan seri yayınlanması ile iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir. 1951 yılında ilk defa kortikosteroidler sarkoidoz tedavisinde kullanılmıştır. ACE (Anjiotensin Converting Enzyme)'nin biyokimyasal belirteç olarak tanımlanması ise 1975 yılında gerçekleşmiştir.

1970'lerin ortalarından itibaren sarkoidoz hastalarında fiberoptik bronkoskopinin (FOB) uygulanmaya başlanması, düşük morbidite ve yüksek duyarlılıkla tanının doğrulanmasını sağlanarak; bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılarak sarkoidoz ve diğer enflamatuvar hastalıkların patolojisi hakkında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. 1987'de Milano'da "The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders" (WASOG) adıyla bir komisyon kurulmuş ve 1963'de kurulan "International Comitee" nin yerini almıştır. Son 30 yıl içinde yapılan yüzlerce bilimsel çalışma sayesinde, sarkoidoz hastalığının immunolojisi, patogenezi ve epidemiyolojisi hakkında birçok konu açıklık kazanmıştır[5,6].

Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu 1954'te Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir.[7]

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz, her yaş, cinsiyet ve ırkta dünya genelinde görülebilen bir hastalıktır fakat hastalığın şiddeti coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir. Sarkoidoz hastalığının açık, kesin ve tutarlı vaka tanımının olmaması, hastalık prezentasyonundaki çeşitlilik ve tanıya yönelik testlerin eksikliğinin yanısıra metod seçimi nedeniyle sarkoidoz epidemiyolojisi, halen oldukça sıkıntılıdır. A.B.D.'de yapılan nüfus bazlı tek insidans çalışmasında, oran erkekler için 100.000'de 5.9; kadınlar için ise 100.000'de 6.3 olarak bulunmuştur. Kümülatif insidans tahminleri baz alınarak hayat boyu sarkoidoz riski değerlendirildiğinde, Amerikalı beyazlar için % 0,85; siyahlar için % 2,4 oranında belirtilmiştir. Sarkoidoz için prevelans tahminleri genel olarak 100.000 de 1 ile 40 vaka arasında değişmektedir. En yüksek prevelans Amerikalı siyahlar, İsvec'liler ve

Danimarka'lılara aittir. Kısmen kitlesel tarama programlarının olmaması ve sarkoidozla karışan diğer granülatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal enfeksiyonlar) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika'dan nadiren sarkoidoz vakası bildirilmektedir.[5]

Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu Prof. Dr. Selahattin Akkaynak tarafından 1954'de tanımlanmıştır. Sarkoidoz erişkinlerde genel olarak 40 yaş altında özellikle de 20-29 yaş arası görülme eğiliminde olan bir hastalıktır. İskandinav ülkeleri ve Japonya'da yaşayan kadınlarda 50 yaş üstünde ikinci bir pik bildirilmiştir[5,7].

Farklı ırk ve etnik gruplar arasında hastalığın ortaya çıkış şekli ve ağırlığı farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda Afrikalı Amerikalılarda hastalık beyaz ırka göre 10-17 kez daha sık rastlanmıştır.

Avrupa'da bu tür farklılıklar bildirilse de genelde homojen bir popülasyon vardır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sosyal Sağlık Kurumu tarafından toplum tabanlı yapılan yaşa göre düzenlenmiş yıllık insidans oranı siyah ırk için 100.000'de 35.5, beyaz ırk için 100.000' de 10.9 olarak saptanmıştır[8]. Birçok çalışma, sarkoidozun siyahlarda daha ağır ve kronik klinik bulgularla; beyazlarda ise çoğunlukla asemptomatik seyretme eğiliminde olduğunu göstermiştir.

ABD' deki siyahlarda ekstratorasik tutulumlar daha sık görülmektedir. Amerikalı siyahlarda kronik uveit; Avrupalılarda eritema nodozum (EN); Japonlarda kalp ve göz tutulumu siktir ve ölümün en sık nedeni miyokardiyal tutulumdur[5].

Sarkoidoz genellikle fatal seyretmez. Mortalite oranı % 1-6 arasındadır. Mortalitenin en sık sebebi diğer toplumlarda solunum yetmezliğidir. Kadınlarda mortalite erkeklere göre % 30-40 daha yüksektir[5,9].

2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidoz hastalığının etiyolojisi halen tam olarak bilinmiyor olsa da; yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığı olan kişilerde, spesifik çevresel ajanlara maruziyet sonrası oluşan anormal immün yanıt hipotezi üzerinde durulmaktadır.

Yapılan etyolojik çalışmalarda, aşağıda belirtilen çeşitli enfeksiyöz ve çevresel ajanlar bildirilmiş ancak hiçbiri kesinlik kazanmamıştır[1,2,5].

2.4.1. Genetik Yatkınlık

İrksal farklılıkların önemli risk faktörü olarak anılması, ailevi sarkoidoz olgularının varlığı, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre hastalığın daha fazla birliktelik göstermesi genetik predispozisyonun araştırılmasına yol açmıştır. Bu durumun göstergelerinden birisi de 'A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis' (ACSESS) çalışmasıdır. Bu çalışmada sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir[12]. İkiz 210 hasta üzerinde yapılan farklı bir çalışmanın sonuçları; sarkoidoz riski monozigotik ikizlerde 80 kat, dizigotik ikizlerde 7 kat artmış olarak bulunmuştur. Sarkoidozlu olguların kardeşlerinde ortaya çıkan sarkoidozun fenotipik özellikleri, klinik seyri farklılık göstermekle beraber göz ve karaciğer tutulumları benzerlik göstermektedir[13]. Ayrıca sarkoidoz sıklığının ırklara göre değişkenlik gösteriyor olması da hastalık gelişimindeki genetik faktörlerin katkısını doğrulamaktadır[14,15]. Bu genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkış şeklinde, progresyon ve prognozundada da önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bireyleri sarkoidoz hastalığına yatkın hale getiren genetik değişikliklerin; T hücre fonksiyonunu, antijenin tanıma sistemini, granulom ve progresif fibrozis oluşumunu etkileyen gen bölgelerinde meydana geldiği düşünülmektedir.

Sarkoidoz ile HLA fenotipleri arasındaki ilişkiyi araştırmak sebebiyle, Avrupa'nın iki farklı ülkesinde (Çek Cumhuriyeti ve İtalya) yapılan araştırmada; sarkoidozun belirli manifestasyonları ile 'HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3' fenotipleri arasında birliktelik saptanmış; 'HLA-B12 ve HLA-DR4' ile ise negatif ilişki gözlenmiştir.[16].

Otoimmün Hastalık Hipotezi

Eritema nodozum, uveit, otoantikörlerin varlığı ve hastalığın immunsupresif ajanlarla kortikosteroidlere yanıtının olması otoimmün bir hastalık olabileceğini göstermektedir. Sarkoidozun otoimmün etiyoloji hipotezinde, mikrobiyal antijenlerin otoantijenlere moleküler olarak benzemesi nedeniyle, infeksiyöz bir etkenin patolojik otoimmüniteyi indükleyebileceği ileri sürülmektedir[16,17].

2.4.2. Çevresel Etkenler

Sarkoidoz; belli zamanlarda, belli bölgelerde, ailesel bağı olmayan kişilerde daha sık görülmekte ve mevsimsel olarak farklılık göstermektedir. Tüm bunlar ele alındığında çevresel faktörlerin sarkoidoz ile alakalı olabileceği fikrini doğurmuştur [18].

Sarkoidozun çevresel ve mesleki maruziyetinin ilişkisini ortaya koymak için yapılan büyük çalışmalardan biri olan ACCESS çalışmasında 704 sarkoidoz hastasının verilerini değerlendirmiş ancak kesin bir etiyolojik ajan ortaya koyamamıştır. Çalışmada sarkoidoz riskinde hafif artışa (Odd Ratio: 1.5) neden olan çok sayıda çevresel maruziyet bulunmuştur. Toprak, küf ve pestisid kullanımını içeren tarımsal işler olası maruziyetler olarak tanımlanmıştır. Sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidoz ile herhangi bir alakası bulunmamıştır. Sigara kullanımı ve allerjik yanıtla ilişkili pek çok maruziyetin (hayvan tüyleri, vb.) ise sarkoidoz riskini azalttığı bulunmuştur[19]. Diğer bir çalışmada ise fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini arttırdığı bildirilmiştir[20].

Ülkemizde sigara içme oranı sarkoidoz hastası olan kadınlarda %15, erkeklerde %50 olup, her iki cinsiyette de toplum ortalamasının altında gözlenmiştir. Bununla birlikte hastaların yarısının ev hanımı olması nedeniyle mesleki etkilenim saptanamamıştır[21].

Son dönemde Dünya Ticaret Merkezi saldırısı sonrası New York itfaiyecilerinin Bir çoğunda hafif restriktif solunum bozukluğuyla birlikte göğüste sınırlı granülomatöz enflamasyon olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda sistemik tutulum gösteren sarkoidoz

gelişmemesi, hastalık oluşumu için inhalasyon yolu dışında bir antijen alınması gerektiği hipotezini doğrulamıştır[22].

2.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar:

Sarkoidoz gelişiminde enfektif etkenlerin oldukça önemli bir yere sahip olduğu varsayılmaktadır. Bugüne kadar araştırılan enfeksiyon etkenlerinden en çok üzerinde durulan ‘Mycobacterium tuberculosis’ tir.

Sarkoidoz yüzyılın başlarında klinik olarak benzerliği nedeniyle tüberküloza benzer bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Sarkoid granulomu tipik olarak kazeoz nekroz barındırmasa da, iki hastalığın histolojik olarak kesin olarak ayrımının yapılamayacağını gösteren birçok örnek vardır. Sarkoidoz etiolojisinde rol oynadığı düşünülen başlıcan etkenler Tablo1.’de özetlenmiştir[37].

Epidemiyolojik çalışmalarda sarkoidozun tüberkülozla beraberliğinin sık olduğu ancak bu birlikteliğin nedensel bir ilişkiye bağlı olmadığı bulunmuştur. Non-tüberküloz mikobakteri ve hücre duvarsız (L-formu) mikobakteri de şüphelenilen etkenler arasında sayılmaktadır[10,11].

Tablo 1. Sarkoidoz etiolojisinde rol oynadığı düşünülen başlıca etkenler

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

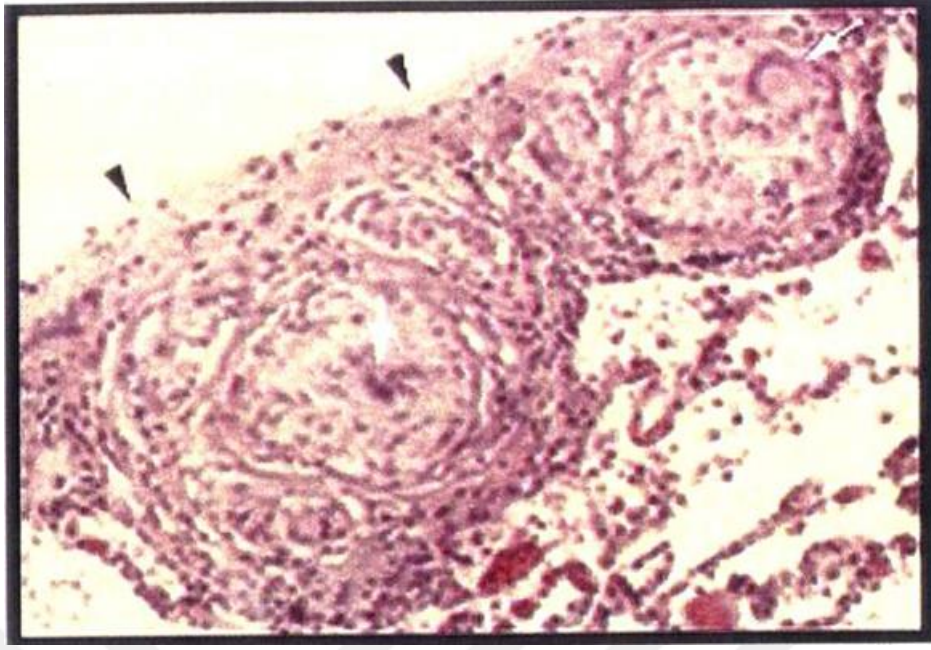
2.5. İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidoz immüнопatogeneğinde mevcut bilgiler sınırlı olmakla birlikte temel olay granülom gelişimidir, inflamatuvar hadisenin başlangıcı, antijen ile aktive olmuş alveolar makrofajların (AM) ve onların salgıladıkları IL-1 etkisiyle aktive olan T lenfositlerinin ortaya çıkması ve tutulan organda yoğun stokin salınımı ile karakterizedir.

Granulamatoz inflamasyon; T hücreleri, mononükleer fagositer hücreler, fibroblast, dendritik hücre ve diğer yardımcı hücrelerin kompleks ilişkileri ile düzene girer. Birbirleriyle olan direkt ilişkilerinin yanında bu hücrelerden salınan sitokinler de inflamasyonun oluşumunda önemli etkiye sahiptir. Granulamatoz inflamasyon, lokal doku hasarı oluşturur, normal yapıyı bozar, sitokinler ve mediatorler aracılığıyla da organ fonksiyonlarında patolojik değişiklikler meydana getirir[2,5,16].

Granülom oluşumu basit olarak 3 aşamada gösterilmektedir. Bu aşamalar sırayla; Th1 lenfositlerin aktivasyonu ile immunkompetan hücrelerin dokuda birikimi, granülom oluşumuna sebep olan olaylar serisinin ilk basamağıdır. Yerel antijen sunan hücreler vasıtasıyla T hücrelerin aktive edilmesi olmak üzere iki mekanizma ile dokulardaki hücre birikimi açıklanabilir. İlk mekanizmadan, kemoatraktan sitokinler(IL-8, IL-15, IL-16, RANTES); ikinci mekanizmadan ise Th1 lenfositlerinden salgılanan IL-2 sorumludur. Yapılan çalışmalarda, IL-2'nin sarkoid dokuda lenfosit sayısında lokal artışa neden olduğu gösterilmiştir[5].

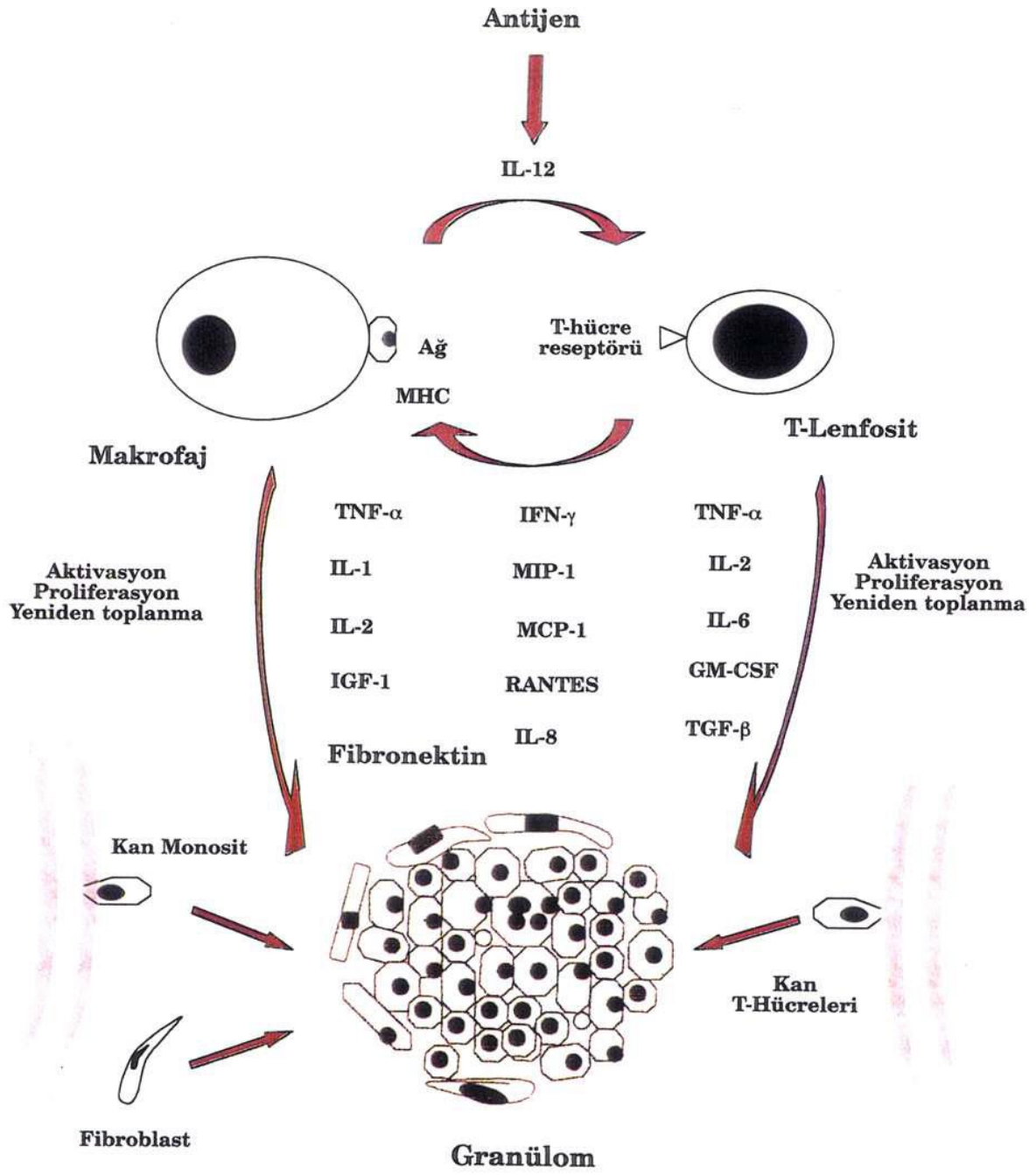
Etyolojisi bilinmeyen bir antijenik uyarı alveolar makrofajları (AM) uyarır. Aktive olan alveolar makrofajlardan salınan IL-1, CD4+ lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL- 10 ve IFN- γ salınır. IL-2'nin AM'leri aktive etmesiyle makrofajlardan IL-6, IL-8, granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), insulin benzeri growth faktör (IGF), tumor nekroz faktör- α (TNF- α), transforming growth faktör β (TGF- β), alveolar makrofaj kaynaklı buyume faktörü (AMDGF) gibi birçok sitokin serbestleşir. Tüm bu mediatorlerin etkisiyle lezyon alanında toplanan CD4+ lenfositler ve alveolar makrofajlar; AM'lerin diferansiasyonu ile oluşan epiteloid histiositler; birkaç epiteloid histiositin birleşmesiyle oluşan Langhans tipi dev hücreler; çevrede de az sayıda CD8+ lenfositlerin interstisyuma toplanmasıyla granulomlar oluşur[2,23,24]. Şekil 1'de sarkoidozdaki tipik granulomlardan biri görülmektedir [23].



Şekil 1. Sarkoidozda tipik kazzeifiye olmayan merkezde birkaç dev hücre içeren granülom

Sarkoidozun patolojik belirleyicisi bu granülomlardır ancak granülomlarda sarkoidoz için spesifik ya da tanısal bir özellik taşımazlar. Sarkoidoz vakalarında pulmoner fibrozisin patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Nekroz içermeyen, lenfosit ve fibroblastlardan oluşan bir çerçeve ile düzgün sınırlı uniform granülomlar karakteristik lezyon olarak tarif edilmekle birlikte değişen oranlarda nekroz bulunabileceği de bildirilmektedir[5,16].

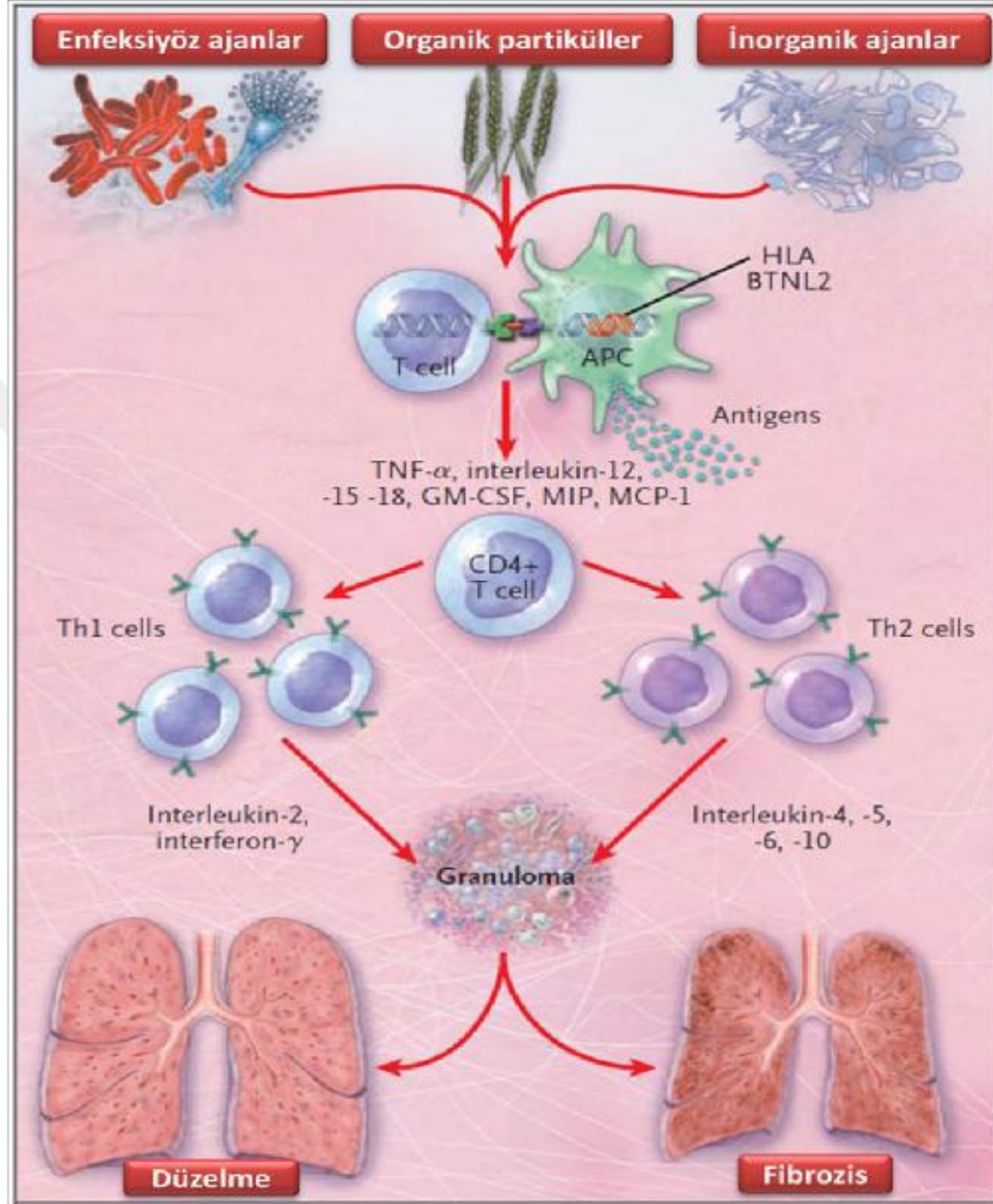
Sarkoidozda granülom oluşumunda bir çok hücrenin karşılıklı etkileşimi rol oynadığı bilinmektedir. Şekil 2’ de sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları gösterilmiştir[23]. Granülomların santralinde yerleşen dev hücreler ve epitelioid hücreler iki tipte inklüzyon cisimciği içerirler. Schaumann cisimleri 100 mikrometre çapa ulaşır. Kalsiyum ve demir içeren, genellikle inflamatuvar odağın etrafında konsantrik olarak yerleşmiş, tabakalı bazofilik inklüzyonlar şeklindedir. Asteroid cisimler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup, genellikle dev hücreler içinde bulunur ve başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur[23].



Şekil 2. Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları

Oluşmuş granülom ya kendiliğinden rezolusyona uğrar ya da ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibrozis gelişir. Antijenik uyarının kalkması ile sitokin dengesinin sağlanması granülomda regresyonu başlatır. Sarkoid granülomda nekrotik epitelioid histiositlerin oluşturduğu apoptotik cisimciklerin bulunması, granülom rezorbsiyonunda

sorumlu esas mekanizmanın apoptoz olduğunu düşündürmektedir. Şekil 3’de sarkoidozun hipotetik immünopatogenezi yer almaktadır [2,23].



Şekil 3. Sarkoidozun hipotetik immünopatogenezi

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE ORGAN TUTULUMU

Sarkoidoz, vücutta birden fazla organ tutulumu yapabilen bir hastalıktır. Klinik bulgular, hastalığın görüldüğü etnik gruba, hastalık süresine, organ tutulumunun yeri ve yaygınlığına göre; ayrıca granülmatoz olayın aktivitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir[5]. Tutulum sıklıkları; akciğerler % 90, periferik lenf düğümleri % 50-75, cilt-karaciğer % 60- 80, göz % 17, dalak % 15, kemik % 1-35, eklemler ve kalp % 30, tükürük bezleri % 5, üst solunum yolu tutulumu % 5-10 şeklindedir. Morbidite ve mortaliteden başlıca sorumlu ve en sık tutulum olan organ akciğerdir.

Hastaların % 30-60'ının tanı sırasında asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Semptomsuz, yakınması olmayan bir hastada raslantısal olarak çekilen bir akciğer grafisi tanı için ilk anahtardır. Çocuklukta sıklığın çok az olması, hastalığın genellikle semptomsuz olmasına ve akciğer grafisinin çok az çekilmesine bağlıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ateş, halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar görülür. Ateş genellikle hafif yüksektir ama bazen 39-40 °C' ye yükselebilir. Sarkoidozun erken dönemlerinde ateş olabileceği için nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında sarkoidoz mutlaka düşünülmelidir. Genellikle 2-6 kg kadar kilo kaybı olur, gece terlemesi nadirdir. Solunum sistemi ile ilgili semptom ve belirtiler, diğerlerine göre daha sık ve daha önce görülür[24].

En sık görülen üç semptom, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma hissi hastaların 1/3' ünde bulunur. Nefes darlığı, hava yolu obstruksiyonu ve alveolar hastalığın bulgusudur. Öksürük çoğunlukla kuru ve şiddetlidir, diffuz hava yolu tutulumuna sekonder gelişir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal alana sınırlıdır; inflamasyonun ya da skarın oluşturduğu sinir irritasyonuna ve lenfadenopatilere bağlıdır; nadiren şiddetli olabilir ve kalp ağrısından net olarak ayırt edilemez. Balgam ve hemoptizi nadirdir, fibrokistik sarkoidoza bağlı bronşektazi ve tekrarlayan infeksiyonlara ikincil gelişebilir.

Hemoptizi varlığında micetoma düşünülmelidir[1,2,5,16]. Radyolojik bulgulara rağmen çoğunlukla göğüs muayenesi normaldir. Hastaların 1/5' inden azında raller saptanır. Az sayıda hastada bronşial daralma ya da distorsiyona bağlı ronkusler duyulabilir. Şiddetli ve yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, sağ ventrikül S3'u, S2/P2 şiddetlenmesi, juguler dolgunluk, alt extremitelerde ödem bulguları

sıkça görülür[2,16,25]. Sarkoidozda olan önemli klinik bulgular ve organ sistemi tutulumları görülme sıklıkları ile birlikte Tablo2.'de özetlenmiştir [2].

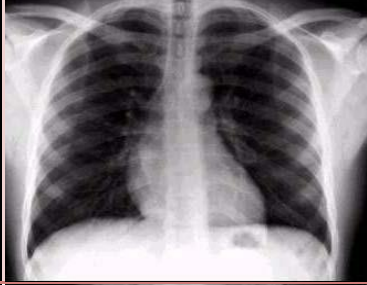
Tablo 2. Sarkoidozda önemli klinik bulgular

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

Akciğer grafisi hastaların %90'ından fazlasında anormaldir. Klasik olarak sarkoidozun evrenlenmesinin akciğer grafisine göre yapıyor olması nedeniyle prognostik değere de sahiptir. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi, görülme sıklığı ve spontan remisyon oranları örnek akciğer grafileriyle birlikte Tablo 3'te özetlenmiştir[2,26,27].



Tablo 3. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi

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

Hastalığa bağlı intratorasik değişiklikler 5 radyolojik evrede incelenir. Tablo 4.'de sarkoidozun evreleri ve radyolojik bulguları gösterilmiştir[2].

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

Evre 1; bilateral hiler lenfadenopati ile karakterize olan ve olguların %40'ını oluşturan grupta spontan remisyon oranları %55-90 arasında değişmektedir. Lenfadenopatiler genellikle simetrik ve belirgindir [2, 26, 27].

Evre 2; akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopatiye ek olarak interstisyel infiltrasyonlarla karakterizedir. Hastaların %30-50'sinde gözlenirken spontan remisyon oranları %40-70 arasında farklılık göstermektedir. İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize, iyi sınırlı, lineer çizgilenmeler ve küçük retikülonodüllerle karakterizedir. Bazen infiltrasyonlar belirgin nodüller ve tüsü alveolar konsolidasyonlarla karşımıza çıkabilir ki; bu durum eozinofilik pnömoni, tümör, wegner granülomatozu veya infeksiyonlarla karışabilir [2, 26, 28].

Evre 3; akciğer grafisinde hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyonların bulunmasıyla karakterizedir. Hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve spontan remisyon oranları %10-20 arasında değişmektedir[2, 26].

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

Tablo 4. Sarkoidozun evreleri ve radyolojik bulguları

Evre	Radyolojik Bulgu
0	Normal akciğer grafisi
I	Bilateral hiler lenfadenopati(BHL)
II	BHL ile birlikte pulmoner infiltrasyon
III	Yalnızca pulmoner infiltrasyon
IV	Pulmoner fibrozis

Sarkoidozda hastalığın başlangıç şekli, prognozu etkileyen bir faktördür. Hastaların 1/3'ünde kendiliğinden remisyona saptanmakta, %10-30 olguda kronik seyir izlenmektedir.

Hastalığın kliniği 3 şekilde sınıflanmaktadır[2,16].

1. Akut form: Hastalığın %10-15'inde akut başlangıç görülmektedir. Akut olarak eritema nodozum (EN) ve bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ile başlayabilir. Löfgren sendromu olarak bilinen; ateş, poliartrit, eritema nodozum ve üveit klinik tabloyu oluşturur. EN, alt ekstremitelerde birkaç santimetre(cm) büyüklüğünde, kırmızı ve hassas nodüllerdir. Poliartrit şiddetli olup, genellikle hareketleri kısıtlar. Tipik olarak ayak bilekleri, ayak ve dizler etkilenirken; el ve el bileği seyrek etkilenir. Hastaların % 10' unda akciğer grafisi normaldir. Prognoz çok iyidir. Tipik olarak birkaç hafta ya da ayda kendiliğinden düzelir. Heerfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizisi ve ateş olarak bilinen akut tablodan oluşur.

2. Subakut form: İki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri veya semptomlarından oluşur.

3. Kronik form: İki yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları veya semptomlarından oluşur. Sinsi başlangıçlıdır. Organ tutulumuna bağlı semptomlar ve akciğer tutulumuna bağlı dispne ve öksürük ön planda izlenmektedir. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygındır. İyileşme süresi daha uzun sürmektedir. Subakut ve kronik form ayırımı için kullanılan süre, tahmini bir süredir;

remisyonların tama yakını (% 85-90) iki yıl içinde olduğundan, bu süre iki yıl olarak tayin edilmiştir[2].

Sarkoidozda olguların % 20-35 oranında *cilt tutulumu* vardır. Deri lezyonları çok çeşitlidir, histopatolojik olarak sarkoid granulomların gösterilebildiği spesifik deri lezyonları (lupus pernio vs.) ve deride reaktif değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan non-spesifik deri lezyonları (eritema nodosum, iktiyoz, eritema muliforme gibi) olmak üzere ikiye ayrılır. Genelde asemptomatik ve kozmetik bozukluk ön plandadır. En sık görülen lezyonlar, kırmızı-mor, kahverengi veya hipopigmente olabilen küçük papüller ya da düz yüzeyle plaklardır.

Spesifik cilt lezyonlarından olan lupus pernio, kronik sarkoidoz işaretidir; burundan başlayarak yanak, çene ve kulak memelerine doğru genişleyebilen morumsu papul veya plaklardır. Non spesifik deri lezyonları ise, eritema nodozum(EN), hipopigmentasyon, verriköz, psöriyazis benzeri lezyonlar ve ülserlerdir[27]. Eritema nodosum, akut sarkoidozun işareti olup, bacakların ön yüzünde, bilateral görülebilen kırmızı, hassas nodüller şeklindedir. Eritema nodozum sarkoidoza özgü bir cilt lezyonu olmayıp, sarkoidoz dışında bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda, kollajen doku hastalıklarında, ülseratif kolit ve ilaçlara bağlı olarak görülebilir. Lezyonları, komşu eklemler ağırlı ve şiştir. Eritema nodosum genellikle 6-8 haftada kendiliğinden düzelir, tekrarlayan epizodları nadirdir.

Eritema nodosum, sarkoidozda iyi prognostik faktörlerden biri olmasından dolayı önemlidir[26]. Göz tutulumunun sıklığı sarkoidozlu hastaların % 11-83 arasında değişen oran görülebilir. Hastalık, gözün herhangi bir kısmını tutabilir fakat en sık görülen tutulum şekli akut veya kronik anterior üveittir. Bazen ilk semptom olarak da görülebilir. Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroid tedavisi ile gerilemektedir. Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara sebep olarak katarakt, glokom ve görme bozukluğuna neden olabilir. Diğer göz lezyonları; konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, keratokonjunktivitis sikka, dakrokist, makula ve optik sinir ödemi, korioretinit ve retinal vaskulittir.

Sarkoidoz tanısı almış hastaların karaciğer tutulumu sıktır. Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülom % 50-80 oranında saptanmasına rağmen hepatomegali hastaların % 20'sinden azında görülür. Hastalarda sıklıkla görülen laboratuvar bulgusu, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğudur. Aktif hepatik ensefalopati, ateş ve hassas hepatomegali ile kendini gösterebilir. Karaciğer enzimleri sıklıkla spontan olarak veya steroid tedavisi sonrası normale döner. Portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla bağlantılı olarak artmış mortalite nadirdir[1,2,5].

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık 3/1'inde periferik lenf nodu tespit edilebilmektedir. En çok görülen tutulum servikal, aksillar, epitrokleal ve inguinal lenf bezlerinde görülür. Lenf bezleri palpasyonla hareketlidir, hassasiyet yoktur, ulserasyon ve akıntı görülmez. Splenik genişleme hastaların % 20-30 civarında ortaya çıkabilir; sıklıkla hepatomegali ile birlikte gösterir. Splenomegali genellikle minimaldir ve sessiz seyreder, ancak anemi (% 4-20), lokopeni (% 40) ve trombositopeni eşlik edebilir. Dalakta büyüme olmaksızın hastada lokopeni görülmesi, kemik iliği tutulumuna işaret edebilir ama çoğunlukla lokopeniye sebep olan mekanizma kandaki T hücrelerinin hastalığın olduğu yerlere transferidir.

Sarkoidozlu hastaların sinir sistemi tutulumu % 10'dan daha azdır. Çeşitli çalışmalarda bu oran %5-10 arasındadır. Sinir sisteminin herhangi bir yeri tutulabilir. En sık kranial sinir tutulumları, facial paralizi, pituitör bez, beyin dokusu, beyin sapı, spinal kord hipotalamik ve hipofizer lezyonlar görülür; genellikle hastalığın erken evresinde ortaya çıkarlar ve tedaviye cevapları iyidir. Tutulum yerine bağlı olarak semptom verir. Nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık % 50-75'inde nörolojik bulgular ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Serebral lezyonlar grand-mal epilepsiye sebep olabilir ve metastatik karsinom ile karışabilirler. Deliryum, depresyon, kişilik bozuklukları ve psikoz gibi psikiyatrik değişiklikler gözlemlenebilir[1]. Nörolojik semptom ve bulguları olan hastaya bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır.

Godolinium ile çekilen MRI, parankim tutulumu, meninksler ve spinal kord görüntülemeye kullanılabilir. Serebrospinal sıvıda lenfositoz ve protein yüksekliği olguların yaklaşık % 80'inde tespit edilir; ACE yüksekliği, lizozim, β 2 makroglobulinler ve CD4/CD8 oranında yükümlü görülebilir. Serebrospinal sıvı bulguları tüberküloz ve fungal enfeksiyonları dışlamak açısından önemlidir[5].

Sarkoidozda klinik olarak miyokard tutulumu %2-7 olarak bildirilmesine rağmen, genç erişkinlerde halen mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Kardiyak tutulum nadir ama yaşamı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. Yapılan otopsi serilerinde bu oranın daha yüksek oranlar olduğu bildirilmektedir[20]. Bir çalışmada; kardiyak sarkoidozlu hasta ölümlerinde ani ölümlerin, %67'sinin artimiye bağlı olduğu görülmüştür. Aritmi, kalp blokları ve ani ölümler gibi ileti sisteminin granulomatoz inflamasyonuna bağlı sonuçlar ortaya çıkabildiği gibi kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği veya anjina atakları da görülebilir.

Elektrokardiografi patolojiyi göstermede yetersiz kalabilir, 24 saatlik holter monitorizasyonu yapılmalıdır. Doppler ekokardiografi diyastolik disfonksiyonu gösterebilmektedir fakat Talyum201 sintigrafisi segmental kontraksiyon anomalilerini göstermede daha üstündür[5]. Endomiyokardiyal biyopsi tanı koydurur fakat granuloamların homojen dağılmaması ve işlemin zorluğuna bağlı olarak % 50-60 gibi düşük bir sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle kardiyak tutulumdan şüphelenilen hastalarda biyopside pozitif bulgu saptanmasa da patolojik EKG ve myokard sintigrafi bulgusu olan hastalarda vakit geçirmeden tedaviye başlanmalıdır[16].

Tanı almış hastalarda üst hava yollarının tutulumu % 5-10 oranında görülür; ciddi nazal konjesyon ve kronik sinüzit olarak semptom verir. Kronik hastalığa bağlı “semer burun” deformitesine sebep olabilir. Laringeal sarkoidoza bağlı olarak ciddi ses kısıklığı ve stridorun yanısıra üst hava yolu obstruksiyonuna bağlı nadiren akut solunum yetmezliği görülebilir. Laringeal sarkoidoz, başta lupus pernio olmak üzere sıklıkla kronik deri lezyonları ile birlikte görülür. Semptomatik kas tutulumu çok nadir görülmektedir. Kronik myopati genellikle kadınlarda ortaya çıkar ve hastalığın asıl bulgusu olabilir. Proximal kas güçsüzlüğü yaygın görülen bir bulgudur. Kortikosteroide bağlı myopati ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır; uygun kas ve snoviyal sıvı biyopsilerinde kazeifikasyon göstermeyen granuloamlar gösterilebilir. Eklem tutulumu sıktır, hastaların % 25-39'u eklem ağrısı tarifler.

Deformasyon ve destruksiyon yapan artrit nadirdir. En sık görülen eritema nodosum ile birlikte olan gezici poliartrittir. Gerçekte bu poliartralji olup en sık büyük eklemler olan ayak bileği, el bileği, dirsek ve diz gibi bölgeleri tutma eğilimindedir[5].

Parotisin tek ya da çift taraflı ağrılı büyümesi hastaların yaklaşık % 6'sında ortaya çıkar ve bunların % 40'ı kendiliğinden sınırlanır. Hipofiz veya hipotalamus tutulumuna bağlı olarak diabetes insipitus gelişebilir; hipotiroidi, hipertiroidi, hipotermi, adrenal supresyon ve anterior hipofiz tutulumu nadirdir.

Nadiren granulamatoz proces böbrekleri etkileyerek interstisyel nefrite sebep olabilir fakat böbrek yetmezliği sıklıkla hiperkalsemi ve nefrokalsinozise bağlı olarak gelişir.

Asemtomatik granulomlar meme de dahil genital sistemde herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Uterus en sık etkilenen organdır. Erkeklerde genital sistem tutulumu nadir görülmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumu % 1'den daha azdır. Mide en sık etkilenen organdır. Genişlemiş mediastinal lenf nodlarının osafagusa basısı nedeniyle disfaji görülebilir. Crohn, tuberkuloz, fungal enfeksiyonlar gibi diğer granulamatoz gastrointestinal sistem hastalıklarını taklit edebilir[5].

2.7. TANI

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, “kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülom”ların histopatolojik olarak gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek benzer klinik ve histopatolojik hastalıkların ekarte edilmesi ile konur.

Sarkoidoz ön tanılı hastalarda diagnostik girişimler yapılırken;

1. Histopatolojik olarak hastalığın tanısını doğrulamak,
2. Organ tutulumlarının şiddetini ve yayılımını araştırmak,
3. Hastalığın stabil ya da progresyon eğilimli olup olmadığını belirlemek,
4. Hastanın tedaviden yarar görüp görmeyeceğinin kararını vermek amacıyla yapılmalıdır.

Klinik durum göz önünde bulundurularak sarkoidoz düşünülen hastalarda ilk basamak biyopsi için en uygun yerin seçilmesidir. Tutulan organların en uygun olanından olduğunca az invaziv işlem yaparak (deri, lakrimal bez, periferik lenf nodu veya konjonktiva gibi..) biyopsi alınmalıdır. Tablo 2.5.'te sarkodioz ile birlikte meydana gelebilen organ ve sistem tutulumları gösterilmiştir[2]. Dikkatli bir muayene ile cilt, dudak, periferik lenf nodları gibi uygun biyopsi yerleri saptanabilir.

Tanı için; akciğer dokusundan parça gerekli ise ilk planda bronkoskopik yöntemler denenmelidir. Bronkoskopi yapılarak; bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş mukoza biyopsisi (PB), transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılabilmektedir. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile biyopsi pulmoner sarkoidozun tanısında kullanılan etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Transbronşiyal biyopsi (TBB) sarkoidoz öntanısı almış hastalarda tavsiye edilen bir işlemdir fakat tanı oranı bronkoskopistin tecrübesine, alınan biyopsi sayısına ve hastalığın evresine göre duyarlılığı % 40 ile % 90 arasında değişmektedir[1,5].

TBB, hastalığın herhangi bir evresinde uygulanabilen bir işlem olarak kabul görmektedir fakat Evre I hastalıkta tanı getirisi daha düşüktür. Literatürde TBB' nin tanı getirisi, Evre I hastalıkta % 44-66, Evre II-III hastalıkta ise % 83-96 arasında farklılık gösterdiği bildirilmektedir[19,20]. Sarkoidozda tanı amaçlı yapılan bronkoskopik prosedüre, TBB' nin yanısıra EBB' nin; Evre I ve II olgularda transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisinin(TBNA) eklenmesi ile bronkoskopinin tanı getirisi artmaktadır.

Sarkoidoz, gözardı edilemeyecek bir oranda endobronşiyal tutulum yapan bir hastalıktır[33-35]. Daha önce yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda EBB' nin tanı getirisi % 41 ile % 71 arasında değiştiği bildirilmiştir[33,34].

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sarkoidoz tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Hekimlerin bazıları BAL'ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken diğer bir kısım kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır. Ancak BAL'ın sarkoidozdaki tanısal değerinin ara bir yerde doğruluğu olduğu bilinmektedir[35].

Bronkoskopik biyopsi negatif olduğu ve biyopsi için başka uygun yer belirlenemediği durumlarda, sarkoidoz hastalarında tanı amaçlı daha invazif işlemler de yapılabilir. Bu olgularda mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenekleri kullanılabilmektedir. VATS yapılmadan önce toraks BT ile mediastinal adenopati değerlendirilmeli ve mediastinoskopi düşünülmelidir. Tüm bu prosedürlerin tanı oranı son yıllarda % 90 dan fazladır. Mediastinoskopi yapılan hastalarda komplikasyon gelişme oranı ve hastanede kalış süresi açık akciğer biyopsisi yapılan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. VATS'ın avantajı hem akciğer hem de lenf nodlarından biyopsi alınabilmesidir.

Son yıllarda tanısal değerinin %82'lerde olduğu rapor edilen endoskopik ultrason (EUS) kılavuzluğunda intratorasik lenf nodlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tanısal değeri %84 olduğu rapor edilen endobronşial ultrason (EBUS) kılavuzluğunda yapılan TBNA da diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler sayesinde daha invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi gereksiniminin de azaltılması sağlanabilmektedir [35, 36].

Sarkoidoz ön tanısıyla izlenen hastalardan biyopsi almak ya da hastanın klinik durumu biyopsi için uygun olmamasından dolayı her zaman mümkün olmayabilir. Özellikle klinik ve/veya radyolojik tanının güvenilirliği tek başına Evre I olgularda % 98 oranında, Evre II olgularda % 89 oranında tanısal olabilir ve bu değer oldukça yüksektir. Bu oran Evre III (% 52) ve Evre 0 (% 23) olgularda oldukça düşüktür. Hızlı spontan rezolusyonu olan Lofgren sendromlu hastalarda biyopsi gerekmez[7].

Tablo 5. Sarkoidoz ile birliktelik gösterebilen nadir organ ve sistem tutulumları

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

2.7.1. Sarkoidozda Tanı ve Takip amaçlı tetkikler:

Hastanın, özgül olmayan semptomlarla başvurma olasılıklarının yüksek olması sebebiyle çoğu zaman geç tanı almaktadırlar. Sarkoidoz hastalarının anamnezi, klinik ve radyolojik bulguları sarkoidoz tanısına uygunsa, bu hastalarda tanıyı desteklemek ve takibi kolaylaştırmak için birtakım ek tetkikler yapılması önerilmektedir. Sarkoidoz hastalarının daha erken dönemde tanı alması, hastalığın ön tanımlar arasında düşünülmesine buna yönelik tetkiklerin planlanması ile mümkün kılınabilmektedir. Günümüzde sarkoidoz ön tanısıyla takibe alınan hastalarda ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler Tablo 6.'da gösterilmiştir[37,38,39].

2.7.1.1. Solunum fonksiyon testleri

Hastalara tanı konulduğu andaki solunum parametrelerinin bilinmesi ve bazal değere göre bu parametrelerin takibinin yapılabilmesi için tüm hastalarda endikedir. Solunum fonksiyon testlerinde bozukluk, Sarkoidoz evre I hastaların % 20 oranındayken, parankimal infiltrasyonu olan evre II, III, IV olgularda % 40-80'inde saptanabilmektedir. Sarkoidoz interstisyel bir hastalıktır ve hem restriktif hem de obstruktif solunum fonksiyon bozukluğu saptanabilir. Havayolu hastalığı, sarkoidozlu hastalarda sıklığı artmış olduğu gösterilen artmış bronşiyal hiperreaktivite şeklinde sık görülür, FEV1/FVC oranı diğer intersisyel akciğer hastalıklarına oranla daha fazla düşer çünkü granülamatoz lezyonlar bronşiyal ağaçta daralmaya neden olabilirler[43].

Akciğer fonksiyon bozukluğunu saptamada kullanılan en yaygın parametreler, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve Vital kapasite (VK)'dir. Yapılan araştırmalarda, radyolojik evrenin ilerlemesi ile birlikte düşük DLCO prevelansında bir artış olduğunu göstermiştir. Sarkoidozda alveolo-kapiller yatakta azalma, alveola-kapiller membranın kalınlaşması ve pulmoner kapiller kan hacminin azalması difüzyon kapasitesini azaltan nedenlerdendir. Bozulmuş diffüzyonun hem membran hem de kan komponenti vardır. Yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalıklarında membran komponentinin daha önemli olduğu saptanmıştır. Membran komponenti içinde ortalama alveolar yüzeyin azalmasının membran kalınlığının artışından daha fazla rol oynadığı saptanmıştır. Birçok hastada DLCO düşerken, DLCO/VA oranının normal ya da normale

yakın olması bunun kanıtıdır[15]. Göğüs grafisi normal ve semptomsuz hastalarda diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğu halde DLCO'da % 25-50 oranında düşüklük görülebilir.

Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)

Karbonmonoksidin akciğerde diffüzyon kapasitesidir. Akciğerlerin, inhale edilen bir gazın alveollerden akciğer kapillerlerine transport etme özelliğini ölçer. Oksijenin, akciğerlerin hava keseciklerinden kana geçişinin göstergesidir. DLCO ölçümü, alveolar-kapiller membranın özelliklerine, hemoglobin konsantrasyonuna ve kardiyak output'a bağlıdır. DLCO, astımı amfizemden ayırmada, restriktif akciğer hastalığı tanısı ve ağırlığını değerlendirmede, pulmoner hipertansiyonun erken evrelerinin tanısında kullanılır.

DLCO ölçümünde en sık kullanılan yöntem tek nefes CO yöntemidir. Gaz konsantrasyonları, başlangıç ve 10. saniye sonunda ölçülmektedir. Test yapılan kişi önce rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini boşalttıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından (%0.3 CO, %10 He, %21 O₂ ve kalanı N₂) solur, bazı laboratuvarlarda CO ve He yanında normal oda havası eklenir, bu durumda O₂ konsantrasyonu yaklaşık %18 olur. Kişi total akciğer kapasitesine kadar bu gaz karışımını inspire eder ve bu düzeyde soluğunu 10 saniye tutar. Daha sonra da maksimum ekspirasyon yapar. CO içeren karışımın inspirasyonundan sonra alveoldaki konsantrasyonu, kapiller kana geçmesi nedeni ile hızla düşer. Difüzyona uğrayan CO, volume inspire edilen gaz volümünün başlangıç ve bitiş CO konsantrasyonundan hesaplanır. DLCO için kabul edilebilir test kriterleri; uygun kalite kontrol sisteminin kurulmuş olması, dört saniye içinde inspire edilen volümün alınan vital kapasitenin %85'ni oluşturması, nefes tutma süresi 10±2 saniye olmasıdır. Ayrıca sistemden kaçak, Valsalva ve Mueller manevraları olmamalıdır. Ekspirasyon dört saniye içinde (örnek toplama 3 saniye içinde) olmalıdır [69, 70].

Tablo 6. Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi

1. Hikaye (Çevresel veya mesleki maruziyet ve aile hikayesi önemsenmeli)
2. Fizik muayene
3. Etkilenen organa ait biyopsi, özel kültür ve boyamalar
4. Ön-arka ve yan akciğer grafisi
5. Solunum fonksiyon testleri (Spirometri, TLC, DLCO)
6. Elektrokardiyografi
7. Tam kan sayımı
8. Serum biyokimyası (Kalsiyum, kreatinin, Üre, ALT, AST, ALP)
9. Tam idrar tetkiki
10. Serum ACE düzeyi (Yüksek olduğu durumlarda hasta uyumu monitörizasyonunda kullanılabilir)
11. Göz muayenesi (Tonometrik, fundoskopik ve slit-lamp muayenesi)
12. Tüberkülin deri testi
<u>Organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler;</u>
<i>Kalp;</i> Holter monitorizasyonu, ekokardiyografi, kardiyak PET, MRI, indüklenebilir aritmiler açısından elektrofizyolojik çalışmalar
<i>Akciğer;</i> Pulmoner hipertansiyon açısından sağ kalp kataterizasyonu
<i>Santral sinir sistemi;</i> Gadolinium’lu MRI ve serebrospinal sıvı analizi

2.7.1.2. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Standart akciğer grafisi pulmoner sarkoidoz tanı, takip ve evrelemede çok yararlı, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Atipik kliniği olan veya akciğer grafisi bulguların varlığında, hastalığa bağlı komplikasyonları (bronşektazi, aspergilloma, bal peteği olan akciğer fibrozisi, eklenmiş enfeksiyon, malignite ve atelettazi gibi) sarkoidozun spesifik komplikasyonlarını tespit etmek amacıyla veya klinik şüphe olduğu halde göğüs grafisi normal olarak değerlendirildiğinde toraks bilgisayarlı tomografi endikasyonu vardır. Parankimal tutulum paterninin ve yaygınlığının gösterilmesinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) göğüs radyografisine göre daha üstündür.

Sarkoidozda parankim tutulumu tipik olarak simetrik, bilateralidir. Hastaların %50-80'inde üst zonların tutulumu ön plandadır. Lezyonların rezolusyonu ve progresyonu sırasında asimetrik bazen de tek taraflı tutulum görülebilmektedir. En sık görülen nodüler ve retikulonodüler paternidir. Parankimal tutulum olmaksızın lenf nodu genişlemesi hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilir. Bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu genişlemesi sıktır ve birlikteliği karakteristiktir. Hastaların %95'inden fazlasında bilateral hiler genişleme, yaklaşık % 75'inde de intratorasik lenf nodu genişlemesi görülür. İntratorasik lenfadenopatilerin sık yerleşim yerleri aortikopulmoner pencere (% 50), subkarinal (% 20), anterior mediastinal (% 15) bölgedir[34].

Tüberkülin deri testi (PPD)

Sarkoidozda gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri (tüberkülin, dinitroklorobenzen) bozulabilir. Sarkoidozlu olguların %30-70'inde görülür. Granulomatoz inflamasyon sahalarında IL-2, monosit kemotaktik faktör (MCF) ve migrasyon inhibisyon faktör (MIF) dahil büyük miktarlarda lenfokinleri proliferasyon eden ve salgılayan yardımcı T lenfosit hakimiyeti vardır. Bu lenfokinler, T lenfosit proliferasyonunu artırır ve dolaşımdan monositleri toplayarak ve muhafaza ederek immün yanıtı indükler. Sonuç olarak, yardımcı T lenfosit ve monosit trafiği tercihen granülom oluşumuna katılır. Bu, periferik kanda supresif hücrelerin artmasına sebep olur ve kompetitif olarak gecikmiş aşırı duyarlılık deri testi sahalarında mevcut yardımcı T hücreleri ve monositleri azaltır.

ACE Yüksekliği

Steroid tedavisi başlanmamış, klinik olarak aktif hastaların % 40-90 oranında anjiotensin konverting enzim (ACE) yüksekliği saptanabilmektedir. ACE normal akciğerlerde kapiller endotel hücrelerinde bulunan bir dipeptidil karboksipeptidazdır. İnflamasyonda alveolar makrofajlardan ve aktive edilmiş epiteloid hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Serum ACE yüksekliğinin sarkoidoz tanısını desteklemede değerli olduğu bilinmesine rağmen % 1- 6 oranında yanlış pozitif olduğu ve tüberküloz, lenfoma, slikozis, hipertiroidi gibi birçok durumda da yükselebileceği unutulmamalıdır[1].

2.7.1.3. Bronkoalveolar lavaj (BAL)

Hastalık aktivitesinin saptanması ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde yararlı olabilir; kortikosteroid tedavisi başlangıcından birkaç hafta sonra düzeyi düşer[7]. Bronkoalveolar lavaj (BAL) incelemelerinde lenfosit hakimiyeti tanıda yardımcıdır. Aktif hastalığı olanların çoğunluğunda bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında 25X10⁶ T hücresi elde edilmektedir. Costabel, CD4/CD8 oranının 3,5 üzerinde olanlarda sensitivite % 53, spesifite % 94 (pozitif prediktif değer % 76, negatif prediktif değer % 85) olarak belirlemiştir[44].

Galyum⁶⁷ ile yapılan tüm vücut sintigrafisi

Ga⁶⁷ nin makrofaj ve granulom hücreleri tarafından tutulumuna dayanır; panda ve lamda görünümü sarkoidoz tanısını destekleyebilir. Lamda işareti parahiler, infrahiler ve sağ paratrakeal lenf nodlarında iyi sınırlı, uniform, simetrik dağılımı gösterir. Panda işareti submandibular bezle beraber ya da olmaksızın parotid ve lakrimal bezlerin anormal, bilateral Ga⁶⁷ tutulumudur. Ancak bu bulgular oldukça az sayıda hastada pozitifdir. Biyopsi yerini belirlemek açısından inflamatuvar lezyonları tespit etmede ve fibrotik değişikliklerden ayırt etmek için kullanılabilir.

Hiperkalsemi

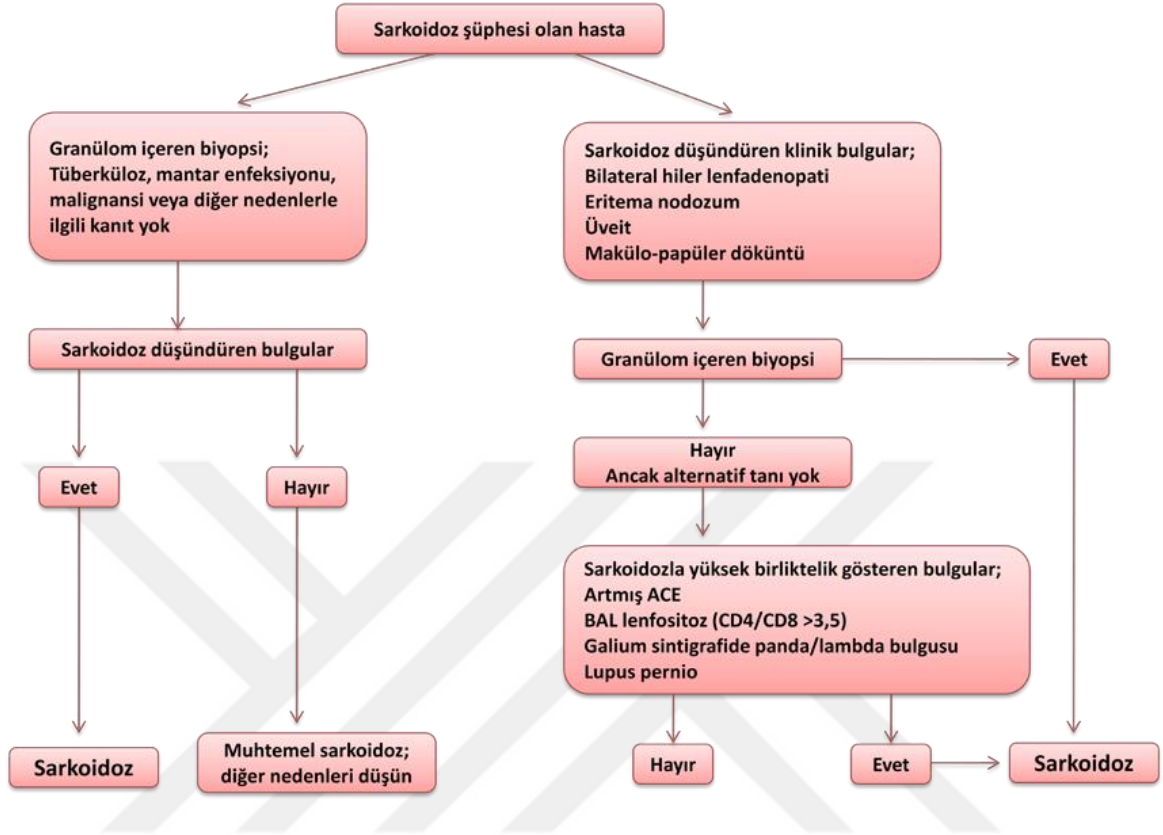
Sarkoidozlu hastaların % 2-10 oranında hiperkalsemi, hastaların % 30'unda ise hiperkalsüri görülür[45]. Hiperkalsemi, granulom yapısındaki makrofajlardan aşırı miktarda kalsitriol üretimi sonucunda ortaya çıkar. Artmış serum kalsitriol düzeyleri

kalsiyumun ve fosfatın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu arttırarak hiperkalsemi ve hiperkalsiuriye neden olur[46].

Hematolojik değışiklikler, sarkoidozda oldukça sık görülür. Loköpeni, lenfositopeni, eozinofili saptanabilir. Bu bilgiler ışığında ATS ve ERS sarkoidozlu hastalarda ilk başvuruda aşğıdaki tetkiklerin yapılmasını önermektedir.

1. Ayrıntılı anamnez
2. Fizik bakı
3. Postero-anterior göğüs radyografisi
4. Solunum fonksiyon testleri (spirometri ve DLCO)
5. Periferik kan sayımı : Lökosit,eritrosit, trombosit
6. Serum biyokimyası : Kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri (ALT,AST, ALP), kreatinin, BUN
7. Tam idrar tahlili
8. EKG
9. Rutin goz muayenesi
- 10.Tüberkülin deri testi

Sarkoidoz şüphesi olan hastalarda izlenmesi önerilen tanısal algoritma Şekil 4.'de özetlenmiştir [45].



Şekil 4. Sarkoidoz tanısında izlenmesi önerilen algoritma

2.8. TAKİP VE TEDAVİ:

Sarkoidoz etyopatogenezinde olduğu gibi sarkoidozda da tedavi endikasyonları tartışma konusudur. Sarkoidoz tedavisinin şekli ve süresi konusunda net bir fikir birliği yoktur. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli sebeplerinden biri bütün olgularda tedavi gerekmemesidir çünkü spontan remisyon sıktır. Hastalığın doğal seyrinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ilgili henüz yeterli veri olmamasında sebep tedaviye ne zaman başlanacağını belirlenmesi oldukça zorlaşmaktadır[49].

Uygulanan tedavinin önemli yan etkilerinin olması ve tedavi edilen hastalarda tekrarların daha sık görülmesi tedavi kararını zorlaştırmaktadır. Tedavi yaklaşımlarında farklılıklar olmasına rağmen tedavi endikasyonu olan hastalarda genel yaklaşım olarak mutlaka öncelikle lokal steroidler, tedavinin temelini oluşturur[5-7].

Sarkoidozlu hastalarında tedavi planı genellikle semptom bazlı yapılmaktadır. Sarkoidozda potansiyel olarak tehlikeli olabilecek; nörosarkoidoz, kardiak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır [50].

Sarkoidoz hastasının yönetiminde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi önemli bir basamaktır. Bunların dışında serumda lizozim, neopterin, soluble IL-2 reseptor, soluble intraselluler adezyon molekülleri (ICAM-1, IFN- γ), BAL' da lenfosit hakimiyeti, TNF- α , kollojenaz, prokollojen 3 peptid, vitronektin, fibronektin, hiyaluran kullanımı aktivite kriteri olarak araştırılan diğer belirteçlerdir[44]. Fakat sarkoidoz aktivitesini değerlendirmede halen en iyi yol klinik değerlendirmedir.

Klinik aktivite; tedavi verilen ya da tedavisiz takipli hastalarda başlangıç değerler temel alınarak göğüs radyografisi ve solunum fonksiyon testleri birlikteliğinde semptomların kötüleşmesi ya da devam etmesi durumudur. Aktiviteyi gösteren klinik, radyolojik biyokimyasal ve diğer kriterler Tablo 7.'de ayrı ayrı belirtilmiştir [44].

Tablo 7. Sarkoidozda kullanılan aktivite kriterleri

Ateş
Uveit
Eritema nodosum, Lupus Pernio, Skar değişikliği
Poliartralji, Splenomegali, Lenfadenopati
Tükürük ve gözyaşı bezlerinde genişleme
Myokardial tutulum semptomları
Fasial paralizi veya diğer norolojik semptom ve bulgular
Progresif solunumsal semptomlar(Dispne, öksürük)
Diğer extrapulmoner tutulum bulguları
Serum ACE yüksekliği
Hiperkalsemi
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Akciğer fonksiyonunda kötüleşme
Anormal EKG, EKO ya da myokard sintigrafisi (TI 201)
BAL sıvısında lenfosit alveolit ve yüksek CD4/CD8 oranı
Göğüs radyografisi ya da BT’ de progresif değişiklikler
YRBT’ de buzlu cam görünümü
Pozitif Ga ⁶⁷ uptake
Gözlerde florasan anjiografi ile beyinde BT/MR ile lezyon saptanması
Kemik kistlerinin saptanması

Asemptomatik, radyolojik Evre 1 olgular, ekstrapulmoner tutulum da yoksa tedavi edilmemeli, hastalığın seyri belirlenene kadar önce 3’er ay aralıklarla, sonra 6 ayda bir tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Bu grupta spontan remisyon sıktır.

Semptomatik Evre 2 veya 3 hastalarda klinik şartlar uygun ise tedavi kararı yakın bir izlemle 12 ayın sonuna bırakılabilir. Çünkü bu grupta da daha düşük sıklıkla da olsa spontan remisyon olasılığı vardır. Bu olgularda 2-3 aylık aralarla kontrol yapılması ve SFT bozukluğu, diffüz infiltrasyon ve alveolit düşündüren bulguların varlığında beklenmeden tedaviye başlanması uygundur. Solunum fonksiyon bozukluğu tespit edilen,

diffuz infiltrasyonlu olgular semptomatikse tedavi edilmeli; şayet semptomu yoksa hastalık kronik (2 yıldan fazla) ve progresif olmadıkça tedavi edilmemelidirler.

Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan (FVC’de bazal değere göre % 10’dan fazla azalma, DLCO’da % 20’den fazla düşme, alveoloarteriyel O₂ gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO₂<80 mmHg ise PaO₂ değerinde 15 mmHg , PaO₂ 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO₂<55 mmHg ise 5 mmHg düşme) olgular tedaviye alınmalıdır. Evre 4 olgular steroid ve immünosüpresif tedaviye genellikle iyi yanıt vermezler. Fakat semptomatik ya da fonksiyonel düzelmenin olup olmadığının gözlenmesi açısından bir süre tedavi denenebilmektedir. Bu grup olgulara destek tedavinin yapılması daha uygundur[16].

Sarkoidozda steroid tedavi endikasyonları:

1. Kalıcı, semptomatik ya da progresif akciğer tutulumu olan olgular
2. Israrlı sistemik semptomlar: Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık
3. Görünümü bozan cilt lezyonları, lenfadenopatiler
4. Kardiak tutulum
5. Santral sinir sistemi tutulumu
6. Hipofiz tutulumu
7. Malign hiperkalsemi
8. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
9. Posterior üveit veya tedaviye yanıt vermeyen anterior üveit
10. Miyopati
11. Palpabl splenomegali ya da hipersplenizm varlığı

Kortikosteroid tedavisi için değişik protokoller önerilmektedir. Genellikle başlangıç dozu olarak 20-40 mg/gun prednizon yeterli görülmektedir[44]. Fakat ağır kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gerekebilir. Genellikle 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. 6-8 haftada yanıt vermeyen olgular steroide dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir. Steroide yanıt veren olgularda, idame dozu 5-10 mg/gun olacak şekilde doz kademeli olarak azaltılır. Toplam tedavi süresi 6-12 ay arasında değişmektedir[47].

Alternatif Tedaviler

Genel olarak sarkoidoz hastalarının izleminde, prednizon/ prednizolon ile kontrol altına alınamayan, doz azaltılırken relaps gözlenen ve yüksek oranda toksisite gelişimi izlenen durumlarda steroid- koruyucu alternatif ilaçların kullanımı gündeme gelmektedir. Akut veya kronik hastaların izleminde, 10 mg ve altı dozlarda stabilite sağlanabildiğinde, bu dozlarda meydana gelebilecek yan etkilerin kabul edilebilir boyutta olması sebebiyle tedaviye steroid ile devam edilmesi önerilmektedir [49].

Eritema nodosum, sarkoid poliartriti, akut uveit, fliktenüler konjonktivit gibi akut eksudatif sarkoidozda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSA) oldukça faydalıdır[41]. Eritema nodosumlu bir olguda 2-4 ay içinde semptomların düzelmesi beklenir ve sonrasında tedavi kesilir. Günümüzde naproksen ya da indometazin gibi daha az toksik nonsteroid anti-inflamatuvarlar daha sık kullanılmaktadır.

Antimalaryal olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle deri lezyonları olan hastalarda kullanılmaktadır. Klorokin tedavisi ekstre renal 1,25 (OH)₂D üretimini inhibe ederek hiperkalsemi ve hiperkalsiuri tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkan norosarkoidozlu olgularda alternatif tedavi olarak kullanılabilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksitedir. Bir antifungal ajan olan ketakonazol sitokrom P-450 sistemindeki enzimleri ve 1,25 (OH)₂D sentezini inhibe ederek hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Hastalığın steroide yanıtı olmaması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması sitotoksik ajanların kullanılması için başlıca endikasyondur.

Hastalıkta alternatif olarak kullanılacak ilaç çeşitliliği çok geniş bir spektruma sahiptir. Bunlar; metotreksat, azatioprin, kloroambusil siklofosfamid ve siklosporin, daha çok TNF α üzerinden etki gösteren pentoksifilin, talidomid, infliksimab ve etanersept gibi ilaçlardır. Literatürde bu ilaçlar ile ilgili çalışmalar küçük vaka serilerinden öteye gitmemektedir. Sıklıkla kullanılan ajanlar aşağıda özetlenmiştir [52].

Metotreksat: Metatreksat (MTX); dihidrofolat redüktaz ve trans metilasyon reaksiyonlarını inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Düşük dozlarda güçlü bir antiinflamatuar ve immunomodulator ajandır. Sarkoidozda etkinliği vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Özellikle deri tutulumunda etkinliği bildirilmiştir. Öte yandan tedavi kesildikten sonra nükslerin arttığını destekleyen çalışmalar vardır, hastalığı baskıladığı ancak tedavi edemediği öne sürülmektedir[53]. Kullanımı sırasında ilacın teratojen olduğu, hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal belirtiler, pnömonitis, cilt lezyonları, alopesi, teratojenite gibi yan etkiler olabileceği[akılda tutulmalıdır][16].

Azatioprin: Azatioprin bir pürin sentez inhibitörü olup sarkoidozda steroid koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Etkinliği metotreksata benzerdir ayrıca metotreksattan daha az olarak hepatotoksisite yapabilir[49].

Klorambusil: Alkilleyici ajanlardır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Malignite riski diğer sitotoksik ajanlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir[5].

Siklofosfamid: Alkilleyici bir ajanlardır. Vaka serileri siklofosfamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjunktival sarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu ve steroid koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir [49]. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobulin üretimini baskılar. Toksisitesinin yüksek olması kullanımını sınırlar. Tüm tedavilere yanıtız nörolojik tutulumlu bazı hastalarda siklofosfamide yanıt alınmıştır. En korkulan yan etkisi tedavi kesiminden yıllar sonra bile ortaya çıkabileceği bilinen mesane kanseri ve hematolojik malignansilerdir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir [54].

Siklosporin A: Sitokin sentezini etkileyen, fungal kökenli, sitotoksik olmayan, immunosupresif bir ajandır. T hücre ile ilişkili mekanizmaları etkilediği için sarkoidoza bağlı granülomatoz inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir[52].

Antisitokin Tedaviler: Sarkoidozdaki inflamasyonda rol oynayan sitokinler arasında TNF ve IL-12 önemli yer tutmaktadır. Pentoksifilinin, TNF ve IL-12 salınımını inhibe ederek steroide dirençli olgularda kullanılabileceği gösterilmiştir[55].

2.9. DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ:

Sarkoidoz hastalığının klinik seyri ve prognozu, spontan iyileşme ya da kötüleşme eğilimi olan bir hastalık olduğundan oldukça değişkendir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde %60-70'lerde hastalık spontan remisyon gösterir. Kronik ve progresif seyir hastaların %10-30'unda gözlenir[7]. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları Tablo 8.'de gösterilmiştir [7].

Tablo 8. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları

Radyolojik evre	Spontan remisyon oranları
Evre I	% 55-90
Evre II	% 40-70
Evre III	% 10-20
Evre IV	% 0-5

Kortikosteroidlerin etkisiyle hastalığın doğal seyri değişebilmektedir. Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğu iyileşmekte ya da stabilize olmaktadır ancak tedavi kesildiğinde ya da doz azaltıldığında hastaların % 16-74'ünde nüks ettiği görülmektedir. Ciddi extrapulmoner organ tutulumları (kalp, santral sinir sistemi ve karaciğer gibi) hastaların % 4-7'sinde hastalığın ilk prezantasyonu sırasında görülürken, hastalık ilerledikçe bu oranların arttığı görülmektedir[48].

Sarkoidoza bağlı morbidite ve mortaliteyi belirlemek güçtür, yine de hastaların en az % 10-20'sinde sarkoidoza bağlı pulmoner ve ekstrapulmoner sekel olasılığından söz edilmektedir. Mortalite ise % 1-5 oranındadır ve ölüm sıklıkla solunum yetmezliği, santral sinir sistemi ve kardiyak tutulum nedeni ile olur[5,16]. Sarkoidozlu hastaların, hastalıklarının kronik ve progresif seyir göstermesiyle ilişkili olarak kötü prognostik faktörler ve iyi prognostik faktörler Tablo 9.'da verilmiştir[7,37].

Tablo 9. Sarkoidozda iyi ve kötü prognostik faktörler

İyi prognostik faktörler	Kötü prognostik faktörler
Eritema nodosum	Lupus pernio
Beyaz ırk	Siyah ırk
HLA-DR 17 pozitifliği	Başlangıç yaşının 40 yaş üstünde olması
	Kronik hiperkalsemi
	Nefrokalsinoz
	Kronik uveit
	Progresif pulmoner sarkoidoz
	Nazal mukoza tutulumu
	Kistik kemik lezyonları
	Nörosarkoidoz
	Miyokard tutulumu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 GEREÇLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınarak yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup, çalışmaya alınan hastalara, çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmıştır.

3.2 HASTA SEÇİMİ VE KAYDEDİLEN VERİLER

Çalışmaya 2014 Eylül- 2018 Haziran arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Sarkoidoz polikliniğine başvuran ve Sarkoidoz tanısı ile dosya açılan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

2014 Eylül ve 2018 Haziran tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Sarkoidoz polikliniğinde Sarkoidoz tanısı ile takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek anket doldurmak için hastaneye başvuran hastalar.

Çalışmadan dışlama kriterleri

Telefon ile ulaşılamayan veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

SARKOİDOZ TANI KRİTERLERİ

- 1- Histopatolojik olarak, akciğer veya akciğer dışı organlardan alınan biyopsi örneklerinde nekroz içermeyen granüloatoz iltihabın gösterilmesi ve diğer granüloatoz iltihap yapan hastalıkların dışlanması
- 2- Sarkoidoz ile uyumlu klinik-radyolojik bulguları olan, Löfgren sendromu (bilateral hiler lenfadenopati, poliartrit, uveit, ates, eritema nodozum), Heerfordt sendromu (uveit, bilateral parotit, sıklıkla ateş, fasiyal sinir felci)

- 3- Biyopsi yapılamayan veya biyopsiyi kabul etmeyen hastalardan, bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfositik özellikte ve $CD4/CD8 > 3.5$ olup, kliniği sarkoidoz ile uyumlu olması

AKCİĞER DIŞI ORGAN TUTULUMU ARAŞTIRMASI

Sarkoidoz tanısı konulan her hastada, serum Ca ve 24saatlik idrarda Ca ölçüldü, cilt muayenesi, batin USG, göz hekimi tarafından göz muayenesi yapıldı, EKG çekildi ve gerekli durumlarda kardiyoloji konsultasyonu istendi. Diğer sistem tutulumlarına ait semptomları olan hastalar ilgili dal uzman hekimleri ile konsulte edildi.

3.3 AKCİĞER GRAFİSİ

Hastaların hastaneye başvurdıkları tarihlerdeki çekilen PA akciğer grafileri dosyalarından alınarak değerlendirilmiştir.

3.4 TORAKS BT ve YRBT

Hastalığın şiddetini belirlemede hastaların tanı anında çekilmiş olan toraks BT ya da YRBT'leri kullanılmıştır. Çekilen toraks BT ya da YRBT görüntüleri aynı radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye esas teşkil eden BT görüntüleri bronko vasküler demetler, intraparakimal nodül, septal-nonseptal çizgiler, parankimal konsolidasyon, plevral kalınlaşma ve lenf bezi istasyonu olacak şekilde belirlenmiştir. Değerlendirmede bronko vasküler demetler, intraparakimal nodül, septal-nonseptal çizgiler, parankimal konsolidasyon parametreleri radyologun gözüyle üst loblardan alt loblara dağılımları yüzde olarak <33 ise 1 puan, $33 - 66$ arasındaysa 2 puan, >66 ise 3 puan; yüzde sıfırsa 0 puan olarak değerlendirilmiştir. Plevral kalınlaşma ve lenf bezi istasyonu parametreleri ise yine radyologun gözünden yayılımları yönünden değerlendirilmiş; minor ise 1 puan, orta ise 2 puan, belirgin ise 3 puan; eser miktarda ise 0 puan olarak değerlendirilmiştir. Tek tek aldıkları puanlar toplanıp toplam skor hesaplanmıştır. Bu radyolojik değerlendirmede Drent ve arkadaşlarının sarkoidozda hastalığın şiddetini belirlemede YRBT değerlendirmesi yöntemi esas alınmıştır [71] (Şekil 5)

Şekil 5. BT-YRBT HRCT skorlaması

Parankim lezyonu	0	1 (<%33)	2 (%33-66)	3 (>%66)
Bronko vasküler demetler (BVD)				
Nodül				
Septal nonseptal çizgiler (SNÇ)				
Konsolidasyon				

	0	1 (minör)	2 (orta)	3 (belirgin)
Plevral kalınlaşma				
LAP				

Toplam skor:

3.5 SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Hastaların tanı anda ve son kontrole gelişlerindeki (en az 3 aylık takiplerinde) spirometri sonuçları dosyalarından alındı. Ölçüm, hastalar oturur pozisyonda iken, en az 3 kez yapıldı ve en iyi sonuçlar değerlendirmeye alındı. Sonuçlar mutlak değerler olarak ve beklenene göre yüzde olarak ifade edilmiştir.

3.6 DLCO TESTİ

Sarkoidoz tanısı almış hastaların tanı anında ve son kontrole gelişlerindeki (en az 3 aylık takiplerinde) yapılmış DLCO ölçüm sonuçları dosyalarından alınmıştır. Değerler beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

3.7 LABORATUVAR TETKİKLERİ

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki serum ACE (52 U/L üzeri yüksek kabul edildi) ve kalsiyum (10,6mg/dL üzeri yüksek kabul edildi) değerleri, bronkoalveoler lavaj

yapılmış hastaların bronkoalveoler lavaj sonuçları (Lenfosit oranı ve CD4/CD8), dosyalarından alınmıştır.

3.8 VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYIT EDİLMESİ

2014 Eylül ve 2018 Haziran tarihleri arasında sarkoidoz tanısı ile dosya açılan hastalar poliklinik kontrolleri sırasında veya telefon ile aranarak çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı ve maruziyet anketi yüzyüze görüşme yöntemi ile dolduruldu. Anket formu Ek 1’de sunulmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların demografik bulguları, sigara anamnezi, akciğer dışı organ tutulumları, löfgren sendromu varlığı, tanı anındaki SFT-DLCO ölçüm değerleri, serum ACE ve kalsiyum değerleri, BAL sonuçlarına ait veriler dosyalarından elde edildi.

PA akciğer grafileri ve taraks BT ve YRBT’leri bir radyolog tarafından değerlendirildi. PA grafilerine göre hastalığın evresi tanımlandı ve BT/YRBT değerlendirilmesine göre de radyolojik skor hesaplandı. Dosyalarında veya hastanemiz otomasyon sisteminde BT/YRBT görüntülerine ulaşılamayan hastalar radyolojik skora ile ilgili analize dahil edilmedi.

Hastalığın Prognozu: Hastalığın prognozunu değerlendirmede sarkoidoz hastalığındaki iyi ve kötü prognostik faktörlerle, takiplerindeki SFT ve DLCO ölçümlerindeki değişimler ve klinik aktivite temel alınmıştır. Klinik aktivite; tedavi verilen ya da tedavisiz takipli hastalarda başlangıç değerler temel alınarak göğüs radyografisi ve solunum fonksiyon testleri birlikteliğinde semptomların kötüleşmesi ya da devam etmesi durumudur ve hastaların dosyalarındaki takip bilgilerinden alınmış, anket doldurulduğu esnada da bizzat kendilerinden semptomları sorgulanarak elde edilmiştir. SFT ve DLCO ölçümlerinde FVC’de bazal değere göre % 10’dan fazla azalma, DLCO’da % 20’den fazla düşme kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir. Tablo 9.’da belirtildiği üzere sarkoidozdaki iyi ve kötü prognostik faktörler hastaların dosyalarından bilgileri alınıp değerlendirilmiştir.

3.9 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 13.09.2017 tarih ve 116.2017.018 nolu kararı ile onay alınmıştır.

3.10 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Öncelikle ankete katılanların demografik bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler incelenmiştir.

Normal dağılım göstermeyen verilerin iki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştırmak için de Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson Chi-Square testi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak verilmiştir.

Ek 1: MARUZİYET ANKETİ

1) Aşağıdakilerden herhangi birine maruz kaldınız mı, kalıyor musunuz?

	Evet	Ne zaman
Metaller		
Toz veya lifler		
Kimyasallar		
Duman		
Radyasyon		
Biyolojik ajanlar		
Küf		
Odun tozu		

2) Ev halkından biri aşağıdakilerden herhangi birine maruz kalıyor mu?

	Evet	Hayır
Metaller		
Toz veya lifler		
Kimyasallar		
Duman		
Radyasyon		
Biyolojik ajanlar		
Küf		
Odun tozu		

3) Maruziyet tanımlandı ise

Neye:

Nasıl (solunum/dokunarak/sindirim)

Ne kadar süre (tarih aralık)

Ne yoğunlukta (haftada kaç gün/kaç saat)

4) Cildiniz veya giysilerinizde madde kalıyor mu?

Evet

Hayır

5) Eldiven, maske, respiratör gibi koruyucu ekipman kullanıyor musunuz?

Evet

Hayır

6) Koruyucu ekipman önerildi mi?

Evet

Hayır

7) İşyerinde başkalarının içtiği sigaraya maruz kalır mısınız?

Evet

Hayır

8) İş arkadaşlarınız benzer/alışılmadık belirti yaşadı mı?

Evet

Hayır

9) Aile üyeleri benzer/alışılmadık belirti yaşadı mı?

Evet

Hayır

10) Geleneksel veya alternatif tıp uygulaması yapıyor musunuz?

Evet

Hayır

MESLEK ÖYKÜSÜ

1)Halen ne iş yapıyorsunuz?

2)Tabloya en son yaptığınız işten geriye dönük olarak, kısa dönemli, mevsimsel, yarı zamanlı, askeri görevi de içerecek şekilde tüm işleri listeleyiniz.

Tarih aralığı	Saat/hafta	İş başlığı ve tanımı	Maruziyetler

3) Sağlık sorunu veya kaza nedeniyle iş değişikliği yapmanız önerildi mi?

Evet

Hayır

4) İşyerinde havalandırma kötü müdür?

Evet

Hayır

ÇEVRE ÖYKÜSÜ

1) Bulunduğunuz çevre yakınında

Bir endüstri kuruluşu

Evet Hayır

Çöp (atık) alanı

Evet Hayır

2) Hangisi evinizde var?

Klima

Hava filtresi

Merkezi ısıtma (gaz/sıvı yakıt)

Elektrik sobası

Şömine

Odun sobası

Gaz sobası

Nemlendirici

3) Evinizde küf var mı?

Evet Hayır

4) Eve yeni mobilya, halı, yeni tamamlanmış mobilya aldınız mı?

Evet Hayır

5) Evinizi yenilediniz mi?

Evet Hayır

6) Yakın zamanda evinize izolasyon yaptırdınız mı?

Evet Hayır

7) Pestisid veya herbisidler (böcek, yabancı ot öldürücü, pire-kene spreyleri, yakalayıcılar, pudralar veya şampuanlar) evde/bahçede/ev hayvanlarınız için kullandınız mı?

Evet Hayır

8) Bir hobi veya zanaatiniz var mı?

Evet Hayır

9) Bir sağlık sorunu nedeniyle oturduğunuz yeri değiştirdiniz mi?

Evet Hayır

10) İçme suyunuz özel kaynaktan mı, şehir şebekesinden mi, satış mağazasından mı?

11) Evde hayvan besliyor musunuz?

Evet

Hayır

İşte veya hobi uğraşında aşağıdakilerden herhangi biriyle; solunum/ dokunarak/ sindirim sistemi yoluyla temas ettiniz mi?



Altın	
Alüminyum	
Arsenik	
Asbest	
Bakır sülfat	
Baryum	
Berilyum	
Demir	
Kadmiyum	
Karbon sülfür	
Krom	
Kömür tozu	
Fiberglas	
Kurşun	
Alkil kurşun	
Civa	
Nikel	
Klorinebifeniller (hidrokarbon)	
Pestisidler	
Radyasyon	
Refrakter killer	
Kaya tozu	
Silika	
Talk	
Toluen	
İzosiyanatlar	
Pamuk tozu	
Sert odun tozu	
Azot oksit	
Hidrojen sülfür	
Karbon dioksit	
Karbon monoksit	
Dimetilformamid	
Titanyum	
Vinil klorür	
Zirkonyum	

4.BULGULAR

Çalışmamıza 181'i (%71,3) kadın, 73'ü (%28,7) erkek olmak üzere 254 hasta alınmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 50,7±10,81, erkek hastaların yaş ortalaması 48,6±11,1 iken tüm hastaların yaş ortalaması 48,6±11,1 dır (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

	Kadın		Erkek		Toplam (n=63)	
	n (Ort±ss)	%	n (Ort±ss)	%	n (Ort±ss)	%
Cinsiyet	181	71,3	73	28,7	254	100,0
Yaş	50,7±10,81		43,53±10,21		48,6±11,1	100,0

Hastaların 183'ü (%72,05) tedavi almamış, 71'i (%27,93) tedavi almıştır. Akciğer grafilerine göre 11 hasta (%4,33) Evre 0, 116 hasta (%45,66) Evre I, 115 hasta (%45,28) Evre II, 10 hasta (%3,94) Evre III ve 2 hasta (%0,79) Evre 4 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 11)

Tablo 11. Hastalığın klinik özellikleri

n=254		n	%
Tedavi	Almamış	183	72,05
	Almış	71	27,95
Evre	Evre 0	11	4,33
	Evre 1	116	45,66
	Evre 2	115	45,28
	Evre 3	10	3,94
	Evre 4	2	0,79
Hastalığın seyri	İyi	50	19,68
	Kötü	65	25,60
	Stabil	139	54,72
Akciğer dışı organ tutulumu	Yok	77	30,3
	Var	177	69,7
Lofgren sendromu	Var	5	0,98
	Yok	249	98,03
Sigara kullanımı	Var	68	26,8
	Yok	186	73,2

Hastalığın seyri iyi olan 50 (%19,68) hasta varken, kötü olan 65 (%25,60) ve stabil olan 139 (%54,72) saptanmıştır. Akciğer dışı organ tutulumu 77 (%30,3) hasta varken, 177 (%69,7) hastada bulunmaktadır. Lofgren sendromu 5 (%0,98) hastada saptanmıştır. 68 hasta (%26,8) sigara kullanmıştır (Tablo 11)

Tablo 12. SFT ve DLCO bulguları

	FVC	FVC Takip	DLCO	DLCO Takip
N	242	242	239	240
Ort±ss*	91±17	92±15	83±22	76±17
Min-Maks*	38-150	40-139	35-185	17-187

*Beklenen değerin yüzdesi

FVC si ölçülen 242 kişinin ortalama ölçümleri 91±17 dir. Minimum FVC ölçümü 38 iken maksimum FVC ölçümü 150 dir. FVC Takip değeri ölçülen 242 kişinin ortalama ölçümleri 92±15 dir. Minimum FVC Takip ölçümü 40 iken maksimum FVC Takip ölçümü 139 dur. Ölçümler beklenene göre yüzde olarak ifade edilmiştir.

DLCO değeri ölçülen 239 kişinin ortalama ölçümleri 83±22 dir. Minimum DLCO değeri ölçümü 35 iken maksimum DLCO değeri 185 dir. DLCO Takip değeri ölçülen 240 kişinin ortalama ölçümleri 76±17 dir. Minimum DLCO değeri ölçümü 17 iken maksimum DLCO değeri 187 dir. Ölçümler beklenene göre yüzde olarak ifade edilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Serum Ca, ACE ve BAL lenfosit ve CD4/CD8 oranları

	Ca (mg/dL)	ACE (U/L)	BAL CD4/CD8	BAL Lenfosit (%)
n	243	243	76	74
Ort±ss	9,69±0,92	59,14±42,45	5,19±4,54	%42±16
Min-Maks	6,40-18,20	5-320,19	0,54-24,67	%12- %80

Serum Ca değeri ölçülen 243 kişinin ortalama Ca değeri 9,69±0,92 iken minimum ölçüm değeri 6,40 ve maksimum ölçüm değeri 18,20 dir. Serum ACE değeri ölçülen 243 hastanın ortalama ACE ölçümü 59,14±42,45 iken, maksimum ACE değeri 320,19 ve minimum ACE değeri 5 tir. BAL yapılan 76 hastada CD4/CD8 oranı ölçülmüş ve ortalama 5,19±4,54 (0,54- 24,67) bulunmuştur. BAL sıvısında hücre sayımı yapılan 74 hastada lenfosit orarını ortalama %42±16 (%12- %80) dir (Tablo 13).

192 (%75,6) hastada en az bir etkene karşı maruziyet saptanmıştır. Sarkoidoz hastalığında klinik olarak anlamlı maruziyet tanımına giren etken maddeler içerisinde hastalarımızın en çok maruz kaldığı etken madde odun tozu (87 hasta) iken, en az maruz kalanlar birer hasta ile bakır sülfat, kadmiyum, raspa tozu, titanyum ve zirkonyumdur. Zirkonyum maruziyeti diş implantı yapılan klinikte çalışan diş teknikerinde görülmüştür. Hiçbir hastada izosiyanat maruziyetine rastlanmamıştır. Tekstil sanayide çalışan 47 hasta pamuk tozu maruziyeti yaşarken, inşaat sanayide çalışan 19 hasta da enkaz tortusuna maruz kalmıştır. 63 hastamızda yaşadıkları evler itibariyle ev küfü maruziyeti mevcuttur. Saptanan etkenler ve ve sıklığı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Maruz kalınan etkenler için sıklık tablosu

MARUZİYET	n=	MARUZİYET	n=
Alüminyum	14	Kurşun	2
Asbest	2	Nikel	2
Bakır	4	Odun tozu	87
Bakır Sülfat	1	Pamuk tozu	47
Demir	8	Pestisid	44
Duman	28	Radyasyon	5
Enkaz tortusu	19	Raspa tozu	1
Ev küfü	63	Silika	5
Fiber Glass	2	Talk	2
İzosiyanat	0	Titanyum	1
Kadmiyum	1	Vinilklorür	6
Kömür tozu	62	Zirkonyum	1
Krom	6		

Kadın hastaların 137'sinde (%75.7), erkek hastaların 55'inde (%75.3) maruziyet öyküsü mevcuttur ($p>0.05$). Maruziyeti olan ve olmayan hastaların yaş, %FVC, %DLCO, serum ACE, serum Ca, BAL sıvısı lenfosit yüdesi ve CD4/CD8 ortalama değerleri tablo 15'de gösterilmiştir. Maruziyeti olan ve olmayan hastalar arasında söz konusu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 15. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların Yaş, FVC, DLCO, Serum ACE, Ca, ve BAL bulgularının karşılaştırılması

	Maruziyeti Olan ortalama±SD	Maruziyeti Olmayan ortalama±SD	p
Yaş (n=254)	49,1±11,1	47,1±11	0,2
%FVC* (n=242)	91±17	90±18	0,9
%DLCO* (N=239)	88±77	84±21	0,7
Serum ACE (n=243)	61±44	54±38	0,2
Serum Ca (n=243)	9,7±1	9,6±0,7	0,6
BAL lenfosit yüzdesi (n=74)	42±16	46±17	0,3
BAL CD4/CD8 (n=74)	5,1±4,2	5,5±4,3	0,7

*Beklenen değerin yüzdesi

Maruziyeti olmayan 62 hastadan 17'si (%27,4) sigara kullanmaktayken, 45'i (%72,6) sigara kullanmamaktadır. Maruziyeti olan 192 hastanın 51'i (%26,6) sigara kullanmaktayken, 141'i (%73,4) sigara kullanmamaktadır. Maruziyet durumu ile sigara kullanma alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların maruziyeti olan ve olmayan hastaların sigara kullanma oranlarının karşılaştırılması

	Maruziyeti olan n (%)	Maruziyeti olmayan n (%)	Toplam	p
Sigara Kullanmış	51 (%26,5)	17 (%27,4)	68	0,89
Sigara Kullanmamış	141 (%73,4)	45 (%72,5)	186	

Maruziyeti olan ve olmayan hastaların akciğer grafisine göre hastalık evreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların akciğer grafilerine göre hastalık evrelerinin karşılaştırılması

	Maruziyeti olan n (%)	Maruziyeti olmayan n (%)	Toplam	p
Evre 0	11 (%5,8)	0	11	0,2
Evre I	82 (%42,9)	33 (%53,2)	115	
Evre II	89 (%46,6)	26 (%41,9)	115	
Evre III	8 (%4,2)	2 (%3,2)	10	
Evre IV	1 (%0,5)	1 (%1,6)	2	
Parankim lezyonu olmayan (Evre 0, I)	94 (%49)	33 (%53,2)	127	0,6
Parankim lezyonu olan (Evre II, II, IV)	98 (%51)	29 (%46,8)	127	

Tablo 18. Maruziyeti olan ve olmayan hastaların toplam BT/YRBT skorları

	Maruziyeti Olmayan (n=38)		Maruziyeti Olan (n=113)		Toplam (n=151)		P*
	Ort±ss	Min-Maks	Ort±ss	Min-Maks	Ort±ss	Min-Maks	
BT/YRBT skoru	6,05±2,64	2,0-13,0	6,85±4,02	0-17,0	6,65±3,73	0-17,0	0,475

BT/YRBT skoru 151 hastada hesaplanmıştır. Maruziyeti olmayan 38 hastanın BT/YRBT ölçüm ortalaması 6,05±2,64 iken maruziyeti olan 113 hastanın BT/YRBT ölçüm ortalaması 6,85±4,02'dir. Maruziyeti olan ve olmayan hastalar arasında BT/YRBT ortalama ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 18).

Maruziyeti olmayan 62 hastanın 11'inin (%17,7) hastalığının iyi, 12'sinin (%19,4) kötü ve 39'unun (%62,9) stabil seyrettiği görülmektedir. Bu oranlar maruziyeti olan hastalarda sırasıyla %20,3, %27,6 ve %52,1'dir. Hastaların maruziyet durumu ile hastalığın seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir (Tablo 19).

Tablo 19. Maruziyeti olan ve olmayan hastalarda hastalık seyrinin karşılaştırılması

	İyi	Kötü	Stabil	Toplam	P
Maruziyeti Olmayan	11 (%17,7)	12 (%19,4)	39 (%62,9)	62 (%100,0)	0,300
Maruziyeti Olan	39 (%20,3)	53 (%27,6)	100 (%52,1)	192 (%100,0)	

5.TARTIŞMA

Sarkoidoz histolojik olarak non-kazeifiye granülomlarla karakterize, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış multisistemik granülo-matoz bir hastalıktır.

Bu çalışmada hastanemizde sarkoidoz tanısı ile izlediğimiz 254 hastanın mesleki ve çevresel maruziyetleri sorgulandı, maruziyeti olan ve olmayan hastalarda sarkoidozun klinik ve radyolojik özellikleri ve hastalığın prognozu karşılaştırıldı.

Tüm dünyada her iki cinsten, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalık olan sarkoidozda görülme sıklığı, tutulum şekilleri, hastalığın ağırlığı ve klinik seyri toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Askeri personelde, hastanede yatan pulmoner sarkoidoz vakalarında uzun dönem insidans oranları ve çevresel faktörler ile olası ilişkisinin incelendiği araştırmada, hastanede yıllık insidans siyahlarda 24,9/100.000 kişi, beyazlarda 3,5/100.000 kişi bulunmuştur. Siyahlarda yıllık insidans oranları özellikle 1989 yılından bu yana belirgin şekilde azalmıştır ancak yine de siyah / beyaz oranının anlamlı düzeyde yüksek kaldığı görülmüştür[56]. Siyahlarda, tamirci ve havacılık yapı mekaniği uzmanlarında insidans 2 kat artmaktadır.

ACCESS çalışma grubunun yaptığı 2001’de yayınlanan çok merkezli araştırmada 736 biyopsi ile kanıtlanmış sarkoidoz tanılı hasta değerlendirilmiştir. Sarkoidoz pik yaşı 35-45 olup olguların 1/3’ü ise 50 yaş ve üzerindedir [57]. Sarkoidoz tanılı kadın olgular erkeklere göre daha ileri yaştadır. Kadınlarda göz ve nörolojik tutulum, erkeklerde ise hiperkalsemi daha sık saptanmıştır. Bu araştırmada sarkoidoz prezentasyonunun cinsiyet, ırk ve yaşla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Yine ACCESS çalışma grubu tarafınca 2004’de yayınlamış araştırmada 10 merkezden 706 yeni tanı biyopsi kanıtlı sarkoidoz olgusu ve yaş, cinsiyet, ırk eş kontrol grubu araştırmaya dahil edilmiştir. Olguların %64’ü kadın, ortalama yaş 42,1 bulunmuştur[58].

Bizim serimizde de hastalarımızın % 71,3 kadındır. Yaş ortalaması da tüm hastalarda 48,6 iken, kadın hastalarda 50,7, erkek hastalarda 48,6’ dır.

Solunum sistemi hastalıkları ile çevresel ve mesleki maruziyetler arasındaki ilişki yıllardır çalışılan bir konudur. Yirmi yedi yıllık prospektif çalışmada deniz kuvvetleri personeline hava yolu hastalığı insidansının fazla olduğu saptanmış ve bunun çevresel maruziyete bağlı olabileceği savunulmuştur [56]. Hu ve arkadaşları, kömür fırınında çalışan işçilerde KOAH riskinin arttığını göstermiştir [59].

Çeşitli etmenlerin sarkoidoz patogeneziindeki rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Tarım işleri, insektisitlere maruziyet, küf maruziyeti ile sarkoidoz tanısı arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Sigara içim öyküsünün sarkoidoz olgularında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu saptanmıştır[60,61]. Bizim serimizde de hastalarımızın % 73,2'si sigara içmemiştir.

Demirkök ve arkadaşları; 1966-2004 yılları arasında tanı almış sarkoidoz olgularını retrospektif inceledikleri araştırmalarında 275 hastayı kaydetmişlerdir. Mevsimsel varyasyonlar, demografik ve klinik özellikler incelendiğinde en düşük tanı oranlarının kışın ayında olduğu, yaş ve cinsiyetin mevsimsel paterni etkilediği görülmüştür. Olgular akut ve subakut (hastalık süresi 2 yıl) olarak gruplandırıldığında hastalık progresyonunun kronik gruptaki olgularda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Sigaranın koruyucu etkisinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Bir başka çalışmada, Türkiye’de 6 bölgede, 19 il, 31 merkez ve 54 araştırmacının katıldığı prospektif araştırmaya 1 Haziran 2007- 31 Mayıs 2009 yılları arasında yeni tanı almış interstisyel akciğer hastaları dahil edilmiştir. Ortalama yaş $51,8 \pm 16,7$ olup, kadınlarda yaş ortalaması erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur[62].

Sarkoidozda maruziyet öyküsünün mortalite üzerine de etkisi olduğu öne sürülmüştür. Hongbo ve arkadaşlarının 1988-1999 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri ölüm kayıtlarından bilgilerini aldığı 7,118,535 hastanın 3393’ü sarkoidozla ilişkili bulunmuştur. Bunların 1579’unun ölümünün altında yatan nedenin sarkoidoz olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir mesleki maruziyette sarkoidozla ilişkili mortalite riski 1.52 (%95 GA 1.35-1.71) olarak kaydedilmiştir. Herhangi bir maruziyet olduğu bildirilen kadınlarda ölüm oranı, maruziyet bildirilmeyen kadınlara göre artış göstermiştir (MOR 1.65; %95 GA 1.45-1.89). Metal işlerinde, sağlık hizmetlerinde, öğretmen olarak, satış

ekibinde, bankacılıkta ve yönetim kademesinde çalışanlar arasında mortalite riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu kaydedilmiştir. Spesifik maruziyet ile ilişkili olarak sarkoidoza ilişkin mortalitenin kadınlarda erkeklerden ve siyahlarda beyazlardan daha yüksek olduğu kaydedilmiştir[63].

Barbara ve arkadaşlarının karbon nanotüp toksisitesi ile ilgili araştırmalarında, karbon nanotüplerin damlatılmasından sonra deney hayvanlarının akciğerlerinde kalıcı granümatöz yapılar bildirmişlerdir. Sarkoidoz gibi insan granümatöz hastalıklarına karbon nanotüp katkısı olasılığı önemli bir çevre konusudur ancak daha önce ele alınmamıştır. Genel olarak, kronik MWCNT modelinden elde edilen veriler, bu modelin, iltihaplanma ve granülom kalıcılığını araştırmanın yanı sıra kronik granümatöz hastalığa yeni terapötik yaklaşımları keşfetme potansiyeli için geniş bir uygulanabilirlik aralığına sahip olduğunu göstermektedir[64].

Dünya Ticaret Merkezine 11 Eylül 2011 yılında yapılan saldırı sonrasında oluşan enkazı temizleyen New York İtfaiyesi Kurtarma Ekibi çalışanlarından 26'sında enkazın tozuna maruz kaldıktan sonra sarkoidozla uyumlu yeni patolojik kanıtlar bulunmuştur. 26 hastanın hepsinde intratorasik lenfadenopati ve 6 hastada (%23) ekstratorakal hastalık saptanmıştır. Dünya Ticaret Merkezinde toz maruziyetinden sonra ilk yıl içinde 13 hasta tanımlanmış (insidans hızı, 86/100,000) ve sonraki 4 yıl boyunca 13 hasta daha tespit edilmiştir (yıllık ortalama insidans hızı, 22/100,000; Dünya Ticaret Merkezi felaketinden önceki 15 yıl içindeki insidans ise 15/100.000). 26 hastanın 18'inde (% 69) astımla uyumlu bulgular saptanmıştır. Havayolu provokasyon testi yaptırmayı kabul eden 21 hastanın 8'inde (% 38) hava yolu hiperreaktivitesi (AHR) saptanmıştır ve bunlar Dünya Ticaret Merkezi felaketi öncesinde New York İtfaiyesi Kurtarma Ekibinde görülmeyen bulgulardır[22].

Deubelbeiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metal endüstrisinde çalışmak, su kaynaklarında tedarikçilik, hava taşımacılığı fabrikaları ve patates üretim alanları, yapay çayırlar (otlaklar) ve tahıllar sarkoidoz sıklığı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Sarkoidoz prevalansı, eski uluslar arası ölçümlere göre tahmin edilenden daha yüksek çıkmıştır. Metal endüstrisi ve yoğun tarım bulunan bölgelerde, özellikle patates, ekmek taneleri ve yapay çayır üretiminde sarkoidoz prevalansı daha yüksek saptanmıştır[65].

Prezant ve arkadaşlarının New York İtfaiye erlerinde sarkoidozun insidansı, prevalansı ve şiddetini araştırdıkları çalışmada 1985 ve 1998 yılları arasında, 4 eski vaka ve 1 yeni sarkoidoz vakası bulunmuştur. Yıllık insidans oranları 0 ile 43.6/100,000 arasında değişmekte olup, ortalama 12.9/100,000 olarak saptanmıştır. 1 Temmuz 1998’de, nokta prevalansı 22/100.000’dir. Acil servislerdeki sağlık çalışanları için yıllık insidans oranları sıfır olarak saptanmıştır. İtfaiye erlerinin 19’unda (%76) radyografik evre 0 veya evre 1 olarak, bir tanesinde de (%4) evre 3 olarak bulunmuştur. Spirometrik solunum fonksiyonu ölçümleri (FVC, FEV1, ve DLCO) 17 itfaiyecide (% 68) normaldi ve 2 itfaiyecide (%8) %65’in altındadır. Maksimum oksijen tüketimi (MVO₂) 17 itfaiyecinin 10’unda (%59) normaldi ve 3 itfaiye erinde ise (%12) %65’in altına düşüş görülmüştür. Anormal MVO₂ değerine sahip yedi itfaiye erinin beşinde (% 71) gaz değişimi anormallikleri de saptanmıştır ve hiçbirinde O₂ desatürasyonu görülmemiştir.[66].

Kreider ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri’nde son 6 ay içerisinde sarkoidoz tanısı almış olan 718 hastalık kesitsel çalışmasında sarkoidozda maruziyetin klinik fenotipe etkisi araştırılmıştır. Tarımsal organik tozlar ve odun yanması dahil çeşitli risklerin, çok değişkenli analizde ekstrapulmoner hastalığa yakalanma olasılığını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Bu maruziyetlerin çoğunun etkileri, hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermiştir.[67].

Çalışmamızda hastanemizde Eylül 2014 – Haziran 2018 dönemleri arasında sarkoidoz kliniğinde dosyası bulunan sarkoidoz tanılı hastalara yüzyüze görüşme yöntemiyle maruziyet anketi doldurulmuş, mesleki ve çevresel maruziyetin sıklığı ve hastalığın klinik ve radyolojik progresyona etkisi araştırılmıştır.

Bizim serimizde 254 hastanın 192’sinin (%76) en az 1 etmene karşı maruziyeti bulunmaktadır. Mesleki maruziyet yönünden pamuk tozu, çevresel maruziyet yönünden de ev küfü en çok maruz kalınan etmenlerdi. 62 hastanın ise herhangi bir maruziyet öyküsü bulunmamaktaydı.

Maruziyeti olan ve olmayan iki grup, klinik ve radyolojik özellikleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Maruziyeti olan ve olmayan iki grubun klinik özellikleri yönünden tanı ve takip anındaki ACE, kalsiyum değerleriyle, SFT ve DLCO ölçümleri benzerdi. Hastaların radyolojik özelliklerindeki karşılaştırma tanı anındaki ve takiplerdeki radyolojik evreleriyle, tanı anında çekilen toraks YRBT/BT skorlaması baz alınarak yapıldı. Yine hastaların klinik progresyonları tüm bunlarla beraber klinik aktivite değerlendirilerek iyi, kötü ve stabil olarak değerlendirilmiştir. Maruziyeti olan ve olmayan hastalar yaş, FVC, DLCO, Serum ACE, Ca, ve BAL bulguları yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Maruziyeti olmayan 38 hastanın YRBT/BT ölçüm ortalaması $6,05 \pm 2,64$ iken maruziyeti olan 113 hastanın YRBT/BT ölçüm ortalaması $6,85 \pm 4,02$ dir. YRBT/BT ortalama ölçümleri arasında maruziyet durumunun hastalığın progresyonuna etkisi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Maruziyeti olan 192 hastanın 39'unun (%20,3) hastalık seyrinin iyi, 53'ünün (%27,6) kötü ve 100 (%52,1) hastanın hastalık seyrinin stabil olduğu görülmektedir bu değerler sonucu hastaların maruziyet durumu ile progres süreçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

6.SONUÇ

Sarkoidoz tanısı almış hastalarda, hastalığın klinik ve radyolojik progresyonunda mesleki ve çevresel maruziyetin rolü olmadığını saptadık. Bu çalışma hastaların meslek durumlarının, yaşadıkları çevre şartlarının hastalığın progresyonuna etki etmediğini göstermektedir.

Maruziyet durumu ile sigara kullanma alışkanlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını saptadık fakat tütün dumanı maruziyeti akciğer sağlığı açısından en önemli tehdit unsuru olmaktadır. Yaşam boyu genel çevre ve meslek ortamından kaynaklanan maruziyetlerin de dikkate alınması gerekmektedir. Bireylerin çalıştıkları ortamlarında maruziyeti olmasa da farkında olmadan çevresel maruziyeti olabilmekte, asıl mesleğinin yanında hobi olarak uğraştığı bir alanla ilişkili maruziyeti olabilmektedir. Bu nedenle olguların yaşam boyu çevresel ve mesleksel maruziyetleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Maruziyet ile hastalık ilişkisinin ortaya konulması için spesifik etkenlere maruz kalan bireyleri içeren belirli popülasyonların izlemi gerekmektedir. Bu alanda yapılacak daha geniş kapsamlı ve spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Fraser GF. Diagnosis of Disease of the Chest, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999; 3(41):1533-1583
2. Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders, Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1(69):1055-1068
3. Zissel G, Muller J. Sarcoidosis: Historical Perspective and Immunopathogenesis. Respir Med 1998; 92:126-140
4. Hutchinson J. Cases of Mortimer's malady. Arch Surg (London) 1989; 9:307-314
5. 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 Comitee 1999. Am J Respir Crit Car Med 1999; 160(2):736-755
6. James G. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. Clinics in Chest Medicine 1997; 18:663-679
7. Costabel U. Sarcoidosis: Clinical update. Eur Respir J 2001; 18:56-68
8. Rybicki BA, Maajor M, Popovich Jr J, et al. Racial differences in sarcoidosis 5 year study in a health maintenance organisation. Am J Epidemiol 1997; 145:234-241
9. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis Mortality in the United States 1979-91: an analysis of multiple-cause data American Journal Medicine
10. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. Am Rev Resp Dis 1980; 122:721-724
11. Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in sarcoidosis. Chest 1997; 111:619-622
12. Freemer M. And King TE, Jr., The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States. Amj Respir CritCareMed, 2001. 164 (10Pt 1): p. 1754-5..
13. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, Thomsen SF. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. Thorax, 2008. 63(10): p. 894-6.
14. Lannuzzi MC(1), Rybicki BA, Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. Proc Am Thorac Soc, 2007. 4(1):p.108-16.
15. Judson MA, Hirst K, Iyengar SK, Comparison of sarcoidosis phenotypes among Affected african-American siblings. Chest 2006; 130:855-62.

16. Doğanay A, Kumbasar OO. Guncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. Turk Tuberkuloz ve Toraks Derneği Yayını.
17. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? Nat Immunol 2001; 2:797-801
18. Kartaloğlu Z, Okutan O. Sarkoidoz. 1. Baskı, İstanbul, Deomed Yayıncılık, 2012, 6-8.
19. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, et al. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1324-30
20. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004;21:49-
21. Musellim B, Kumbasar ÖÖ, Ongen G, E. Cetinkaya et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respiratory Medicine. 2009; 103: 907-12.
22. Izbicik G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, et al. World Trade Center "sarcoid like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. Chest 2007; 131:1414-23
23. Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. Ceviri Celikbaş U. 2. Baskı İstanbul Nobel Tıp 1995; 40-45, 403-405
24. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. New Engl J Med 1997; 24:1224-1234
25. Sharma OP. Sarcoidosis: Clinical, Laboratory and Immunologic Aspects. Seminars in Roentgenology. 1985, voll XX, No: 4; 340-55.
26. Laing G, Moffat M, Cleland J, Christie G, Fitch P, Paterson E, Dempsey ... Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR., *Sarcoidosis*. BMJ, 2009. 339: p. b3206.
27. Çapan N, Ertürk A. Sarkoidoz: Erdoğan Y and Samurkaşoğlu B, eds. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara: Mesut matbaacılık, 2004: p. 169-195.
28. Hoang DQ and Nguyen ET, *Sarcoidosis*. Semin Roentgenol, 2010. 45(1): p. 36-42.
29. Baykal C. Dermatoloji Atlası. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2005
30. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ: Sarcoidosis of the heart: A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 2). Am J Med 1997; 63:86-108.
- 31- Koontz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. Ann Intern Med 1976; 85:64-66

- 32- Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ, et al. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994; 106:709-711
33. Friedman OH, Blaugrund SM, Siltzbach LE. Biopsy of the bronchial wall as an aid in diagnosis of sarcoidosis. *JAMA* 1963; 183:646-50
34. Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in sarcoidosis. *Chest* 1997; 111:619-622
35. Baughman RP and Drent M, Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med*, 2001. 22(2): p. 331-41.
36. Plit M¹, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. The Diagnostic Utility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Compared to Transbronchial and Endobronchial Biopsy for Suspected Sarcoidosis. *Internal medicine journal*, 2011.
37. Costabel U and Hunninghake GW, ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999. 14(4): p. 735-7.
38. Iannuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS, Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 2007. 357(21): p. 2153-65.
39. Judson MA et al., Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999. 16(1): p. 75-86.
40. Björmer L, Thunell M, Rosenhall L, et al. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of diseases. *Respir Med* 1991; 85:229-234
41. Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O, et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:217-223
42. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 120:109-114
43. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. İntersiyel akciğer hastalıkları. Guneş Kitabevi. Ankara 2002; 21-86, 107-156
44. Armstrong R, Wilson AG. *Imaging of Disease of the Chest*, Third Edition, London. Mosby 2000; 637-655
45. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosis sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2699-2700

46. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. Clin Chest Med 1997 Dec; 18(4):827-842
47. Hunnigake GW. Goals of the Treatment for Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1369-70
48. Baughman RP, Lower EE. Steroid Sparing Alternative Treatments for Sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18(4):853-64.
49. Lazar CA and Culver DA, Treatment of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med, 2010. 31(4): p. 501-18.
50. Judson MA, Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. Am J Med Sci, 2008. 335(1): p. 26-33.
51. Baughman RP, Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med, 2004. 25(3): p. 521-30, vi.
52. Coker RK, Management strategies for pulmonary sarcoidosis. Ther Clin Risk Manag, 2009. 5(3): p. 575-84.
53. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A., Sarkoidoz. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010. Cilt 1: p. 1101-1111.
54. Suarez-Almazor ME et al., Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001157.
55. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA., Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. Respir Med, 2009. 103(2): p. 268-73.
56. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975-2001. Chest 2004; 126: 1431-8.
57. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885-9.
58. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1324-30. Epub 2004: Epub of print.
59. Hu Y, Chen B, Yin Z, et al. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in coke oven workers: Interaction between occupational exposure and smoking. Thorax 2006; 61: 290-5.

60. Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 22-35.
61. Lee S. Newman, Cecile S. Rose, Eddy A. Bresnitz, Milton D. Rossman, Juliana Barnard, Margaret Frederick, Michael L. Terrin, Steven E. Weinberger, David R. Moller, Geoffrey McLennan, Gary Hunninghake, Louis DePalo, Robert P. Baughman, Michael C. Iannuzzi, Marc A. Judson, Genell L. Knatterud, Bruce W. Thompson, Alvin S. Teirstein, Henry Yeager, Jr., Carol J. Johns† , David L. Rabin, Benjamin A. Rybicki, Reuben Cherniack,. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324-30. Epub 2004: Epub of print.
62. Demirkok SS, Basaranoglu M, Akinci ED, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Respir Med* 2007; 101: 1147-54.
63. Hongbo Liu, MD, PhD; Divya Patel, MD; Alison M. Welch, CIH; Carla Wilson, MS, Margaret M. Mroz, MSPH; Li Li, MD, PhD; Cecile S. Rose, MD, MPH; Michael Van Dyke, PhD, CIH, Jeffrey J. Swigris, DO, MS; Nabeel Hamzeh, MD; and Lisa A. Maier, MD, MSPH, FCCP. Association Between Occupational Exposures and Sarcoidosis An Analysis From Death Certificates in the United States, 1988-1999. *CHEST* 2016; 150(2): 289-298
64. Barbara P. Barna, Marc A. Judson, and Mary Jane Thomassen, Carbon Nanotubes and Chronic Granulomatous Disease. *NIH Public Access Nanomaterials (Basel)*. 2014; 4(2): 508-521.
65. U. Deubelbeiss, A. Gemperli, C. Schindler, F. Baty and M.H. Brutsche, Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097.
66. David J. Prezant, MD, FCCP; Atheya Dhala, MD; Andrew Goldstein, MD, FCCP; Denise Janus, MD; Felipe Ortiz, MD; Thomas K. Aldrich, MD, FCCP; and Kelly J. Kelly, MD, The Incidence, Prevalence, and Severity of Sarcoidosis in New York City Firefighters. *CHEST* 1999; 116:1183–1193.
67. Mary Elizabeth Kreider, MD, MSCE; Jason D. Christie, MD, MSCE; Bruce Thompson, PhD; Lee Newman, MD, MA; Cecile Rose, MD, MPH; Juliana Barnard, MA; Eddy Bresnitz, MD, MSCE; Marc A. Judson, MD; Daniel T. Lackland, DrPH; and Milton D. Rossman, MD; for the ACCESS Research Group, Relationship of Environmental Exposures to the Clinical Phenotype of Sarcoidosis. *CHEST* 2005; 128:207–215.

69. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005; 26: 720-35.
70. Demir T. Difüzyon Testi. Ed. Nurhayat Yıldırım. Akciğer Fonksiyon Testleri. Fizyolojiden Klinik Uygulamaya. İstanbul 2004: 146-153.
71. Marjolein Drent, Jolanda De Vries, Merinke Lenters, Rob J. S. Lamers, Snjezana Rothkranz-Kos, Emiel F. M. Wouters, Marja P. van Dieijen-Visser, Johnny A., Verschakelen Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT Eur Radiol (2003) 13:2462–2471



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı : Deniz Uysal

İletişim adresi : deniz.uysal@saglik.gov.tr

II- Eğitimi:

Kadıköy İlköğretim Okulu-Yalova: 2001

Yabancı Dil Ağırlıklı Lise: Yalova 2005

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi: 2011

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve
Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi: 2014-