

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SARKOİDOZLU HASTALARDA EKOKARDİYOĞRAFI İLE
PULMONER ARTER BASINCI ÖLÇÜMÜ**

Dr. İpek CANDEMİR

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR**

**ANKARA
2010**

Türkiye Cumhuriyeti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

” Sarkoidozlu hastalarda ekokardiyografi ile pulmoner arter basıncı ölçümü” başlıklı,

Dr.İpek Candemir’e

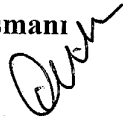
ait bu çalışma aşağıdaki juri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:18/06/2010

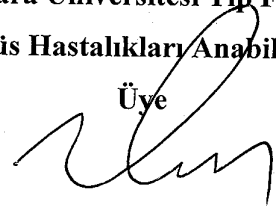


Prof.Dr.Oya Kayacan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Özlem Kumbasar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı



Doç.Dr.Akın Kaya
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye



TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a, asistanlığım süresince yetişmemde ve tezimde büyük katkısı olan, özverili yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgisi ile bana daima yol gösteren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'a, yetişmemde katkısı olan diğer tüm hocalarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Gökhan Çelik, Doç. Dr. Akın Kaya, Doç. Dr. Banu Gülbay, Doç. Dr. Elif Şen ve Uzm. Dr. Zeynep Pınar Önen'e, tezim süresince bana her konuda yardımcı olan üçüncü kat sorumlu hemşiresi Nuran Özdemir'e, güzel anılarla hatırlayacağım asistanlık hayatımın önemli bölümünü oluşturan gerek uzman olmuş, gerekse halen asistan olan sevgili asistanlık arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme, sevgisi ve desteği ile daima yanımda olan canım sevgili eşim Uzm. Dr. Başar Candemir'e sonsuz ve içten teşekkür ederim.

Dr. İpek CANDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. TARİHÇE	4
2.3. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ.....	4
2.4. PATOLOJİ	7
2.5. KLİNİK	8
2.6. TANI.....	11
2.6.1. Solunum fonksiyon testleri (SFT)	13
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.6.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT).....	14
2.7. SARKOİDOZDA KARDİYAK TUTULUM VE PULMONER HİPERTANSİYON	15
2.7.1. DANA POINT 2008 WHO PH Klinik Sınıflama	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. HASTA GRUBU	22
3.2. YÖNTEM	22
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	24
4. BULGULAR.....	25

5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	52
ÖZET.....	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiotensin converting enzim
ACCESS	:	A case control etiologic study of sarcoidosis
AKG	:	Arter kan gazı
ATS	:	American Thoracic Society
BAL	:	Bronkoalveolar lavaj
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
6 DYM	:	Altı dakika yürüme mesafesi
6 DYT	:	Altı dakika yürüme testi
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DLCO	:	Karbonmonoksit diffuzyon kapasitesi
DSÖ (WHO)	:	Dünya sağlık örgütü
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
EN	:	Eritema nodozum
ERS	:	European Respiratory Sociatey
ESC	:	European Society of Cardiology
FAS	:	Fatigue Assessment Score
FEV1	:	(Forced) zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye
FVC	:	(Forced) zorlu vital kapasite
Ga 67 Sc	:	Galyum 67 sintigrafisi
HAART	:	Highly active antiretroviral therapy
HLA	:	İnsan lökosit antijenlerinin
IF	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
İPF	:	İdiyopatik pulmoner fibrozis

KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MMF	:	Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
MR	:	Magnetik rezonans görüntüleme
PaO ₂	:	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
sPAB	:	Pulmoner arter sistolik basıncı
PAAG	:	Posteroanterior akciğer grafisi
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	:	Positron emisyon tomografi
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
PImax	:	Peak inspiratory muscle pressure
PPD	:	Tüberkulin deri testi
RNA	:	Ribonükleik asit
SaO ₂	:	Oksijen saturasyonu
SFT	:	Solunum fonksiyon testi
SGRQ	:	Saint George Respiratory Questionnaire
TLC	:	Total akciğer kapasitesi
TNF	:	Tumor nekroze edici faktör
TY	:	Triküspit yetmezliği
YRBT	:	Yüksek rezolüsyonlu tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1	: Japon Sağlık Bakanlığı Kardiyak Sarkoidoz Tanı Kriterleri	16
Tablo 2	: EKO ile sPAB değeri ve ek EKO bulgularına göre PH bulunma olasılığı için kriterler	19
Tablo 3	: Yakınmalar	25
Tablo 4	: Evre	25
Tablo 5	: Akciğer dışı tutulumlar (akciğer tutulumu ile beraber).....	26
Tablo 6	: Genel özellikler ve fonksiyonel parametreler	28
Tablo 7	: BT bulguların dağılımı	29
Tablo 8	: PH olasılığına göre sınıflandırmada evre dağılımı.....	29
Tablo 9	: PH olasılığına göre sınıflandırmada hastalık süresi (yıl)	30
Tablo 10	: PH olasılığına göre sınıflandırmada semptom dağılımı.....	30
Tablo 11	: PH olasılığına göre oluşturulan grupların verilerin karşılaştırılması	31
Tablo 12	: PH göre BT bulgularının dağılımı.....	32

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik1	:	Akciğerin yanı sıra akciğer dışı tutumu olan olguların dağılımı	26
Grafik 2	:	PAB, %FEV1 ilişkisi	35
Grafik 3	:	6 DYM ,yaş ilişkisi	35
Grafik 4	:	Hastalık evre ve süresi ilişkisi	36
Grafik 5	:	%DLCO ve hastalık evresi ilişkisi	36
Grafik 6	:	%FEV1 ve 6 DYM arasındaki ilişki	37
Grafik 7	:	%DLCO ve 6 DYM arasındaki ilişki.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, başlıca akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen, nedeni bilinmeyen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz tüm dünyada, her iki cinsten ve her yaş grubunda görülmektedir. Multisistem bir hastalık olmasına karşın bu hastaların %90'dan fazlasında akciğerler etkilenir. Klinik tablosu değişken olmakla beraber en sık solunum sistemine ait belirtiler görülür.

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik ve radyolojik tablo varlığında; histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve bu tabloyu yaratabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Hastalık multisistem olduğu için sarkoidoz tanısı konan hastalar değişik organ tutulumları açısından araştırılmalı ve tutulan organlar fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir.

Sarkoidozun görülme sıklığı, tutulum şekilleri, prognozu toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde sarkoidoz epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalara yakın zamanda başlanmıştır; sık görülen tutulum şekilleri ile ilgili çok az veri vardır.

Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon önemli bir komplikasyondur ve prognozu kötü yönden etkiler. Bu nedenle olgular bu açıdan dikkatle incelenmelidir. Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme mekanizması tam bilinmemekle birlikte birkaç mekanizma sorumlu olabilir. Akciğerdeki hasar sonucunda gelişen hipoksemi pulmoner hipertansiyon yapabileceği gibi, pulmoner damarların sarkoidozla tutulması, lenf nodu basısı gibi nedenler de pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Ayrıca bu hastalarda kardiyak tutulum ile de pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyon ayrı bir grup olarak ele alınmıştır.

Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon sıklığı ile ilgili farklı merkezlerden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon sıklığı ile ilgili ülkemize ait veri pek yoktur.

Bu çalışma ile sarkoidozlu olgu grubumuzda EKO aracılığıyla pulmoner arter basıncını değerlendirerek, bizim olgularımızda pulmoner hipertansiyon varlığını ve sıklığını araştırmayı planladık. Pulmoner arter basıncı ile sarkoidoza ilişkin diğer parametrelerin (yakınmalar, radyolojik evre, solunum fonksiyon testi ölçümleri, bilgisayarlı tomografi ile pulmoner arter genişliği, altı dakika yürüme mesafesi) ilişkisini değerlendirmeyi; altı dakika yürüme testinin bu olgu grubunda değerini tartışmayı amaçladık.

Altı dakika yürüme testi pulmoner hipertansiyonda ve interstisyel akciğer hastalıklarında fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ancak sarkoidozlu olgu grubunda altı dakika yürüme testi, pulmoner hipertansiyon olgularına göre çok daha az tartışılmıştır; bu nedenle bu testin, pulmoner arter basıncının yanı sıra; yakınmalar ve solunum fonksiyon testi parametreleri ile arasındaki ilişkiyi de incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, multisistem granülomatöz bir hastalıktır. Sistemik olmakla beraber en sık akciğer ve intratorasik lenf nodları etkilenir (1). Sarkoidoz dünyanın her yerinde görülebilmekte; her yaşı, cinsi ve ırkı etkileyebilmektedir (2). Hastalığın başlama yaşı en sık 20-40 yaşlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır (1). ABD’ de 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve iki yıl boyunca yeni tanı alan olguların kaydedildiği “A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)” çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, katılan hastaların yaklaşık 1/3’nün ise 50 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (1).

Sarkoidozun en yüksek insidansı, 100.000’de 5-40 olgu ile, Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir (3). Bugüne kadar ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı, tutulum şekilleri ve seyri ile ilgili veriler yoktu. Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu 2007 yılında tanımlanan 2 yıllık bir çalışma ile ülkemizde sarkoidozun görülme sıklığı ve klinik özelliklerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda Türkiye’ de insidans yılda 100.000’de 4 olarak hesaplanmıştır (4).

Sarkoidozun, görülme sıklığı, tutulum şekilleri, şiddeti ve klinik seyri toplumlara göre değişebilmektedir (3). Afrika kökenli Amerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre 3 kat daha sık görülmekte ve daha kronik ve ölümcül seyretmektedir (5). Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha sıktır; Japonya’da sarkoidozlu hastalarda en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulumdur. Diğer yerlerde mortalite en sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Sarkoidozun genel mortalite oranı %1-5’tir (1).

2.2. TARİHÇE

Sarkiodoz ilk defa 1877 yılında J. Hutchinson tarafından el ve ayaklardaki cilt lezyonları ile tanımlanmıştır. Daha sonraki yayınlarda, histopatolojik ve klinik bulgular deri ve sınırlı organ tutulumları olarak bildirilmiştir (2). Asıl histopatolojik tanımlama 1899 yılında Norveçli, dermatolog Caesar Boeck tarafından ‘derinin multipl benign sarkoid lezyonları’ adı ile yapılmıştır (3). Bunu izleyen yıllarda çoklu organ tutulumları tanımlanmıştır. 1939’da hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile sarkoidoz ilişkisi görülmüştür. 1941’de A. Kweim lenf bezi ekstresi ve L. Siltzbach dalak ekstresi kullanarak Kweim-Siltzbach testi ile sarkoidoz tanısı için bir yöntem geliştirmiştir. 1951 yılında ilk defa tedavide kortikosteroidler kullanılmıştır. 1970’lerde serum anjiotensin converting enzim (ACE) ve bronkoskopinin klinik kullanımı ile sarkoidoz tanı ve patogenezi ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır (2). 1991 yılında ‘World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders’ üyeleri tarafından, Kyoto kongresinde sarkoidozun tanımı yapılmıştır. Bugüne kadar İngilizce literatürde sarkoidozla ilgili yayınlanmış 5000’i aşkın makale bulunmaktadır (3).

2.3. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Sarkoidozun nedenleri hala bilinmemektedir; genetik olarak duyarlı bir bireyde henüz bilinmeyen bir etken ile karşılaşma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Genetik faktörler: Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. Ailesel sarkoidoz ilk olarak 1923 yılında etkilenen iki kız kardeşte bildirilmiştir (6). ACCESS’te sarkoidozlu olgularda sarkoidozlu kardeş ve akraba bulunma sıklığı kontrol grubuna göre beş kat daha fazla saptanmıştır (7). En sık izlenen akraba ilişkisi kız-erkek kardeş ve anne çocuk arasındadır (8).

Sarkoidozlu olguların kardeşlerinde ortaya çıkan sarkoidozun fenotipik özellikleri, klinik seyri benzerlik göstermese de; göz ve karaciğer tutulumları benzerlik göstermektedir (9). Antijen sunumunda insan lökosit antijenlerinin (HLA) önemi

nedeni ile, uzun yıllar sarkoidoz ile HLA ilişkisi araştırılmıştır. İlk yayın, spesifik gen ürünü sınıf 1 HLA-B8 antijeni ile akut sarkoidoz arasındaki ilişki hakkındadır (10). HLA-DRB1 ve DQB1 allelleri şifrelenen HLA sınıf 2 antijenleri ile sarkoidoz arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (11-12). Bazı HLA'ların bazı sarkoidoz formları için riskli olduğu gösterilmiştir (1). Yapılan son çalışmalarda HLA genotipleri hastalık şüphesinden çok, hastalık formuna yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir; örneğin HLA-DQB1*0201 ve 0301 ile akut seyir ve iyi prognoz arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak Bonferoni düzeltmesinden sonra istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür (14).

Kazanılmış faktörler: Sarkoidoz etyolojisinde çok farklı çevresel etkenler suçlanmıştır. Bunların arasında; çam polenleri, kil, talk, alüminyum, bazı metaller, bazı enfeksiyon etkenleri, vb bulunmaktadır. Kronik berilyum hastalığı ile benzerlikler, sarkoidoz etyolojisinde çevresel inorganik toz maruziyetinin önemli olabileceğini düşündürmüştür (1). ACCESS'te tarımla uğraşmak, insektisid, pestisid maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada, itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme riskini azalttığı görülmüştür (1). Meslekle ilgili olarak yapılan çalışmalarda; Amerikan deniz kuvvetlerinde (15), metal işçilerinde (16), itfaiyecilerde (17), bina malzeme işleminde uğraşanlarda (18) anlamlı ilişki bulunmuştur. 2001 Dünya Ticaret merkezi saldırı sonrası, itfaiyeci ve kurtarma ekibi çalışanlarında sarkoidoz ve sarkoid benzeri granülamotöz akciğer hastalığı insidansında artma görülmüştür (19).

Sarkoidozun mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla klinik ve histopatolojik benzerliği nedeni ile etyolojide enfeksiyon etkenleri araştırılmıştır. Virüslerle ilgili olarak Epstein-Barr ve diğer herpes benzeri lenfotropik virüslere yönelik yapılmış çalışmalar vardır, ancak sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyecek yeterli kanıt yoktur (1). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile, sarkoidli dokuda mikobakteriyel ve propionobakteriyel DNA ve RNA saptanmıştır (20). Hayvan

deneylerinde *Propionobacterium acnes*'in granülom oluşumunda önemli bir kemokin ekspresyonunu arttırabildiği ve granülom oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (1). Yapılan başka çalışmalarda ise; sarkoidozlu hastaların serum örneklerinde, rekombinan *Mycobacterium tuberculosis* katG (21), *M. tuberculosis* heat-shock protein 70 (22) ve *M. tuberculosis* mycolyl transferase ag 85A (23) gibi mikobakteriyel antijenler bulunmuştur.

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle sarkoidoz gelişebilmektedir. HIV+ hastalarda 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) ile sarkoidoz gelişimini bildiren çok sayıda makale vardır (24). HAART ile immün restorasyon sendromu gelişebilmektedir, bu bağlamda Th-1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir. Th-1 yanıtını destekleyen interferon tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (25). TNF antagonistlerinden infliximabın sarkoidoz tedavisinde kullanımı söz konusu iken, etanercept ve infliximab ile sarkoidoz gelişimi bildiren olgu sunuları vardır (26,27).

İmmünpatogenez: Sarkoidozda, ilk olarak tutulan organlarda başlıca CD4+ T hücreler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. En önemli olay, CD4+ T hücreler ile antijen sunan hücrelerin (APC) bağlanarak granülom oluşumunu başlatmasıdır (28). Antijen sunan hücreler, TNF- α , interlökin 12 (IL-12), IL-15, IL-18 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretir. Th1 yanıtı başlatan en önemli faktör IL-12' dir. Aktive CD4+ hücrelerin Th-1'e dönüşmesi ile IL-2 ve interferon- gama (IF- γ) salgırlar.

IFN- γ makrofaj aktivasyonuna, IL-2 ise T lenfosit klonların aktivasyonuna ve genişlemesine neden olur. IFN- γ makrofajların dev hücrelere transformasyonunda önemlidir, bu da granülom oluşmasında ana yapıyı sağlar.

Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epitelooid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunu sardığı sıkı bir yapıdır.

Sarkoidozun erken evrelerinde hastalıklı tüm bölgelerde yoğun olarak CD4+ T lenfositler toplanır. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin

artmasına bağı olarak CD4+/CD8+ oranı yüksektir. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveolar lavajda lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı yüksek bulunur (1).

Granülomlarda %60'a varan sıklıkta rezolüsyon olabilmesine rağmen, %20-25 olguda pulmoner fibrozis gelişir. Sarkoidozda pulmoner fibrozis patogenezi net değildir. Matriks metalloproteinazların (8 ve 9), sarkoidozlu hastaların BAL ve balgam örneklerinde artmış olduğu görülmüştür, aynı zamanda bu hastaların BAL örneklerinde karşılık olarak metalloproteinaz 1'in doku inhibitöründe artma görülmemiştir (30). Bu rakipsiz proteaz aktivite, ekstrasellüler matriks yıkımı ve yeniden yapılanmayı başlatır. Th-1 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-2, IFN-gama) yerini Th-2 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-4,10,13) alması ile fibrozis meydana gelir (29). Th-2 sitokinleri ile aktive olan alveolar makrofajlardan fibronektin ve CC motif ligand 18 (CCL-18) kemokinleri salgılanır. CCL-18, akciğer fibroblastlarından kollajen yapımını artırır ve bu kemokin salındıkça pulmoner fibrozis artar (31).

2.4. PATOLOJİ

Sarkoidozun, karakteristik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granülomlarıdır. Granülomlar, epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler, asteroit cisimcikler ve Schauman cisimcikleri gibi sitoplasmik inklüzyonlar içerebilir (1). Granülomun santral bölümünde CD4+ lenfosit, periferik bölümünde ise CD8+ lenfosit bulunur (2). Bazen granülomlarda, fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Sarkoid granülomlarında periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Granülomlar kaybolabilir veya fibrozise ilerleyebilir (1).

Sarkoid granülomlarının en sık görüldüğü yerler; lenf nodları (özellikle intratorasik), akciğerler, karaciğer, dalak ve deridir. Herhangi bir organda sarkoid granülomu görülebilir. Akciğerde yaklaşık %75 olguda granülomlar bronşiyol, subplevral veya

perilobuler (lenfatik dağılım) bölgedeki konnektif dokuda yerleşir. Açık akciğer biyopsilerinde ve otopsi çalışmalarında vasküler tutulum izlenebilir (32-33).

Lenf nodu tutulumu da histolojik olarak farklı görünümler gösteren granülomlar ile karakterizedir (34). Başlangıçta, parankimde olduğu gibi ayrı ayrı ve aktiftir, ancak zamanla granülomlar birbirleri ile birleşip yoğun fibrozise gitme eğilimindedir. Çok ileri olgularda bu olay granülomların zorlukla tanınabileceği tamamen fibrotik nodüllerle sonuçlanabilir (35).

2.5. KLİNİK

Sarkoidoz, hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtilerle ortaya çıkabilir. Sarkoidozlu hastaların üçte biri ateş, halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı gibi özgül olmayan konstitüsyonel belirtilerle başvurur. Ateş genellikle çok yükselmez ama bazen 39-40°C olabilir (1). Ateş sarkoidozlu olguların %5'inden daha azından 6 haftadan uzun sürebilir (36).

En sık tutulum bölgesi akciğerler olduğu için olguların üçte bir-yarisında solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. ACCESS çalışmasında olguların %95'inde akciğer tutulumu saptanmıştır. En sık görülen solunumsal belirtiler nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı olan olguların yaklaşık yarısında ağır eforla dispne oluşmaktadır. Öksürük oluşumu değişik nedenlere bağlı olabilir; bazı çalışmalarda öksürüğü olan hastalarda endobronşial lezyon saptanırken, bazılarında öksürük ile ne bronş provokasyon testi ne de FEV1/FVC oranı arasında ilişki saptanabilmiştir. Göğüs ağrısı sık görülen bir belirtidir, genellikle sternum arkasında baskı şeklindedir. Göğüs ağrısı mekanizması net değildir, daha çok mediastinal lenf nodları ile ilişkilendirilmektedir (1).

Sarkoidozda akciğer grafisine göre radyolojik evreleme yapılmaktadır.

Evre 0: normal akciğer grafisi: %10 hastada hastalık başlangıcında veya süresince akciğer grafisi normal olabilir (36).

Evre 1: bilateral hiler lenfadenopati (BHL): Sarkoidozlu hastaların %50'sinden daha fazlası bu evrededir. Bu evre, genişlemiş bronkopulmoner, trakeobronşial ve paratrakeal lenf nodları ile karakterizedir. Genişlemiş lenf nodu ve kardiyovasküler sınır arasında translüsen alan görülür. BHL'e, sağ paratrakeal (%25) veya bilateral paratrakeal lenfadenopati eşlik edebilir. Sol paratrakeal, paraaortik, subkarinal lenfadenopatiler bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilir fakat akciğer grafisi ile genelde görülemez (37).

Evre 2: BHL ve parankimal infiltrasyonlar: Sarkoidozlu hastaların, %25-50'si bu evrede tanı alır (38). Parankimal infiltrasyon bilateraldir, fakat yama tarzında veya diffüz olabilir, genelde üst ve orta zonlar tutulur. Evre 2 hastaların %70'inin semptomları ortadan kalkar; geri kalan %30 hastada tablo sabit kalır veya evre 3'e ilerleme görülür.

Evre 3: sadece parankimal infiltratlar: sarkoidozlu hastaların %15'inde bu evre izlenir. Radyografik bulgular retikülonodüler, asiner veya alveoler, keskin sınırlı olmayan segmental veya lobar infiltratlar, beraberinde hava bronkogramları şeklinde olabilir. En sık olarak retikülonodüler form görülür. Lineer dansite ve 3-5mm'lik nodüller şeklindedir. Genellikle bilateraldir fakat unilateral veya lokalize görülebilir (36).

Evre 4: fibrozis: Tüm sarkoidozlu hastalarda, prevalansı %20'dir. Akciğer lezyonları, hiler retraksiyonla olan geri dönüşümsüz fibrozis, bül formasyonu, amfizemdir. Çoğu hasta, dispne, öksürükten şikayet ederler. Neredeyse tüm hastalarda akciğer hacim kaybına bağlı solunum yetmezliği meydana gelir. Pnömotoraks, kor pulmonale, aspergillozis gibi komplikasyonlar görülebilir (38).

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastalar solunum sistemi dışındaki sorunlarla da başvurabilir. Olguların üçte birinde periferde palpe edilebilen lenfadenopati bulunur, lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülser olmaz. Dalak sıklıkla tutulur, otopsi çalışmalarında %40-80 saptanır fakat hipersplenizme bağlı hematolojik anormallikler nadirdir (2).

Olguların %25'inde deri tutulumu vardır. Deri lezyonları çok çeşitlidir. Spesifik ve non-spesifik olarak sınıflandırılırlar. Spesifik lezyonlarda, biyopside granümatöz inflamasyon bulunur. Genelde asemptomatik ve kozmetik bozukluk ön plandadır. Makulopapüler erüpsiyonlar, subkutan nodüller, infiltratif plak ve lupus pernio spesifik deri lezyonlarıdır. Lupus pernio sıklıkla kronik sarkoidoz işaretidir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder. Non spesifik deri lezyonları ise; eritema nodozum (EN), hipopigmentasyon, verriköz, psöriyazis benzeri lezyonlar ve ülserlerdir (2). EN, ateş, artralji ve akciğer grafisinde BHL Löfgren Sendromu olarak adlandırılır ve %9-34 hastada meydana gelir (39). Hastalığın akut varyantı kadın ve erkeklerde farklı şekillerde görülür (40). EN kadınlarda daha sık gözlenirken, EN olmadan periartiküler inflamasyon veya artrit erkeklerde daha sık görülür (41).

Sarkoidozun herhangi bir evresinde göz tutulumu olabilir. İdiopatik üveit tanısı aldıktan sonra sistemik sarkoidoz gelişmiş olgular bildirilmiştir. Göz tutulumunun sıklığı %11-83 arasında değişen oranda bildirilmektedir. Gözün herhangi bir bölümünü tutabilir. Fakat, en sık tutulum şekli, üveittir. Üveit, kırmızı göz, ağrı, fotofobiye neden olur. Hastaların 1/3'ünde göz tutulumu asemptomatik olabilir.

Sarkoidozlu hastaların %10'undan daha azında klinik olarak sinir sistemi tutulumu görülür. Çeşitli çalışmalarda bu oran %5-10 arasında görülmüştür. Otopsi çalışmalarında ise, bu oran daha yüksek olup %15 civarında saptanmıştır. Bu da subklinik ve tanı konmamış olguların sık olduğunu göstermektedir. Sinir sisteminin herhangi bir yeri tutulabilir (kranial sinirler, hipotalamus, pituitier bez, beyin dokusu, beyin sapı, spinal kord, ventriküler sistemler, periferik sinirler, damarların çevresindeki sinir yapıları gibi); tutulum yerine bağlı olarak semptom verir. Sık görülen formları kranial sinir tutulumu özellikle fasiyal paralizi, hipotalamik ve hipopitüer lezyonlardır. Aseptik menenjitte bağlı ateş, baş ağrısı, ense sertliği; periferik tutuluma bağlı Guillain Barre Sendromu, poli-mononöropatiler; hipotalamus, hipofiz bezi tutuluma bağlı diabetes insipitus, hipogonadizm görülebilir.

Klinik olarak kalp tutulumu %2-7 civarındadır, ancak otopsi serilerinde %25'e varan daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Kardiyak tutulum nadir ama yaşamı tehdit

edebilen tutulum formlarındandır. Kardiyak sarkoidozlu olgularda tanı akla gelmemişse ani ölümler olabilir. Bir çalışmada; kardiyak sarkoidozlu hasta ölümlerinde ani ölümlerin, %67'sinin aritmiye bağlı olduğu görülmüştür. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Asemptomatik durumdan öldürücü ventriküler aritmilere kadar değişen tablolar görülebilir. Tam blok en sık (%23-30) tutulum şeklidir. Birinci derece blok ve dal blokları da sık görülür.

Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülom saptanabilir (%65-80). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Daha az sıklıkla, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati görülür. Granülomların intrahepatik portal venleri daraltması ile portal HT görülebilir (%3). Siroz %6 oranında görülür.

Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiüri daha sıktır; hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin saptanıp tedavi edilmemesi böbrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Sarkoidozlu hastaların %25-39'unda eklem ağrısı olurken deformite oluşturan artrit nadirdir (1). Üç tip eklem tutulumu bildirilmiştir: 1. Löfgren sendromunda görülen gezici poliartrit; 2. tek ya da tekrarlayan ataklarla giden poliartrit veya monoartiküler artrit; 3. persistan artrit (35). En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği, el bileği, dirsek, el ve ayakların küçük eklemleridir (2).

2.6. TANI

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik tablo varlığında, histolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Tanıda histopatoloji önemlidir ama her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Tüberküloz ve mantar enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok enfeksiyon etkeni, berilyum diğer bazı metallerle maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya

lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir. Ayırıcı tanıda bu olasılıklar dışlanmalıdır.

Sarkoidoz, multisistem bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları açısından dikkatli olmalıdır. Sarkoidoz düşünülen bir hastada doku tanısı için tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir (1).

EN, granülom içermediği için biyopsiye uygun değildir, biyopsi sarkoidoz tanısı konusunda bilgi vermez. Ama EN dışındaki deri lezyonları kolaylıkla örneklenebilecek tutulum şekilleridir (2). İlk yapılacak işlem fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi alınmasıdır. Transbronşiyal akciğer biyopsisinin duyarlılığı %60-90 arasında değişmektedir (42,43). FOB sırasında bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal iğne aspirasyonu da alınabilir. BAL'da CD4/CD8 oranı için 3,5-4'ten yüksek olma koşulu arandığında duyarlılık %52-59, özgüllük %94-96 olarak bildirilmektedir (2). Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir. Endobronşiyal ultrasound rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılmasının sarkoidoz tanısında yararlı ve güvenli (hastaların %82-91'inde tanısal bulunmuş) olduğu bildirilmiştir (1).

Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalara solunum fonksiyon testleri (spirometri, difüzyon testi), tam kan, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya, 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, PPD yaptırılmalı, tüm hastalara rutin göz konsültasyonu istenmelidir. Göz muayenesi dışındaki konsültasyonlar ve ileri incelemeler, hastanın öyküsü, fizik incelemesi veya basit tetkikleri ile diğer sistemlere ait tutulum düşündürdüğünde gündeme gelmelidir (1).

Sarkoidozda gallium 67 sintigrafisi, tanıda ve hastalık aktivitesini belirlemede yardımcı bir inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğunda BAL'daki lenfosit sayısı ile gallium 67 sintigrafisi arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem aynı zamanda özellikle evre 0 ve 1 hastalarda hastalığın yaygınlığını saptamak için de kullanılabilir (35). Lambda ve panda bulgusu

tanı için değerlidir (1). Günümüzde sadece ekstra torasik tutulum ile gelen hastalar gibi, tanı güçlüğü çekilen hastalarda kullanılmaktadır (35).

Sarkoid granülomu anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) üretir ve sarkoidozlu hastaların %60'ında ACE seviyesi yüksektir. Fakat, ACE düzeyinin tanı ve takipteki yeri tartışmalıdır. ACE düzeyi, ACE gen polimorfizminden etkilendiğinden, ACE genotipine göre düzeltilmiş referans değerlerle enzim düzeyi daha iyi yorumlanabilir (44).

Hastaların yaklaşık %85'inde PPD negatiftir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun seyrek ve sık görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur (1).

2.6.1. Solunum fonksiyon testleri (SFT)

Sarkoidoz evre 1 hastaların %20'sinde, parankimal infiltrasyonu olan (evre 2, 3, 4) %40-80'inde SFT bozukluğu meydana gelir. Sarkoidoz interstisyel bir hastalıktır ve solunum fonksiyonlarında genellikle ciddi parankimal tutulumu olan (evre 3-4) hastalarda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğuna neden olur (azalmış akciğer volümleri: total akciğer kapasitesi, vital kapasite) (37). Ancak hastaların bir kısmında obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilir. Bazen obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu tek başına görülebilir (45). Sarkoidozlu hastaların %30-50'sinde FEV1 ve ekspiratuvar akım hızlarında azalma meydana gelir. Evre 1 sarkoidozlu hastalarda bile havayolu obstrüksiyonu olabilir. Havayolu hastalığı, sarkoidozlu hastalarda sıklığı artmış olduğu gösterilen artmış bronşiyal hiperreaktivite şeklinde görülebilir. Bronş hiperreaktivitesi görülme sıklığı ile ilgili değişik oranlar bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda bronşiyal hiperreaktivite %58 olarak bulunmuştur (46). Sarkoidozlu hastaların %15-50'sinde difüzyon kapasitesinde azalma olur (45). Solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel çalışmalarda difüzyon kapasitesi ile radyolojik evre arasındaki ilişkinin değişken olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemli izlem çalışmalarında ise parankim lezyonlarının ağırlığı ile solunum fonksiyonlarındaki bozulmalar arasında korelasyonun varlığı gösterilmiştir. Asemptomatik hastalarda bile egzersizde DLCO'da azalma saptanabilir (35).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sarkoidozlu hastalarda atipik akciğer grafisi bulguları veya atipik kliniği olan, sarkoidozdan şüphelenilen fakat normal akciğer grafisine sahip hastalarda BT özellikle yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) tanıda yardımcıdır. Bronşektazi, aspergilloma, balpeteği olan akciğer fibrozisi, eklenmiş enfeksiyon ve malignite gibi sarkoidozun spesifik komplikasyonlarını göstermede BT endikasyonu vardır (47). YRBT'nin, parankimal, mediastinal ve hiler yapıları göstermede, akciğer parakimini detaylı incelemede ve fibrozisi inflamasyondan ayırmada yeri vardır (48). BT'de genellikle bronkovasküler ve subplevral dağılım gösteren nodüller, interlobüler septumda kalınlaşma, yapısal bozulma ve konglomere kitleler izlenir (1).

2.6.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

6 DYT, American Thoracic Society (ATS) uzlaşısı raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan ve KOAH, İPF, pulmoner hipertansiyon gibi akciğer hastalıkları olan hastaların fonksiyonel kapasitelerini yansıtan bir egzersiz testidir. Düşük maliyetli, kolay uygulanabilen, basit ve az cihaz gerektiren bir işlemdir. Fakat ırk, yaş, cinsiyet, boy, kilo, hasta motivasyonu, yapıldığı yerin özellikleri gibi faktörlerden etkilenir. 6 DYT, çeşitli interstisyel akciğer hastalıklarında uygulansa da; sarkoidozda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (49). Sarkoidozda 6 DYT solunum fonksiyonları, kardiyak fonksiyon, kas gücü ve eklem tutulumu gibi birçok faktörden etkilenir (50). Solunum sistemi ilgili olarak akciğer etkilenmesinin yanı sıra solunum kaslarının tutulması da 6 DYT sonucunu etkiler. Kabitz ve ark. yaptığı çalışmada, sarkoidozlu hastalarda PI max (peak inspiratory muscle pressure) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve PI max ile 6 DYT ve FVC arasında önemli korelasyon olduğu görülmüştür (51).

Göğüs kafesi dışı iskelet kas gücü de egzersiz performansını etkilemektedir. Yapılan başka bir çalışmada, halsizlik şikayeti olan sarkoidozlu hastalarda normal değerlerin altında iskelet kas gücü bulunmuş ve bu hastalarda kısa altı dakika yürüme mesafesi (6 DYM) tespit edilmiştir (52). Sarkoidozlu ve sarkoidozla beraber pulmoner

hipertansiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, ek olarak pulmoner hipertansiyonu olan hastaların altı dakika yürüme mesafeleri daha düşük olarak saptanmıştır (49). 142 sarkoidozlu hastada yapılan bir çalışmada, ortalama 6 DYM 396m bulunmuş; olguların %51'inin 400m altında, %22'sinin 300m altında yürüdüğü görülmüştür. Yapılan analizlerde, zorlu vital kapasite ile 6 DYM arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır, Yorgunluk Değerlendirme Skoru (FAS- Fatigue Assessment Score) ile belirlenen yorgunluk hissi de önemli olarak bulunmuştur. Fakat daha önemli belirleyici Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) solunum anketi olduğu görülmüştür. 6 DYM'ni önceden tahmin edebilmek için çoklu regresyon modelinin geliştirildiği bir analizde, anlamlı bağımsız risk faktörlerin yalnızca SGRQ, FVC ve en düşük oksijen saturasyonu olduğu belirlenmiştir (49,50).

2.7. SARKOİDOZDA KARDİYAK TUTULUM VE PULMONER HİPERTANSİYON

İlk kardiyak sarkoidoz olgusu, 1929 yılında Bernstein tarafından perikard tutulumu ile giden sarkoid granulomu tanısı ile bildirilmiştir (53). Klinik olarak kalp tutulumu %2-7 civarındadır, ancak otopsi serilerinde %25'e varan daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Japonlarda daha sık olarak görülür. Kardiyak tutulum nadir ama yaşamı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. İzole kalp tutulumu az sayıda olgu serisi olarak bildirilmiştir; fakat oldukça nadirdir ve sistemik sarkoidozun ilk göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, iletim bozukluğu olan üç izole kardiyak sarkoidoz olgusu tanımlanmıştır; ancak bu olguların ikisinde birkaç yıl sonra klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmış sistemik sarkoidoz gelişmiştir (54).

Klinik tablo, granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkilidir. En sık tutulum yeri sol ventrikül serbest duvarı, ikinci sıklıkta ise interventriküler septumdur. Klinikte birinci dereceden tam bloğa kadar değişen iletim bozuklukları en sık görülen bulgudur. Bir çalışmada tam blok %23-30 hastada görülmüş, bunların %68'inde senkop atakları gelişmiştir (55).

Kardiyak sarkoidozda ikinci sıklıkta karşılaşılan bulgu ventriküler taşikardilerdir. Atrial aritmiler, perikardit, kapak disfonksiyonu (en sık olarak papillar kasların

tutuluma bağı mitral valv regurjitasyonu görülür) ve kalp yetmezliği görülebilir. Kalp yetmezliği, ani ölümden sonra kardiyak sarkoidozla ilişkili mortalite nedenleri arasında ikinci sıradadır. Sarkoid granümlerin infiltrasyonu ile diastolik disfonksiyon veya sistolik kasılmada azalma veya her ikisi beraber oluşabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş olgularda, sağ ventrikül hipertrofisi ve sonunda sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Kardiyak sarkoidozda kesin bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Kardiyak tutulum Japonya’da daha sık görüldüğü için Japon Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen kriterler vardır (Tablo 1). Biyopside non kazifiye granümları göstermek önemlidir, fakat endomikardiyal biyopsinin tanı değeri düşüktür (<%20). Çünkü, yamalı bir tutulum vardır ve en sık biyopsi alınan bölge olan sağ ventrikülde tutulum nadirdir (56). Diğer tanısal testler; elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), Talyum 201 miyokart sintigrafisi, Galyum 67 sintigrafisi, pozitron emisyon tomografi (PET), magnetik rezonans görüntüleme (MR)’dir. EKO invazif olmayan, kolay uygulanabilir, ucuz bir tekniktir. Transtorasik EKO ile septal kalınlaşma, sol ventrikülde bölgesel sistolik disfonksiyon, perikart sıvısı, ventrikülde anevrizma, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ve kapak anormallikleri görülebilir. Pulmoner arter basıncı hesaplanabilir.

Tablo 1. Japon Sağlık Bakanlığı Kardiyak Sarkoidoz Tanı Kriterleri

Histolojik tanı:	Endomiyokardiyal biyopsi: non kazeöz granülom
veya	
Klinik tanı:	Histolojik ekstrakardiyak sarkoidoz tanısı olan hastalarda 1. seçenek ile diğerlerinden en az birisi
1.	EKG de komplet sağdal bloğu, sol aks, atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi, sık ventriküler premature sistoller, anormal Q dalgası veya ST-T segment değişiklikleri,
2.	EKO da anormal duvar hareketi, bölgesel duvar incilmesi veya sol ventriküler dilatasyon,
3.	Talyum sintigrafide perfüzyon defekti veya Galyum67 veya Teknesyum99 sintigrafide anormal tutulum,
4.	Kardiyak kateterizasyonda anormal intrakardiyak basınçlar, düşük kardiyak debi, anormal sistolik duvar hareketi veya düşük ejeksiyon fraksiyonu
5.	Miyokard biyopsisinde nonspesifik interstisyel fibrozis veya hücrel infiltrasyon

Pulmoner hipertansiyon; çok çeşitli patolojilerin akciğer damar yatağını etkilemesi ve akciğer damar basıncında yükselmeye yol açmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Pulmoner hipertansiyon, idiopatik olabileceği gibi çok değişik hastalıklara ve maruziyetlere ikincil olabilir.

2009 ERS ve ESC pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi rehberine göre, pulmoner hipertansiyonun tanımı, istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg ve üzerinde olmasıdır. Güncel verilerde, istirahat halinde normal ortalama PAB değeri 14 ± 3 mmHg ve normalin üst sınırının 20 mmHg olduğu gösterilmiştir. Egzersiz sırasında kalp kateterizasyonu ile ölçülen PAB değerinin 30 mmHg üzerinde olması, yayınlanmış verilerde artık tanım olarak kabul edilmemektedir ve sağlıklı kişilerde bile egzersiz sırasında PAB'ın, daha yüksek değerlerle çıkabildiği gösterilmiştir. Günümüzde, egzersiz sırasında sağ kalp kateterizasyonu ile tespit edilen pulmoner hipertansiyon için bir tanım bulunmamaktadır (57).

2.7.1. DANA POINT 2008 WHO Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflama (57)

1.Grup I. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

- İdiyopatik (İPAH)
- Ailesel (FPAH)
 - BMPR2 (Bone morphogenetic protein receptor, type 2)
 - ALK1 (Aktivine receptor like kinaz 1 gene), endoglin (herediter hemorajik telenjektazi ile beraber olan / olmayan)
 - Bilinmeyen
- İlaç ve toksinlerle olan
- Aşağıdaki durumlarla ilişkili olanlar
 - Bağ dokusu hastalığı
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Portal hipertansiyon

- HIV infeksiyonu
- Şistosomiyasis
- Kronik hemolitik anemi
- Yeni doğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN)

1' Pulmoner veno-oklusiv hastalık ve / veya pulmoner kapiller hemanjiomatosıs

2. Grup II. Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

- Sistolik disfonksiyon
- Diastolik disfonksiyon
- Kapak hastalıkları

3. Grup III. Solunum sistemi hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili

- KOAH
- İnterstisyel akciğer hastalıkları
- Kombine restriktif ve obstriktif patern olan diğer pulmoner hastalıklar
- Uyku bozukluğu ile giden hastalıklar
- Alveolar hipoventilasyon hastalıkları
- Yüksek irtifada uzun süreli yaşam
- Gelişimsel bozukluklar

4.Grup IV. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

5.Etyolojisi bilinmeyen/ birden fazla mekanizmayla ilişkisi olan

- Hematolojik bozukluklar (myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)
- Sistemik bozukluklar (*Sarkoidoz*, pulmoner Langerhans hücreli histiositosis, lenfanjioleyomiyomatozis, nörofibromatozis, vaskülit)
- Metabolik bozukluklar (glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları..)
- Diğerleri (tümoral tıkanıklıklar, fibrozan mediastinit, dializ programındaki kronik böbrek yetmezliği)

Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması yıllar içinde değişiklik göstermiştir ama sarkoidoz gerek Venedik 2003 gerekse Dana Point 2008 sınıflamalarında 5. grupta “diğer nedenler” arasında yer almıştır. Pulmoner hipertansiyon tanısı hemodinamik olarak konulsa da, EKO ile tahmini PAB’ı hesaplamak mümkündür. Bernoulli denkleminde $(4 \times (\text{triküspit yetmezlik hızı})^2)$ göre triküspit yetmezlik basınç gradienti hesaplanır ve vena cava inferior çapına göre tahmini olarak sağ atrium basıncı (5-10mmHg) eklenerek sPAB tahmini değeri bulunur. Triküspit yetmezliği akım hızı ve basınç gradienti arasında güçlü korelasyon olsa da, kişisel farklılıklar olabilir. Ciddi trikuspit yetmezliği olan hastalarda, bu denklem kullanılarak tahmin edilen sPAB eksik hesaplanabilir. Ayrıca, 10 mmHg’nın üzerinde fazla hesaplamalar da sıktır. Bu nedenle EKO ile PAB ölçümünde kesin bir değer verilmemektedir. 2009 ERS ve ESC kılavuzunda, EKO ile PH tanı olasılığı için bazı kriterler verilmiştir (57).

Tablo 2. EKO ile triküspit yetmezlik akım hızına (5mm Hg normal sağ atrium basıncı olduğu kabul edilerek) dayanarak hesaplanan tahmini sPAB değeri ve ek EKO bulgularına göre PH bulunma olasılığı için kriterler:

<u>PH olasılığı düşük</u>	<u>PH olasılıklı</u>	<u>PH yüksek olasılıklı</u>
TY akım $\leq 2,8$ m/s	TY akım $\leq 2,8$ m/s	TY akım >3.4 m/s
sPAB ≤ 36 mmHg	sPAB ≤ 36 mmHg	sPAB >50 mmHg
PH düşündürecek ek EKO bulgusu yok	PH düşündürecek ek EKO bulgusu VAR VEYA TY akım: 2.9-3.4 m/s sPAB:37-50mmHg PH düşündürecek ek EKO bulgusu yok/var	PH düşündürecek ek EKO bulgusu yok/var

Sarkoidozlu hastalarla yapılan çalışmalarda, olguların %6-23’ünde istirahatatta, %43’ünde egzersizde pulmoner arter basıncı yüksek bulunmuştur (58). Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam aydınlanmamıştır. Akciğer

parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında kısıtlanmaya yol açabilir. Ayrıca damarların kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlarla tutulabildiği de görülmüştür. Lenfadenopatiler yüzünden pulmoner damarlara dıştan bası da olabilir. Yapılan bir çalışmada, pulmoner hipertansiyonu olan 22 sarkoidoz hastasının %32'sinde, parankimal fibrozis olmadan pulmoner hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Sarkoidozda akciğerlerle ilgili bu mekanizmalar dışında miyokardiyal sarkoidoza bağlı sistolik veya diastolik disfonksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon da pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Pulmoner hipertansiyonun nedenlerinden biri olan obstrüktif uyku apnesi de sarkoidozlu hastalarda sık görüldüğünden pulmoner arter basıncı artışında katkısı olduğu düşünülmüştür (59-62).

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon hastalarında progresif dispne, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı ve pretibial ödem, senkop gibi sağ kalp yetmezliği bulguları bulunabilir. Pulmoner hipertansiyon, akciğer grafisinde belirgin fibrotik değişiklikler olmadan da meydana gelebilirse de hastaların çoğunluğunun akciğer grafisinde radyolojik evre 3-4 ile uyumlu değişiklikler saptanır. Sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastaların %9-10'unda akciğer grafisinin normal olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. BT pulmoner hipertansiyona katkıda bulunan mekanizmaları tahminde yardımcı olur. Örneğin, sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonu olan 14 olgudan, 3'ünün BT'sinde pulmoner fibroze ek olarak pulmoner arterlerin dıştan basısı görülmüştür (59). Yapılan bir çalışmada, ortalama pulmoner arter basıncı 40mmHg'dan yüksek olan sarkoidozlu hastaların %93.4'ünün oksijen desteğine ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (63). Evre 0-3 sarkoidoza bağlı PH olan olgularda, hafif restriktif defekt ile DLCO'da belirgin azalma görülür. Pulmoner fibrozis olan hastalarda, FVC, FEV1, DLCO ve PaO₂'de düşüklük izlenir. Bu anormal bulgular, PH olan sarkoidozlu hastalarda olmayanlara göre daha belirgin görülür.

6 DYT, PH ve interstisyel akciğer hastalıkları olan olguların izleminde önemli bir testtir. Yapılan 142 olguluk bir çalışmada, 14 sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonu olan olguda, sadece sarkoidoz olan olgulara göre 6 dakika yürüme mesafesi daha düşük bulunmuştur (ortalama 280m). Düşük oksijen saturasyonu 6

dakika yürüme mesafesi ile ilişkili bulunsa da pulmoner hipertansiyonun bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (50).

Sağ kalp kateterizasyonu tanıda altın standarttır. PH derecesini ve sol kalp disfonksiyonunu gösterir. Diğer tanı yöntemlerinden biri sıklıkla kullanılan ve kolay uygulanabilen EKO'dur. Sarkoidoz ilişkili PH olgularında, kardiyak kökenli dispne nedenlerini göstermede yardımcıdır. Triküspit regurjitasyonu olmadan, EKO' da sağ ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, interventriküler septumda düzleşme gibi bulguların varlığında sarkoidoz ilişkili PH'dan kuşkulandırılmalıdır. Fakat bu bulguların olmayışı tanıyı dışlatmaz (64).

Sarkoidozda, pulmoner hipertansiyon nadir görülen fakat önemli komplikasyonlarından biridir. Akciğer transplantasyonu bekleyen sarkoidozlu hastalarda mortaliteyi etkileyen en önemli faktörün pulmoner hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle olguların bu açıdan dikkatli değerlendirilmeleri gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Çalışma, Aralık 2007- Haziran 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Sarkoidoz Ünitesinde izlenen olgular ile yürütüldü. Bu süre içinde yeni tanı alan veya takipte olup kontrole gelen hastalardan çalışmayı kabul edenlerle çalışıldı. Altı dakika yürüme testi yapılması için Amerikan Toraks Derneği tarafından belirlenen mutlak ve göreceli kontrendikasyonu olan hastalar (son 1 ayda kararsız anjina, miyokard enfarktüsü öyküsü, istirahat halinde nabız 120/dk fazla, sistolik kan basıncının 180mmHg, diastoliğin 100mmHg'dan daha fazla olanlar) veya yürüme testini yapamayacak fiziksel engeli olanlar ile pulmoner arter basıncını etkileyecek sarkoidoz dışı ek hastalığı olan (örneğin mitral darlığı, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, hipertansiyon, sarkoidoza eşlik eden skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları vb...) olgular çalışmadan çıkarıldı. Dışlanma kriterlerini taşıyan olgular çıkarıldıktan sonra çalışmayı kabul eden 50 olgu ile çalışıldı.

3.2. YÖNTEM

Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay alındı. Tüm hastaların yaşı, hastalık süreleri, aktif şikayetleri, tutulan sistemleri, kardiyak tutulum veya ek kardiyak hastalık varlığı, arteriyel kan gazı (AKG) değerleri; PAAG ile radyolojik evresi; bilgisayarlı tomografi bulguları (BT); solunum fonksiyon (SFT) ve tek soluk yöntemi ile karbonmonoksit difüzyon testi sonuçları; ekokardiyografi (EKO) ile pulmoner arter basıncı (PAB) değeri; 6 dakika yürüme mesafesi; 6 DYT öncesi ve sonrası BORG dispne skalasına göre belirlenen nefes darlığı durumu, oksijen saturasyonları kaydedildi.

Hastaların oda havasında, istirahat halinde alınan arteriyel kan örneğinde pH, parsiyel oksijen ve kabondiyoksit basıncı (PaO_2 ve PaCO_2) ve oksijen saturasyonu (SaO_2) COBAS B 121 cihazında değerlendirildi. Tüm hastaların BT bulguları ve pulmoner arter çapında genişleme olup olmadığı kaydedildi. Tüm hastalara 6 DYT yapıldı. Hastalar, 30 m uzunlukta düz yüzeyli bir koridorda tempolu olarak 6 dakika boyunca ATS kılavuzuna uygun olarak yürütüldü. Test öncesi ve sonrası oksijen saturasyonlarına bakıldı; Borg dispne skalasına göre nefes darlığı dereceleri belirlendi. 6 DYT, boy, kilo, yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi pek çok değişkenden etkilenmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda 6 DYT için standart eşik değer bulunmamıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner hipertansiyon, interstisyel pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda 6 DYT kullanımına yönelik birçok çalışma mevcuttur. Fakat sarkoidozdaki çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sarkoidoz çalışmalarında İPF ve PH çalışmalarındaki gibi kötü prognoz ve mortalite göstergesi olan sınır değerler bildirilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da belirli sınır bir değer kullanılmadı; 6 DYM ile pulmoner arter basıncı, BT bulguları, solunum fonksiyon testi parametreleri ve yakınmalarla ilişkisi karşılaştırıldı.

Pulmoner hipertansiyon olasılığı, ekokardiyografi ile değerlendirildi. Tüm hastalar, Kardiyoloji ABD ekokardiyografi laboratuvarlarındaki Vivid7 (Wingmed, Milwaukee, USA) ultrasonografi cihazıyla değerlendirildi. Bernoulli denklemine göre triküspit yetmezlik basınç gradienti hesaplandı. Vena cava inferior çapına göre tahmini olarak sağ atrium basıncı (5-10mmHg) eklenerek sPAB tahmini değeri bulundu. Hastalar pulmoner hipertansiyon olasılığı açısından, 2009 ERS ve ESC pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi rehberindeki EKO kriterlerine göre sınıflandırıldı (Tablo 2). Bulunan değerler 6 DYM yanı sıra, BT bulguları, radyolojik evre, SFT parametreleri ve yakınmalarla karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar, ekokardiyografik olarak kardiyak tutulum açısından da değerlendirildi. 50 olgudan dördünde kuşkulu yakınmalar nedeniyle kardiyak sarkoidoz araştırmaya yönelik olarak yapılan holter ve kardiyak MR gibi ileri inceleme tetkikleri ile iki adet evre 4 hastada yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncı ölçümü sonuçları da kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel analizler, SSPS 15,0 kullanılarak yapıldı. Belirlenen değişkenler, PH olasılığı olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldı. Kategorilendirilmiş veriler, X^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Devamlı değişkenler, normal dağılım gösteriyorsa unpaired t-test, göstermiyorsa Mann-Whitney U kullanılarak analiz edildi. İki örnek arasındaki korelasyon ilişkisi Spearman korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,05$ istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 olgunun yaşları, ortalama 45 ± 14 'dü. 42'si (%84) kadın, 8'i (%16) erkekten oluşmaktaydı. Hastaların, yaklaşık yarısında (23 ünde, %46) nefes darlığı şikayeti mevcuttu. Bunların 14'ünde sadece nefes darlığı şikayeti bulunuyordu. 9 (%18) hastada öksürük, 6 (%12) hastada göğüs ve sırt ağrısı, 5 (%10) hastada eklem ağrısı, 2 (%4) hastada çarpıntı, 8 (%16) hastada halsizlik, 13 (%26) hastada başka yakınmalar bulundu.

Tablo 3: Yakınmalar

Yakınma	Olan (n)	%
Nefes darlığı	23	46
Öksürük	9	18
Göğüs/sırt ağrısı	6	12
Eklem ağrısı	5	10
Çarpıntı	2	4
Halsizlik	8	16
Diğer	13	26

n:hasta sayısı

Hastaların evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların yarısının evre 2, 13'nün (%28) evre 1, 6'sının (%12) evre 3 ve 5'nin (%10) evre 4 olduğu görüldü (Tablo 4).

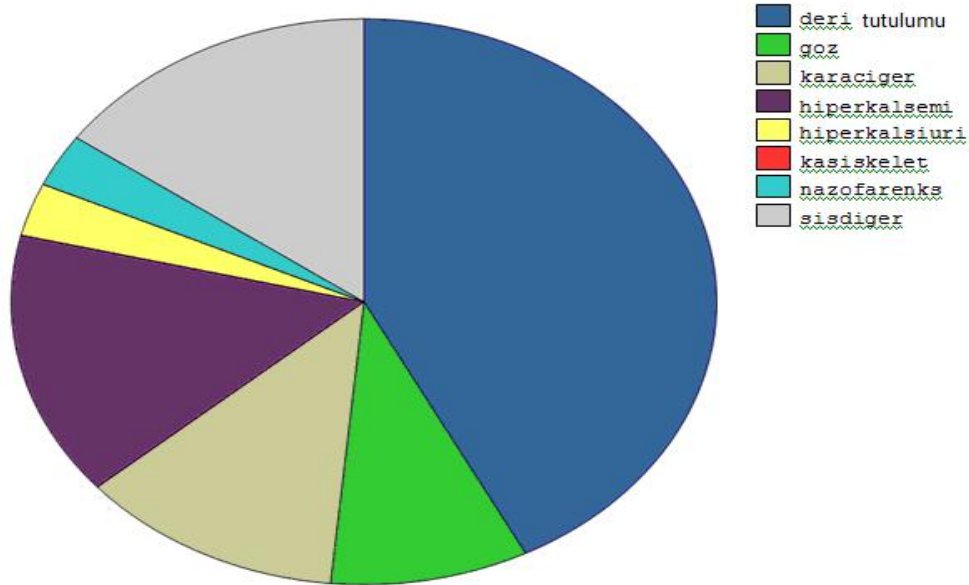
Tablo 4: Evre

Evre	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Evre 0	0	0
Evre1	13	26
Evre 2	26	52
Evre 3	6	12
Evre 4	5	10

Olguların, 27'sinde (%54) akciğer tutulumu ile beraberinde akciğer dışı tutulum vardı. Ekstrapulmoner tutulum içinde 14 kişi (%28) ile en sık görülen deri tutulumuydu. Beş hastada çarpıntı yakınması ve EKG'de ekstrasistoller vardı; bu hastalar 24 saatlik holter monitörizasyon, Galyum67 sintigrafisi ve kardiyak MR ile değerlendirildi, kalp tutulumu düşünülmedi. Diğer ekstrapulmoner tutulumlar tablo 5'de görülmektedir. Olguların hiçbirinde 6 DYT sonucunu etkileyecek kas-iskelet sistemi tutulumu yoktu. Tek başına akciğer tutulumu 23 (%46) olguda mevcuttu.

Tablo 5: Akciğer dışı tutulumlar (akciğer tutulumu ile beraber)

Sistem/ tutulum şekli	Tutulum olan hasta sayısı	Tutulum olanların yüzdesi (%)
Deri	14	28
Göz	3	6
Karaciğer	4	8
Hiperkalsemi	5	10
Hiperkalsiüri	1	2
Nazofarenks	1	2
Kas-iskelet	0	0
Kardiyak	0	0
Diğer	5	10



Grafik 1: Akciğerin yanı sıra akciğer dışı tutumu olan olguların dağılımı

Hastaların genel özellikleri ve fonksiyonel parametreleri tablo 6’da verilmiştir. Buna göre hastaların ortalama hastalık süresi 3 yıldır. Yeni tanı alan hasta sayısı 14 (%28), 1 yıldır izlenen hastaların sayısı 12 (%24), 2 yıldır izlenenlerin sayısı 7 (%14), 2 yıldan uzun süredir izlenen hastaların sayısı 17 (%34) olarak saptandı.

Hastaların; beklenin yüzdesi FEV1, FVC, DLCO, DLCO/VA değerlerinin ortalaması normal sınırlarda bulundu. 21 hastada (%42) DLCO < beklenenin %80’i olduğu görüldü. 18 hastada (%36) ise FEV1 < beklenin %80’i, 14 (%28) hastada FVC < beklenin %80’i, sadece 4 hastada (%8) FEV1/FVC < 70’di. FVC / DLCO ortalama 1,2 olarak bulundu. Bunlardan 5 hastada (%10) 1,6 altında, 44 hastada (%88) üzerindeydi.

6 DYM ortalama 464 m olarak hesaplandı. Hastalardan 10’u (%20) 400m altında, 3’ü (%6) 300m altında yürüdü. Hastaların 6DYT sonrasında Borg dispne skalalarında minimal artış, saturasyonlarında (normal sınırlar içinde olsa da) azalma izlendi. 6 DYT öncesi Borg dispne skalası ortalama 0,5 (en düşük: 0- en yüksek: 4) ve saturasyon ortalama %96 (en düşük: 90- en yüksek: 100) iken; test sonrası Borg ortalama 1,6 (0-7) ve saturasyon ortalama %93 (70-100) olarak bulundu.

Ortalama PaO₂ değerlerinde hafif düşüklük izlendi. Hastaların 15’inde (%30) PaO₂ basıncı normal, 25’i (%50) hafif (80-60mmHg), 4’ü (%8) orta derecede hipoksemikti (60-40mmHg) ve ağır hipoksemik (40mmHg altında) olgumuz yoktu. 6 olgu saturasyonları %90 üzeri olduğu için (en düşük %94) AKG alınmadı.

Hastaların sistolik pulmoner arter basıncı ortalaması 29 mmHg bulundu. Hastalar, sPAB değerlerine göre incelendiğinde 45 hastada PH olasılığı düşük bulundu. 5 hastada PH olası idi; bunların; 3 tanesi PH olasılıklı, 2 tanesi PH yüksek olasılıklı olarak sınıflandırıldı (ERS ESC 2009) ve yüksek olasılıklı olan olgulardan biri sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konmuş bir hastaydı. PH olasılığı düşük olan olgulardan birine de daha önce sağ kalp kateterizasyonu yapılmış ve PAB’ın normal bulunmuş olduğu öğrenildi.

Tablo 6: Genel özellikler ve fonksiyonel parametreler

	N	Minimum	Maksimum	Ort.	Std. Deviasyon
Yaş (yıl)	50	21	73	45	14
Hastalık süresi (yıl)	50	1	14	3	1
FEV1/ FVC	50	42	95	78	8,9
FEV1(beklenin %'si)	50	36	143	89	22,7
FVC (beklenin %'si)	50	38	146	96,3	21,7
MMF (beklenin %'si)	37	14	116	69,4	24
DLCO (beklenin %'si)	49	21	151	86,5	26
DLCO/VA	49	15	124	91	20
FVC/ DLCO	49	0,69	3,76	1,2	0,47
6 DYM (metre)	50	180	720	464	105
6DYT öncesi saturasyon (%)	50	90	100	96	2,3
6DYT sonrası saturasyon (%)	50	70	100	93	6,5
Borg önce	50	0,0	4,0	0,5	0,87
Borg sonra	50	0,0	7,0	1,64	2
EKO ile PAB (mmHg)	50	20	75	29	9,5
pH	44	7,37	7,53	7,42	0,02
PCO₂ (mmHg)	44	26	42	34	3,6
PaO₂ (mmHg)	44	45	91	74	11

Hastaların hepsinin BT bulguları kaydedildi. Sık rastlanan bulgulara göre sınıflandırıldı. 46 hastada (%92) büyümüş lenf nodu, 35'inde (%70) milimetrik nodüller saptandı. İlerlemiş son dönem hastalığı gösteren bulgulardan balpeteği görünümü ise 10 hastada (%20), buzlu cam alanları 9 hastada (%18) görüldü. Pulmoner hipertansiyonu düşündüren bulgulardan pulmoner arter genişliği 5 (%10) hastada normalin üst sınırında veya artmış bulundu. Fakat 9 hastanın pulmoner arter çapı ile ilgili yorum yapılmamıştı (Tablo 7).

Tablo 7: BT bulguların dağılımı

	Bulunanların sayısı	Bulunanların Yüzdesi (%)	Bulunmayanların sayısı	Bulunmayanların Yüzdesi (%)
Büyümüş Lenf nodu	46	92	4	8
mm.lik nodul	35	70	15	30
İnterlobuler septal kalınlaşma	17	34	33	66
Retikulonoduler patern	3	6	47	94
Balpeteği	10	20	40	80
Buzlucam	9	18	41	82
Normalin üst sınırı/ genişlemiş pulm arter çapı	5	10	36	72

Hastalar, EKO sonucuna göre PH olası (PH possible), PH yüksek olasılıklı (PH likely) veya kateter ile PH kanıtlanmış olgular bir grup; EKO sonucuna göre PH olasılığı düşük (PH unlikely) olgular diğer bir grup olacak şekilde iki gruba ayrıldı. PH düşük olasılıklı olgular grup 1, diğerleri grup 2 olarak kabul edildi. Bu iki grup radyolojik evre, yakınma, PaO₂, %FEV1, %FVC, %DLCO, DLCO/VA, FVC/DLCO, 6 DYM, test önce ve sonrası saturasyon ve Borg değerlerine göre karşılaştırıldı.

Buna göre evre 1 13 hastanın hepsi; evre 2 26 hastanın 24'ü (%88); evre 3 6 hastanın hepsi PH olasılığı düşük grupta, evre 4 5 hastanın 3'ü (%60); evre 2 26 hastanın 2'si olası ve yüksek olasılıklı grupta olduğu görüldü.

Tablo 8: PH olasılığına göre sınıflandırmada evre dağılımı

	GRUP 1: PH olasılığı düşük (n:45)	GRUP 2: PH olası- yüksek olasılıklı (n:5)	Toplam
Evre 1	13	0	13
Evre 2	24	2	26
Evre 3	6	0	6
Evre 4	2	3	5

Bağımsız t-test kullanılarak ortalama hastalık süreleri incelendi. PH düşük olasılıklı grupta hastalık süresi $2,5 \pm 3,1$ yılken, yüksek olan grupta $7,6 \pm 6,6$ yıldır. ($p=0,004$)

Tablo 9: PH olasılığına göre sınıflandırmada hastalık süresi (yıl)

Grup	N	Ortalama	SD
1: düşük olasılık	45	2,53	3,159
2:olasılıklı, yüksek olasılıklı	5	7,60	6,656

* $p=0,004$

Yakınma sıklığına göre değerlendirildiğinde, en sık başlıca semptomun her iki grupta da nefes darlığı olduğu görüldü. Diğer semptomların dağılımı tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: PH olasılığına göre sınıflandırmada semptom dağılımı

Yakınma	GRUP 1 Hasta sayısı (n: 45)	GRUP 2 hasta sayısı (n:5)
Nefes darlığı	20	3
Öksürük	8	1
Göğüs/sırt ağrısı	6	0
Eklem ağrısı	5	0
Çarpıntı	2	0
Halsizlik	8	0
Diğer şikayetler	11	2

Gruplar akciğer tutulumuna göre karşılaştırıldığında grup 1’de 24 hastada (%53) akciğer dışı tutulum bulunurken 21 hastada (%46) bulunmadı. İkinci grupta ise 5 hastanın 3’ünde akciğer dışı tutulum (%60) varken, sadece akciğer tutulumu 2 hastada (%40) mevcuttu.

Bu iki grupta, yaş, %FEV1, %FVC, FVC/DLCO, %MMF, %DLCO, %DLCO/VA, FVC/ DLCO, 6 DYM, 6 DYT öncesi ve sonrası saturasyon ve Borg, pH, PaO₂, pCO₂ değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. %FEV1, %FVC,

%MMF, 6 DYT önce ve sonra saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca saturasyon ve Borg indekslerinin 6 DYT öncesi ve sonrası arasındaki farklar iki grup arasında karşılaştırıldı ve saturasyon farkının anlamlı olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: PH olasılığına göre oluşturulan grupların verilerin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		P
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (max, min)	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (max, min)	
Yaş (yıl)	44 $\pm$ 14	45 (73-21)	54 $\pm$ 7	52 (67-49)	0,11
FEV1 (beklenin %'si)	92,5 $\pm$ 20	95 (143-40)	57 $\pm$ 23	51(93-36)	0,005
FVC (beklenin %'si)	98 $\pm$ 22	101 (146-38)	77 $\pm$ 12	75(98-65)	0,018
MMF (beklenin %'si)	72 $\pm$ 21,3	70 (116- 41)	37,6	70 (72-14)	0,013
DLCO (beklenin %'si)	88 $\pm$ 26	83 (151-21)	71 $\pm$ 23	81(97-43)	0,23
DLCO/VA	91 $\pm$ 20	91 (124-15)	92 $\pm$ 26	92(118-50)	0,69
FVC/ DLCO	1,2 $\pm$ 0,48	1,34(3,76-0,69)	1,1 $\pm$ 0,38	1,2 (1,67-0,75)	0,81
6DYM(metre)	471 $\pm$ 105	463 (720-180)	408 $\pm$ 92	432(512-288)	0,26
6DYT Öncesi sat. (%)	96 $\pm$ 2	97 (100-90)	93 $\pm$ 2,7	93(98-91)	0,02
6DYT sonrası sat. (%)	94 $\pm$ 5	96 (100-71)	83 $\pm$ 10	82(97-70)	0,01
Borg önce	0,5 $\pm$ 0,8	0 (4-0)	0,4 $\pm$ 0,9	0(2-0)	0,52
Borg sonra	1,45 $\pm$ 1,7	1 (0-7)	3,3 $\pm$ 3	4(0-7)	0,17
Saturasyon farkı(%)	-2 $\pm$ 4,2	1(-24 - -1)	-10 $\pm$ 8	-12(-22 - -1)	0,007
Borg farkı	0,9 $\pm$ 1,2	0 (0-4)	3 $\pm$ 3	3(0-7)	0,059
Ph	7,42 $\pm$ 14	7,43(7,53 -7,37)	7,40 $\pm$ 0	7,40(7,44-7,38)	0,14
PaCO ₂ (mmHg)	34 $\pm$ 3,3	35 (41-26)	37 $\pm$ 5	39(42-28)	0,10
PaO ₂ (mmHg)	75 $\pm$ 9	78 (89-55)	67 $\pm$ 16	68(91-45)	0,09

Tablo 12: PH göre BT bulgularının dağılımı

BT BULGULARI	Grup1		Grup2		P
	PH olasılığı düşük		PH olasılıklı / yüksek olasılıklı		
	Bulunanları sayısı	Bulunmayanların sayısı	Bulunanların sayısı	Bulunmayanların sayısı	
Büyümüş Lenf nodu	42	3	4	1	0,29
mm.lik nodul	32	13	3	2	0,60
İnterlobuler septal kalınlaşma	14	31	3	2	0,19
Retikulonoduler patern	3	42	0	5	0,55
Balpeteği	7	38	3	2	0,018
Buzlucam	9	36	0	5	0,26
Normalin üst sınırı/genişlemiş pulm arter çapı	2	35	3	1	0,000

PH gruplarının BT bulguları Pearson Chi-Square testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki grupta da en sık görülen BT bulgusunun genişlemiş lenf nodu olduğu görüldü. İkinci sıklıkta görülen bulgu ise, ilk grupta (32 hastada) %71 oranında görülen milimetrik nodüller, ikinci grupta ise (3 hastada) %60 görüldü, ek olarak bu grupta aynı oranda interlobüler septal kalınlaşma ve balpeteği bulgusu da görüldü. İki grup arasında anlamlı fark bal peteği ve normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı bulgusunda tespit edildi. Fakat, biri grup 2’de diğerleri grup1’de olmak üzere toplam 9 hastada pulmoner arter çapı hakkında verilere ulaşamamıştır.

Olgular, FVC/DLCO’ ya göre de 2 gruba ayrıldı. Bu oran sklerodermalı olgularda pulmoner hipertansiyon geliştiğinde, interstisyel akciğer hastalığına ikincil pulmoner hipertansiyon ve izole pulmoner hipertansiyonu ayırmada yardımcıdır. Yapılan çalışmalara göre, bu oran 1,4-1,6 altında ise interstisyel hastalık olasılığı fazla iken; 1,8 üzerinde bulunduğunda izole pulmoner hipertansiyon varlığı olasılığının arttığı gösterilmiştir (65). Bu nedenle, FVC/DLCO 1,6’dan büyük ve küçük olmak üzere gruplandırıldı. İki grup yaş, hastalık süresi EKO ile PAB ölçümü, pH, PaO₂, PaCO₂,

SFT parametreleri, 6 DYM önce ve sonra Borg ve saturasyon değerleri Mann-Witney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hastalık süresi, pH, DLCO, DLCO/VA ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca, PH olası ve düşük olasılıklı gruplarla karşılaştırıldığında FVC/DLCO oranı açısından da fark görülmedi.

EKO ile PAB, yaş, hastalık süresi, hastalık evresi, %FEV1, %FVC, %DLCO, %DLCO/VA, 6 DYM, 6 DYT öncesi ve sonrası saturasyon ve Borg skalası, PaO₂ nonparametrik Spearman korelasyon analizleri kullanılarak karşılaştırıldı.

PAB ile yaş (p=0,022) arasında pozitif, %FEV1 (p=0,034- grafik 2), 6 DYT öncesi saturasyon (p=0,04), sonrası saturasyon (p=0,04), %MMF ile (p=0,007) ile negatif korelasyon bulundu. %FVC (p=0,051) ile sınırda negatif korelasyon görüldü. PAB ile 6 DYM, %DLCO, %DLCO/VA, FVC/DLCO arasında korelasyon bulunmadı.

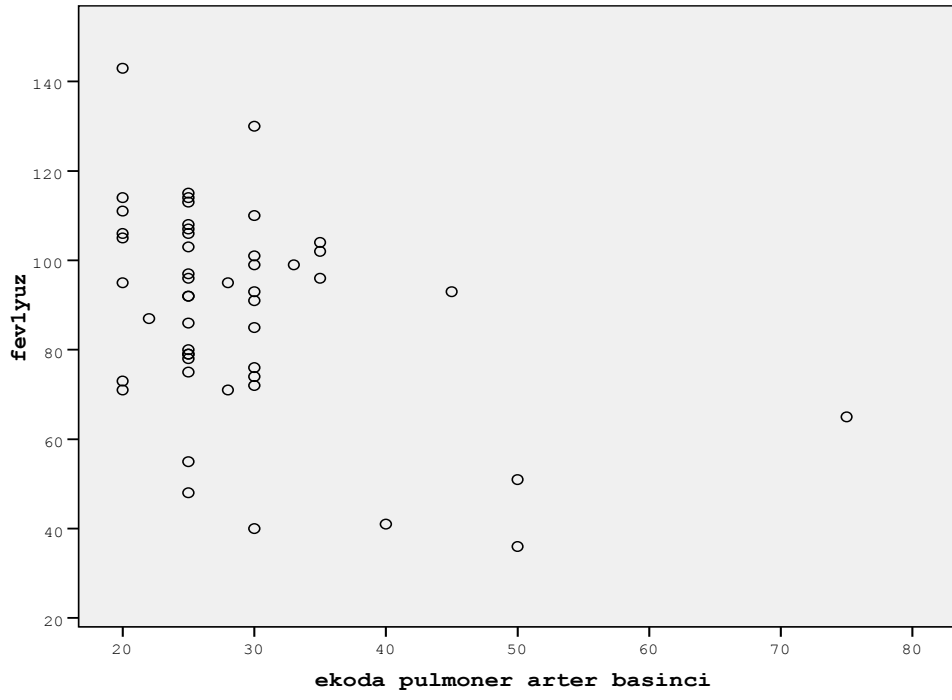
Yaş, hastalık evresi (p=0,012) ve hastalık süresi (p=0,008) ile pozitif, 6 DYM ile güçlü (grafik 3, p=0,000), 6 DYT öncesi saturasyonla (p=0,035) sonrası saturasyonla (p=0,041) negatif korele görüldü. Yaş ile solunum fonksiyon parametreleri ve PaO₂ arasında korelasyon bulunmadı. Hastalık evresi değerlendirildiğinde; hastalık süresi (grafik 4, p=0,000) ile pozitif, %FEV1 (p=0,005), %FVC (p=0,008), %DLCO (grafik 5, p=0,000), DLCO/VA (p=0,011), 6 DYM (p=0,012), 6 DYT öncesi saturasyon (p=0,005) ve sonrası saturasyon (p=0,001) ile negatif korelasyon mevcuttu.

%FEV1 ile; PaO₂ (p= 0,005), 6 DYM (grafik 6, p=0,033), 6 DYT öncesi saturasyon (p=0,000), sonrası saturasyon (p=0,000) ile pozitif; hastalık süresi (p=0,030) ile negatif korelasyon bulundu. %FVC ile diğer parametreler karşılaştırıldığında, %DLCO (p.0,000), DLCO/VA (p=0,039), PaO₂ (p=0,006) , 6 DYM (p=0,029), 6 DYT öncesi saturasyon (p=0,001), sonrası saturasyon (p=0,000) ile pozitif, 6 DYT öncesi Borg (p=0,034) ve hastalık süresi ile (p=0,032) arasında negatif korelasyon görüldü. %DLCO, DLCO/VA ile (p=0,000), 6 DYM (grafik 7, p=0,012), 6 DYT sonrası saturasyon (p=0,010), öncesi Borg (p=0,049) ile pozitif, hastalık süresi ile (p=0,000) önemli negatif korelasyon bulundu. DLCO/VA oranının hastalık süresi ile negatif korele olduğu görüldü.

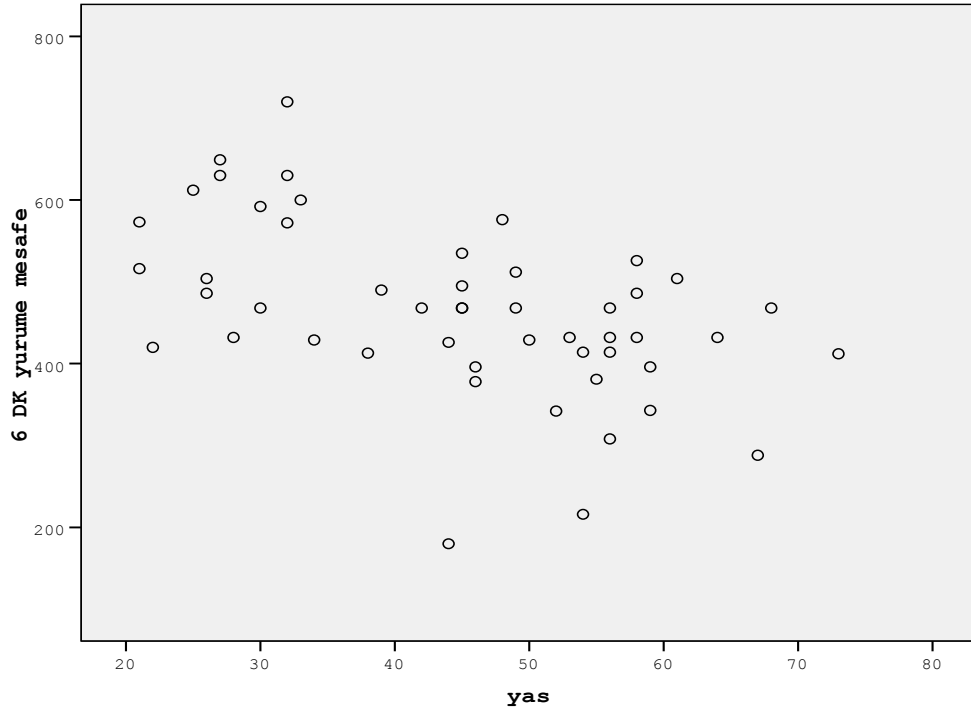
6 DYM, PaO₂ ve test sonrası saturasyon ile pozitif korelasyon görüldü. 6 DYM ile FVC/DLCO oranı arasında korelasyon bulunmadı. PaO₂ ile 6 DYT öncesi ve önemli olarak test sonrası saturasyon arasında pozitif korelasyon mevcuttu. PH olasılıklı grupta 6 DYT öncesi ve sonrası saturasyon arasındaki fark en fazla %22 en az %1 ve ortalaması %10 olarak bulundu. Hastalık süresinin, 6 DYT sonrası Borg ile pozitif korele, test öncesi ve sonrası saturasyon ile negatif korele olduğu görüldü. 6 DYT öncesi ve sonrası Borg arasında önemli pozitif korelasyon bulundu. 6 DYT sonrası Borg ile test öncesi ve özellikle sonrasındaki saturasyonda negatif korelasyon görüldü. Bu iki saturasyon arasında da önemli pozitif korelasyon mevcuttu.

BT bulguları ile PAB ve 6 DYM korelasyon analizi yapıldı. 6 DYM ile pulmoner arter çapı arasında korelasyon görülmedi. PAB ile bal peteği (p=0,024) ve pulmoner arter çapı (p=0,001) arasında pozitif korelasyon bulundu. BT bulguları ile korelasyon analizleri yapıldığında, hastalık süresi ile en kuvvetli korelasyon balpeteği görünümü (p=0,000), ikici olarak normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı olduğu görüldü (p=0,001). Hastalık evresine göre değerlendirildiğinde en kuvvetli pozitif korelasyon normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı (p=0,001) ve balpeteği görünümü ile bulundu (p=0,001).

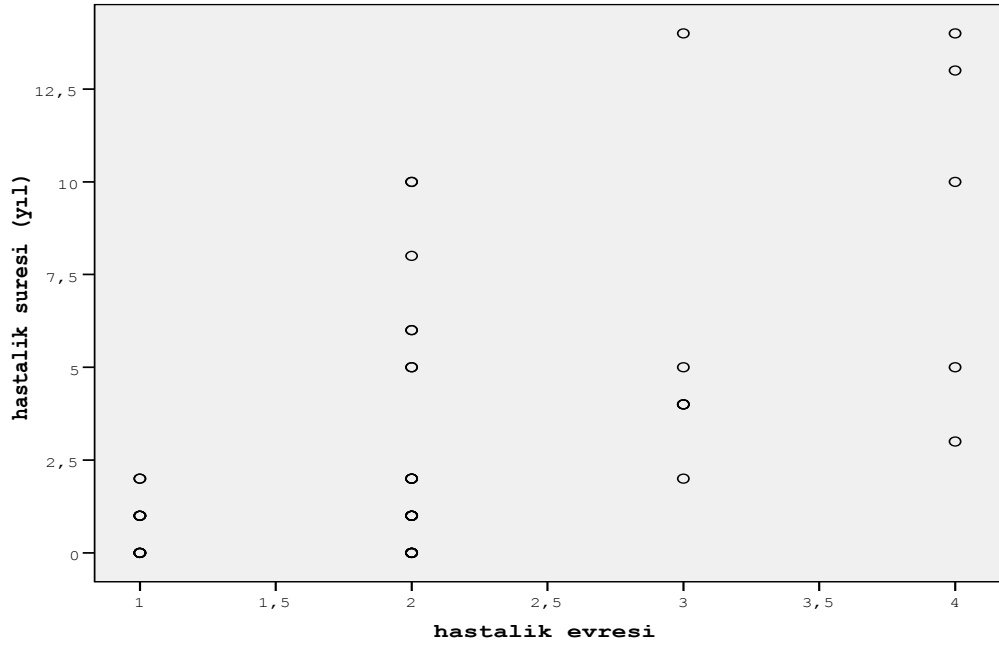
SFT parametreleri ile BT bulguları arasında korelasyon analizleri yapıldı. %FEV1 ve FVC değerleri ile sadece normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı arasında negatif korelasyon bulundu. (sıra ile p=0,001 ve 0,008). Küçük hava yollarını gösteren %MMF, buzlu cam görünümü (p=0,016), balpeteği görünümü (p=0,010), normal veya artmış pulmoner arter çapı (p=0,011) ile korele bulundu. %DLCO ise, normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı (p=0,010) ve balpeteği görünüm ile (p=0,003) korele olduğu görüldü. BT bulguları ile PaO₂ aralarında korelasyon bulunmadı.



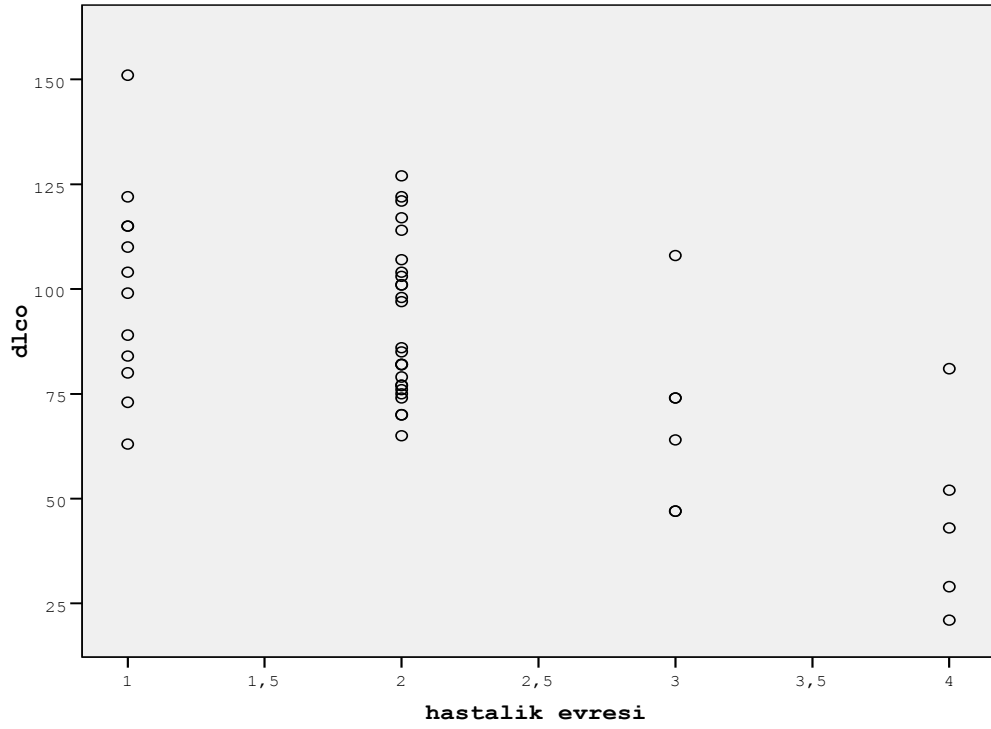
Grafik 2: PAB, %FEV1 ilişkisi ($p=0,034$)



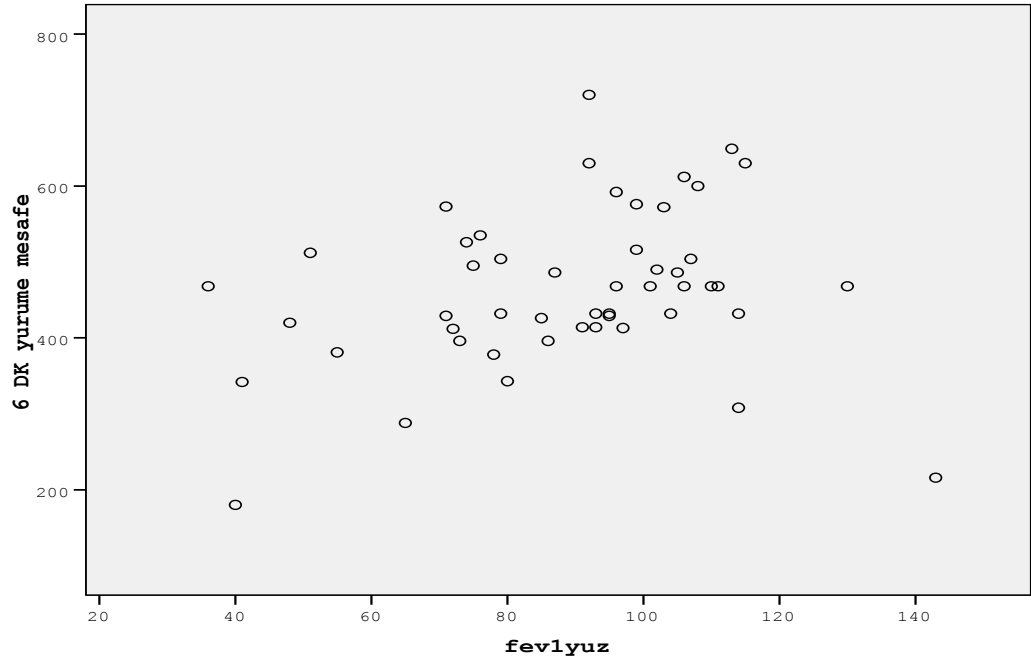
Grafik 3: 6 DYM ,yaş ilişkisi ($p=0,000$)



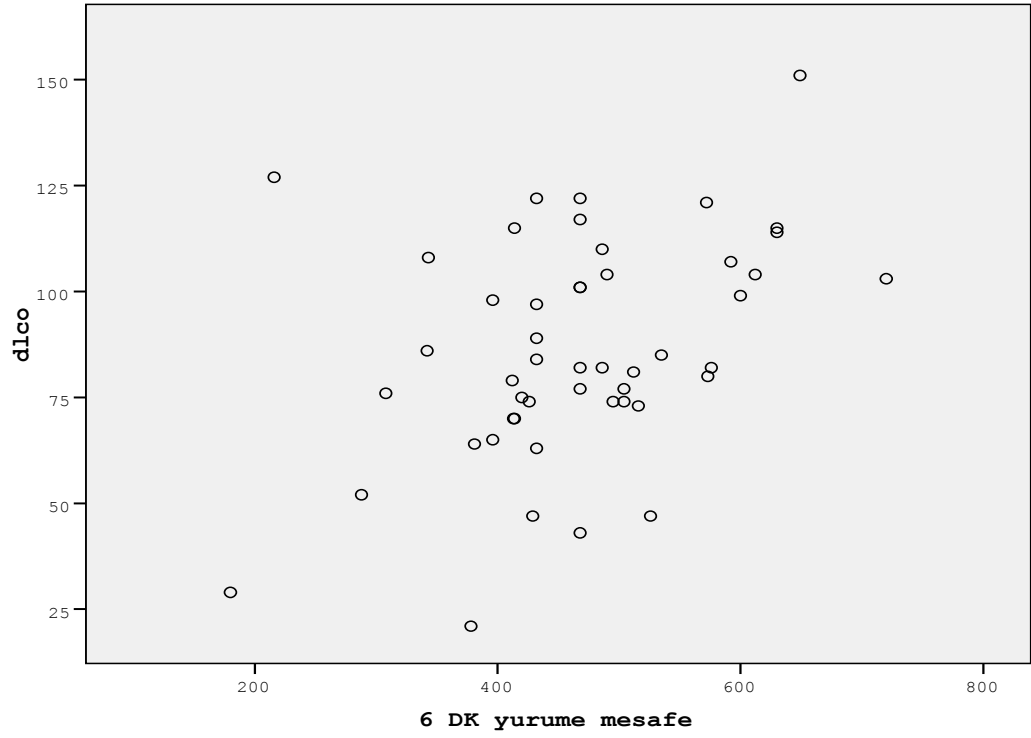
Grafik 4: hastalık evre ve süresi ilişkisi ($p=0,000$)



Grafik 5: %DLCO ve hastalık evresi ilişkisi ($p=0,000$)



Grafik 6: Beklenin %FEV1 ve 6 DYM arasındaki ilişki ($p=0,033$)



Grafik 7: %DLCO ve 6 DYM arasındaki ilişki ($p=0,012$)

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, dünyanın her yerinde görülmektedir. Her yaşı, cinsi ve ırkı etkilemektedir. Yapılan birçok çalışmada kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür. Ülkemizde de kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (2). Bizim çalışmamızda da 50 hastanın 42'si (%84) kadındı. ACCESS çalışmasında olguların 35-45 yaşları arasında olduğu ve 1/3 olgunun 50 yaş üzeri olduğu bildirilmiştir (1). Bizim olgularımızın da ortalama yaşı 45 olarak hesaplandı ve 50 olgunun 20'si (%40) 50 yaş üzerindeydi.

Olgularımızın hepsi akciğer tutulumu olan sarkoidozlu olgulardı ve ACCESS çalışmasında da olduğu gibi en sık görülen yakınma nefes darlığıydı. Sık görülen semptomlardan olan öksürük ve halsizlik hastalarımızın sırasıyla %18, %16'sında izlendi. Bu yakınmaları göğüs, sırt ve eklem ağrıları takip ediyordu. Olgularımızın sadece 2'sinde (%4) çarpıntı yakınması vardı Diğer yakınmalar arasında cilt lezyonları, karın ağrısı, ses kısıklığı bulunuyordu. Çalışmaya alınan olgular arasında hiç yakınması olmayan hastamız yoktu.

Çalışmamıza alınan olguların akciğer grafilerine göre radyolojik evrelendirme yapıldı. Evre 0 olan olgumuz yoktu. Olgularımızın %26'sı evre 1, %52'si evre 2, %12'si evre 3, %20'si evre 4 olarak değerlendirildi. Olgularımızın çoğunluğunun evre 2 grubunda olduğu görüldü.

Çalışmamızda olguların yarısından biraz fazlasında (%54) akciğer tutulumuna eşlik eden ekstrapulmoner tutulum saptandı. Olgularımızın %28'inde deri tutulumu bulundu. İkinci sıklıkta (%10) hiperkalsemi görüldü. Göz tutulumu olgularımızın %6'sında saptandı. Diğer tutulumlar 5 hastada görüldü. Bunlardan sadece birinde nörosarkoidoz (%2), birinde lakrimal bez tutulumu (%2) ve diğer 3 hastada dalak tutulumu vardı. Nadir tutulumlardan olan kalp ve kas iskelet sistemi tutulumu hiçbir olgumuzda saptanmadı.

Olgularımızın ortalama hastalık süreleri 3 yıldır. Olguların 26'sında (%52) semptom süresi 2 yıldan kısaydı. Geri kalan 24 (%48) olgunun semptom süresi 2 yıldan uzundu. Çalışmamız kapsamında olguların spontan remisyon sıklığı, tedavi başlananların tedavi yanıtı değerlendirilmedi.

Sarkoidoz interstisyel bir hastalıktır ve belirgin parankimal tutulumu olan olguların, solunum fonksiyonlarında genellikle restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu gelişir (37). Ancak hastaların bir kısmında obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilir. Nadiren obstrüktif patoloji tek başına görülür (45). Sarkoidozlu hastaların %30-50'sinde FEV1 ve ekspiratuvar akım hızlarında azalma meydana gelir (46). Çalışmamıza alınan olguların, beklenenin yüzdesi olarak FEV1, FVC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinin ortalaması normal sınırlarda bulundu. Fakat, 18 (%36) hastada FEV1 değeri beklenenin %80'inin altında bulundu. Dört olguda FEV1/FVC oranı %70'in altında görüldü ve bu hastaların hepsinde mikst tipte solunum fonksiyon bozukluğu izlendi.

Sarkoidozlu hastaların %15-50'sinde difüzyon kapasitesinde azalma olur (45). Bizim çalışmamızda da 21 olguda (%42) difüzyon kapasitesinde azalma görüldü. Olguların, beklenenin yüzdesi olarak FVC/DLCO oranlarının ortalaması hesaplandı. Bu oran sklerodermalı olgularda pulmoner hipertansiyon geliştiğinde, interstisyel akciğer hastalığına ikincil pulmoner hipertansiyon ve izole pulmoner hipertansiyonu ayırmada yardımcıdır. Sklerodermaya bağlı interstisyel akciğer hastalığında beklenen %FVC ve %DLCO aynı oranda azalmakta fakat, sklerodermada gelişen izole pulmoner arteriyel hipertansiyonda DLCO azalması daha belirgin olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, bu oran 1,4-1,6 altında ise interstisyel hastalık olasılığı fazla iken; 1,8 üzerinde bulunduğunda izole pulmoner hipertansiyon varlığı olasılığının arttığı gösterilmiştir (65). Skleroderma ile ilgili çalışmalarda FVC %70'den daha fazla olsa da, seri DLCO takiplerinde düşme olması PH açısından uyarıcı olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat, sarkoidoza bağlı PH'da seri SFT takiplerinin önemi belirlenmemiştir (66).

Sulica ve arkadaşlarının 106 olgulu sarkoidoz çalışmasında, PH olan sarkoidoz hastalarında bu oran $1,6 \pm 0,6$ iken, PH olmayanlarda $1,2 \pm 0,4$ olarak bulunmuştur.

Bu gruplar radyolojik evrelerine göre tekrar sınıflandırılmış (Evre 4 PH olan ve olmayan, diğer grup evre 0-3 PH olan ve olmayan şeklinde). Evre 4 PH olanlarda $1,6 \pm 0,6$, PH olmayanlarda $1,2 \pm 0,3$ bulunurken; evre 0-3 PH olanlarda $1,9 \pm 1,1$ ve PH olmayanlarda $1,3 \pm 0,6$ bulunmuştur. DLCO azalmasının PH veya radyolojik evreye bağlı olmadığı ve buna bağlı olarak FVC/DLCO oranının yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, (Emirgil ve ark) sarkoidoz ve pulmoner fibrozisli hastalarda, düşük DLCO (özellikle %33 altında) kardiyak output, ortalama PAB, total pulmoner direnç ve pulmoner damar direnci gibi hemodinamik parametrelerle korele bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda FVC/DLCO oranı 1,2 olarak bulundu. Bu oranın düşük olması FVC ve DLCO'da uyumlu bir azalma olduğunu düşündürmektedir. PAB'a göre gruplandırma; PH olasılığı düşük grupta FVC/DLCO oranının ortalaması 1,2 iken, PH olasılıklı grupta 1,1 olduğu görüldü. FVC/DLCO oranına göre sınıflandırmada, iki grubun da ortalama PAB değeri 29 mmHg olarak hesaplandı. Oran 1,6'dan düşük olanlar tüm olguların %88'i (44 hasta), yüksek olanlar ise %10'nunu (5 hasta) oluşturdu. Yüksek olan bu grupta, 5 hastadan sadece bir olguda PH olasılığı mevcuttu. PH olası olgularımızın sayısının az olması nedeni ile FVC/DLCO oranının sarkoidozda değeri konusunda kesin bir yorum yapılamamaktadır. FVC/DLCO oranı 1.6'dan düşük ve yüksek olan gruplar karşılaştırıldığında oranı 1.6'dan yüksek olguların hastalık süresinin daha uzun olduğu görüldü. Bu da, hastalık süresi ve evresinin %DLCO ile arasındaki negatif korelasyonun %FVC'ye göre daha kuvvetli olduğu bulgusunu desteklemektedir.

Egzersiz intoleransı; KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner hastalıklarda önemli ve başlıca semptomdur. 6 DYT, American Thoracic Society (ATS) uzlaş raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan KOAH, İPF, pulmoner hipertansiyon gibi akciğer hastalıkları olan hastaların fonksiyonel kapasitelerini yansıtan bir egzersiz testidir. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada, fonksiyonel durum belirleme, mortalite ve morbidite tahmininde kullanılır.

Casanova (2007) ve Pinto-Plata (2004) ve ark. yaptığı çalışmalarda KOAH'da ortalama 6 DYM 238-388 m olarak ölçülmüş ve 2008'de Cote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 350m'den az yürüyenlerde mortalite riski %66 olarak

bulunmuştur. Kalp yetmezliğinde ise, 300 m altında yürümenin yüksek mortaliteyi gösterdiği bildirilmiştir. Pulmoner hipertansiyonda, 332 m veya 250 m altında yürümenin ve %10'dan fazla desaturasyonun kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (68). IPAH'da tedavi başlanmasını izleyen 3. ayda 6 DYM 380m'den fazla olması sağkalımda artma ile ilişkili bulunmuştur (58). 6 DYM'inde azalma; diffüzyon kapasitesinde azalma, FVC'de azalma, pulmoner arter basıncında artış, hayat kalitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. İPF'de, 300 m altında yürüyenlerde mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Lettieri ve ark.'nın çalışmasında en güvenilir prognoz göstergesi olarak, en düşük oksijen saturasyonu ile 6 DYM çarpımı bulunmuştur (68). Diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre sarkoidozda 6 DYT'nin kullanımına ilişkin çalışma sınırlı sayıdadır. Sarkoidozlu olgularda 6 DYM birçok nedenden dolayı etkilenir. Baughman ve arkadaşlarının 142 sarkoidozlu hastada yapılan çalışmasında; ortalama 6 DYM 396 m, %51'i 400 m altında, %22'si 300 m altında olduğu görülmüş ve Saint George solunum anketi, FVC ve düşük oksijen saturasyonu bağımsız faktörler olarak saptanmış ve düşük 6 DYM ile ilişkili bulunmuştur (49,50). Bizim çalışmamızda, 6 DYM ortalama 464 m olarak hesaplandı. Hastalardan 10'nun (%20) 400 m altında, 3'nün (%6) 300 m altında yürüdüğü görüldü. Hastaların 6 DYT sonrasında Borg dispne skalalarında minimal artış, oksijen saturasyonlarında normal sınırlar içinde olsa da azalma izlendi. Çalışmamızda hastaların, Baughman ve arkadaşlarının çalışmasındaki olgulara göre daha uzun mesafe yürüdükleri görüldü. Bunu nedenleri, 142 sarkoidozlu hastada yapılan çalışmada 6 DYM ile kardiyak durum ilişkili bulunmasa da, 10 hastada sol ventrikül disfonksiyonu olması ve düşük 6 DYM ile ilişkili olarak 14 hastada, kanıtli pulmoner arteriyel hipertansiyon bulunması olabilir. Sarkoidozda 6 DYM'nin birçok faktörden etkilendiği göz önüne alınırsa, farklı mesafeler çıkmasında kas-iskelet tutulumu, eklem bulguları vb başka nedenler olabileceği de unutulmamalıdır.

Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında 6 DYM, hem akciğer fonksiyon testlerinin sonuçları hem de psikososyal ölçümlerle karşılaştırılmıştır. 6 DYM'ndeki değişikliklerin tümünü açıklayabilecek tek bir faktör bulunamamıştır. Zorlu vital kapasite gibi akciğer fonksiyonları ile 6 DYM arasında korelasyon saptanmıştır, ancak bazı başka faktörlerin de aynı oranda önemli olduğu gösterilmiştir. Yorgunluk Değerlendirme Skoru - FAS (Fatigue Assessment Score) ile belirlenen yorgunluk

hissi önemlidir. Yine önemli bulunan bir diğer belirleyici Saint George Solunum Anketidir (Saint George Respiratory Questionnaire). Özellikle anketin aktivite ile ilişkili olan kısmı (Saint George Respiratory Questionnaire activity aspect, SGRQ-A) anlamlı bulunmuştur. Altı dakikalık yürüme mesafesini önceden tahmin edebilmek için, anlamlı bağımsız faktörlerin yalnızca Saint George Solunum Anketinin aktivite ile ilişkili olan kısmı (SGRQ-A), zorlu vital kapasite (FVC) ve en düşük oksijen saturasyonu olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da beklenin %FVC ile 6 DYM arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Beklenenin %FEV1 ile de korele bulunmuştur. 6 DYM ile PaO₂ arasında korelasyon görülmüştür. Fakat en kuvvetli korelasyon hastanın yaşı, ikinci olarak hastalık evresi ile bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda iskelet kası gücü azaldıkça 6 DYM'nin azaldığı görülmüştür (68). Yaşla arasında güçlü korelasyon olmasının nedenlerinden biri de, yaştan etkilemesinden bağımsız olarak hastaların yaşla beraber azalan iskelet kas gücü azalması da olabilir. Çalışmamızda, solunum fonksiyon testlerinden %DLCO ile 6 DYM arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur. Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında DLCO ile 6 DYM ile karşılaştırma yapılmadığından herhangi bir korelasyondan bahsedilmemiştir.

Çalışmamızda, hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, kadınların erkeklere göre daha kısa mesafe yürüdüğü görüldü. İstatistiksel olarak anlamlıydı. Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında da kadınların daha kısa mesafe yürüdüğü görülmüştür.

Aynı çalışmada, sol kalp disfonksiyonu olmayan, pulmoner hipertansiyonu olan sarkoidozlu 14 hastanın 6 DYM pulmoner hipertansiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak daha kısa bulunmuştur. Fakat, 28 hastada sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen sistolik ve ortalama pulmoner arter basıncı değerleri ve 6 DYM arasında korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda olasılıklı pulmoner hipertansiyon olgularında (sistemik hipertansiyon, kapak hastalıkları gibi hastalar çalışma dışı bırakılmıştır) anlamlı fark görülmemiştir. Hem PH olasılığına göre grupların karşılaştırılmasında, hem de pulmoner arter basıncı ile 6 DYM arasında korelasyon analizinde anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum; olgu sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

PH olasılığına göre sınıflandırmada, 6 DYT öncesi ve sonrasındaki saturasyonlarda anlamlı fark görülse de, en belirgin farklılık saturasyon farkında görüldü. PH olasılığı olan hastaların %10 desature olduğu kaydedildi ve 6 DYM ile test sonrası saturasyon arasında anlamlı korelasyon görüldü. Alhamad ve arkadaşlarının 2009'da 26 sarkoidozlu hastayla yaptığı çalışmada 6 DYT tartışılmış ve benzer olarak %FVC, %FEV1, test sonrası oksijen saturasyonu ve Borg dispne skalası ile 6 DYM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (69).

Sarkoidoz tanısında, atipik radyolojik bulguları olan veya hastalık düşünüldüğü halde PAAG tamamen normal olan hastalarda, BT tanıda yardımcı olur. Sarkoidozda karakteristik BT bulguları; mediastinal veya hiler lenfadenopatiler, nodüler opasiteler, septal ve nonseptal kalınlaşmalar, konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleridir. Çalışmamızda benzer olarak en sık BT bulgusu lenfadenopatilerdi, ikinci sıklıkta milimetrik nodüller görüldü. BT bulguları ile korelasyon analizleri yapıldığında, hastalık süresi ile en kuvvetli korelasyon balpeteği görünümü, ikinci olarak normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı olduğu görüldü.

Hastalık evresine göre değerlendirildiğinde en kuvvetli pozitif korelasyon normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı ile, benzer olarak da balpeteği görünümü ile bulundu. Hastalık evresi ve süresi arasında korelasyon olduğu düşünüldüğünde benzer sonuçlar çıkabilir. Bu sonuçlara bakıldığında ileri evre hastalarda, balpeteği görünümü yanında normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı bulunabilir. Bu bulgu, pulmoner arter basıncının indirekt göstergesi olarak düşünülürse ileri evre çoğu hastada pulmoner arter çapı ve basıncının artmış bulunması beklenebilir. Fakat çalışmamızda, PAB ve hastalık evresi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu da, ileri evre ve PH olasılıklı olgu sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

SFT parametreleri ile BT bulguları arasında korelasyon analizleri yapıldı. Beklenin yüzdesi olarak FEV1 ve FVC değerleri ile sadece normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı arasında negatif korelasyon bulundu. Küçük hava yolları ile ilgili fikir verebilen MMF, buzlu cam görünümü, balpeteği görünümü ve normalin üst sınırı veya artmış pulmoner arter çapı ile korele bulundu. %DLCO'nun ise, pulmoner

arter çapı ve balpeteği görünümü ile korele olduğu görüldü. Oysa, PAB ile %DLCO aralarında korelasyon bulunmadı.

Hastaların PH olasılığı EKO ile değerlendirildi. İleri evre akciğer hastalığı olan 374 vakalık bir çalışmada, 72 saat içinde EKO ve sağ kalp kateterizasyonu yapılmış EKO'nun duyarlılığı %85 olarak saptanmıştır. Özgüllüğü daha düşük olarak bulunmuş ve özellikle tahmini sağ ventrikül sistolik basıncı sınır değeri 40 mmHg yakın hastalar PH sınıfında değerlendirilmiştir (70). Çalışmamızda hastaların sistolik pulmoner arter basınçları ortalama 29 mmHg olarak hesaplandı. 50 hastadan 5'inde (%10) EKO ile PH olasılıklı ve yüksek olasılıklı olarak tespit edildi (57). PH görülme sıklığı açısından yapılan farklı çalışmalarda farklı prevalanslar bulunmuştur. En düşük prevalans, Handa ve ark. 212 olguda EKO ile %5,7; en yüksek prevalans ise, Shorr ve ark. yaptığı çalışmada transplant adayı olan 363 olguda sağ kalp kateterizasyonu ile %74 olarak bulunmuştur.

PH olasılıklı olan olgularımızın hepsi kadındı. Amerika'da yapılan çalışmalarda kadınlarda daha PH sık görülse de, Japonlarda ise erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda PH olasılıklı olguların tümünün kadın olması, çalışma grubumuzun çoğunluğunun kadın olmasına bağlı olabilir.

Hastaların evrelerine göre bakıldığında, PH olasılıklı grupta 5 hastadan, 2'sinin (%40) evre2, 3'nün (%60) evre 4 olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda, fibrotik değişiklikler olmadan da PH gelişebildiği ancak olguların çoğunun evre 3 ve 4 olduğu görülmüştür (66). Son çalışmalarda, PH'lu sarkoidoz olgularının %9-10'unda akciğer grafisi normal olsa bile 2/3 olguda fibrozis saptandığı bildirilmiştir (71). Sulica ve arkadaşlarının çalışmasında, PH olan ve olmayan iki grup arasında evre dağılımının farklı olduğu görülmüştür. PH olan 38 hastanın, 23'ünde (%60) evre 4 radyoloji saptanırken, %10'unda parankimal infiltrasyon görülmemiştir. PH olmayan grupta ise, evre 4 olgular grubun %23'ünü oluşturmuştur. PH, artmış evre 4 prevelansı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Handa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, ileri evre PH ile ilişkili olarak bulunmuştur. PH'lu olgularda; evre 4 hasta oranı %17 iken, olmayanlarda %3 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla, sarkoidozdaki parankimal fibrozis ile sonuçlanan pulmoner damar harabiyeti ile PH'a neden

olabileceğine dair olan hipotezin desteklendiği düşünülmüştür (72). Çalışmamızda, PH olasılıklı 5 hastanın 3'ü evre 4, 2'si evre 2 radyolojisine sahipti. PAB ile hastalık evresi arasında korelasyon bulunmadı, ancak bu yorum ile ilgili en büyük sorun PH olasılıklı olgu sayımızın az olmasıdır.

Çalışmamızda hastalık süreleri ve PH olasılığı arasında anlamlı fark görüldü. (PH olasılıklı grupta 7,6 yıl, düşük olasılıklı grupta ise 2,5 yıl). Fakat, korelasyon analizi ile incelendiğinde PAB ile hastalık süresi arasında korelasyon görülmedi. Handa ve arkadaşlarının çalışmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yirmi iki olgu ile yapılan başka bir çalışmada, sarkoidoz tanısından sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı alana kadar geçen ortalama süre, radyolojik evre 4 hastalığı olan 15 hastada 12,5 yılken; evre 1 ,2, 3 hastalığı olan 7 olguda ise 3,7 yıl olarak bulunmuştur. Evre 4 hastalarda ortalama PAB 40 mmHg, diğer evrelerdekiilerin ortalaması ise 51,7 mmHg olarak görülmüştür. Parankim fibrozisine bağlı PH daha uzun sürede gelişmekte ve ortalama PAB 40 mmHg civarında çıkmakta; oysa parankim fibrozisi ile ilişkisiz PH daha erken dönemde gelişmekte ve ortalama PAB'ın daha yüksek çıktığı bildirilmektedir. PH, gelişim süresi hakkında yorum yapılmasa da, evre 4 olgularda bile, vasküler yatak hasarı, hipoksemi dışında mekanizmaların rol oynayabileceği vurgulanmıştır (71). Bu durum sarkoidozda PH gelişiminin farklı mekanizmaları olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda, hastalık evresi ve süresi ile PAB arasında korelasyon bulunmadı. Bunun nedeni, PH'da farklı mekanizmaların rol oynamasının yanı sıra olgu sayımızın da az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, semptom dağılımına göre değerlendirildiğinde, en sık karşılaşılan semptomun PH olan ve olmayan iki grupta da nefes darlığı olduğu görüldü. Sulica ve arkadaşlarının çalışmasında benzer olarak nefes darlığı, ikinci sıklıkta ise öksürük olduğu görülmüştür (67). Fakat bizim çalışmamızda PH olasılığı düşük grupta, ikinci sıklıkta öksürük saptamışken, PH olasılıklı grupta ise, öksürük üçüncü sırada ve karın ağrısı ile döküntü gibi diğer şikayetlerin ikinci sıklıkta olduğu görüldü.

Çalışmamızda, grup1’de (PH olasılığı düşük), %53 hastada (akciğer tutulumu ile) ekstrapulmoner tutulum saptanırken, bu oran grup’2 de (PH olasılıklı) %60 olarak saptandı. Grup1’de en sık görülen ekstrapulmoner tutulum şekli deri tutulumu iken, grup2’de birer hasta ile deri, göz ve karaciğer tutulumu olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada, PH olan ve olmayan grup arasında akciğer dışı tutulum açısından fark görülmemiş; her iki grupta da, en sık olarak göz tutulumu tespit edilmiştir. Bu hastaların bir kısmında, (212 Japon sarkoidozlu hastada %11) kardiyak tutulum görülmüştür. İki grup açısından kardiyak tutulum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PH kardiyak tutulum dışı nedenlerle bağlanmıştır (72). Bizim çalışmamızda kardiyak tutulum olan hasta bulunmuyordu.

Sarkoidoza bağlı PH’ da, parankimal tutulum derecesine göre, hipoksemi, azalmış diffüzyon, restriktif patoloji görülür. Yapılan çalışmalarda, birçok sarkoidoza bağlı PH olgusunun takibinde oksijen ihtiyacı olduğu ve 3 lt/dk oksijen desteği ihtiyacı olan olgularda PH riskinin iki katına çıktığı görülmüştür. Başka bir çalışmada, mPAB 40mmHg üzerindeki hastalarda oksijen ihtiyacı %93 bulunmuştur (66). Shorr ve arkadaşlarının çalışmasında, transplantasyon listesinde olan, PH olmayan hastalarda oksijen ihtiyacı %67; PH olanlarda %91,8; ciddi PH olanlarda ise %93,4 olarak bulunmuştur. Oksijen desteği alanlarda ortalama oksijen ihtiyacı, PH olmayan hastalarda 1,6 lt/dk; PH olanlarda 2,7 lt/dk; ciddi PH olanlarda ise; 3 lt/dk olarak bulunmuştur. Oksijen ihtiyacında her 1 lt/dk’lık artış ile PH riskinin 2 katına çıktığı, ciddi PH olan hastalarda da oksijen ihtiyacının 7 kata kadar arttığı görülmüştür. Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında ise, PH olan hastalar fibrozis varlığına göre iki gruba ayrılmış ve kontrol grupları PH olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Hastaların çoğunluğu (%68) evre 4 PH olan sarkoidozlu olgulardan oluşmuştur. Kontrol gruplarına göre PaO₂ önemli ölçüde düşük izlenmiştir. Her iki çalışmada benzer sonuçların çıkmasının nedeni, hasta gruplarının büyük bölümünün PH olan ilerlemiş, evre 4 sarkoidozlu olgulardan oluşturulması olabilir (66). Sulica ve arkadaşlarının çalışmasında, PH olan ve olmayan grupların oksijen saturasyonları arasında fark görülmemiştir (iki grupta da ortalama saturasyon %90 üzerinde bulunmuş). Fakat iki grupta da egzersizle desaturasyon izlenmiş, desaturasyon dereceleri arasında iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu sonuçlarla, bazı sarkoidoz olgularında, PH atağında, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun rol

oynadığı düşünülmüştür (67). Bizim çalışmamızda da benzer olarak PaO₂ değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Her iki grupta da saturasyonların ortalaması %90'nın üzerindeydi. Yapılan korelasyon analizinde PAB ile PaO₂ arasında da ilişki bulunamadı. Solunum fonksiyon testlerinden ise, beklenenin yüzdesi olarak FEV1 ve FVC değerleri ile PaO₂ arasında korelasyon olduğu görüldü.

PH olan sarkoidozlu hastalarla yapılan çalışmalarda SFT değerleri ve PH arasında ilişki ve korelasyonlar farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, solunum fonksiyon testlerinde iki grup arasında, beklenenin %FVC, FEV1 ve MMF değerleri arasında anlamlı fark bulunurken beklenenin %DLCO, DLCO/VA, FVC/DLCO arasında fark bulunmamıştır.

Handa ve arkadaşlarının çalışmasında, PH olan sarkoidozlu hastalarda ileri hastalık evresi, oksijen saturasyonunda azalma, beklenin %VC, FVC, FEV1, FRC, TLC'de azalma bulunmuştur. PH grubunda erkeklerin daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat, yapılan lojistik regresyon analizlerinde %TLC'de azalma, bağımsız olarak PH ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, PH, %FVC içeren düşük SFT parametreleri ve artmış evre 4 prevalansı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde, sarkoidozun parankimal tutulumunda fibrozis gelişimi ve pulmoner damar yapılarının haraplanması ile pulmoner hipertansiyon oluştuğu düşünülmüştür. TLC %60 altında olan PH'lu 3 olgunun YRBT kesitlerinde bronkovasküler demet boyunca fibrozis içeren pulmoner lezyonların bulunması bu hipotezi desteklemiştir. TLC azalmasındaki pulmoner fibrozis dışındaki diğer bir neden, göğüs duvarının elastik kontraksiyonun artması veya solunum kaslarının gücünün azalmasına bağlanmıştır. Hiçbir hastada nöromusküler hastalık, steroide veya başka herhangi bir nedene bağlı kas güçsüzlüğü bulunmamıştır. Beklenin %TLC düşüklüğü bulunmayan PH olgularında PH nedeninin başka mekanizmalarla olduğu düşünülmüştür. %FVC azalmasına bağlı olarak PH sıklığında artma görülmüştür. Bunu destekleyen çalışmalardan biri olan Shorr ve arkadaşlarının çalışmasında, PH sıklığı daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin hastaların ileri evrede olması ve ortalama %FVC değerlerinin %50 olmasına bağlanmıştır. Handa ve ark çalışmasında ise, beklenin %FVC ortalaması 105 olarak bulunmuş ve hastaların hiçbirinde oksijen ihtiyacı olmamıştır. Bu durum Japon sarkoidozlu olguların akciğer

tutulmalarının orta derece olmasına ve sarkoidoza bağılı ölüm nedeninin en sık olarak miyokardiyal tutulum nedeni ile olmasına bağlanmıştır. Etnik farklılıklar vurgulanmış örneğin; sarkoidozlu, ilerlemiş akciğer hastalığı olan etnik gruplarda PH insidansının fazla olabileceğı vurgulanmış ve PH insidansı daha yüksek (%51) ve beklenin %FVC ortalaması 60 olan çoğunluğu siyahların oluşturduğu başka bir çalışma örnek gösterilmiştir. Akciğer volümleri azalmış olan sarkoidoz olgularında PH riskinin arttığı düşünülmüştür (72). Bizim çalışmamızda da beklenin %FVC ortalaması 96 olarak bulundu. %FVC düşük olan çalışmalara kıyasla PH prevelansı düşük görüldü. İleri evrenin daha az olması da, düşük FVC ve ileri evre ile PH ilişkisini destekler şekildeydi. Çalışmamızda iki grup arasında beklenin %FVC ve FEV1 arasında anlamlı fark ve PAB ile bu değerler arasında korelasyon bulundu.

PH olan sarkoidozlu olguların çoğunluğunun (%68) evre 4 olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda PH olmayan kontrol gruplarına göre PaO₂'de ve SFT parametrelerinde azalma görülmüştür. Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkoidozlu PH olan olgular fibrozis varlığına göre iki gruba ayrılmışlar ve bu iki grubun kontrol gruplarının PH olmayan olgular oluşturmuştur. (Grup A: PH olup fibrozisi olmayan; kontrol grubu ise PH ve fibrozis yok; Grup B: PH ve fibrozisi var, kontrol grubu ise PH olmayan fibrozisli olgular) Grup A ve kontrol grubu arasında %DLCO dışında benzer SFT parametreleri görülmüştür. Grup B ve kontrol grubu karşılaştırılmasında, %FEV1, %FVC, %DLCO azalma görülürken FEV1/FVC ve TLC benzer değerlerde izlenmiştir. Grup A ve B'nin, mPAB ile SFT parametreleri arasında sadece %DLCO arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, PH olan hasta oranı %53 olmasına rağmen SFT parametreleri ile diğer çalışmalardaki korelasyon görülmemiştir. Bunun nedenin olarak evre 4 hastaların bir kısmında hipoksemi, vasküler yatak hasarı dışında da PH mekanizmalarının rol oynaması düşünülmüştür. Bu nedenlerden biri olarak da, PH'lu hastaların %21'inde saptanmış olan lenfadenopatilerin dıştan basısı düşünülmüştür (71). Orta derece PAB yüksekliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, hemodinamik parametrelerle SFT değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır, bu da altta yatan diğer mekanizmalar olduğu düşüncesini desteklemektedir. Shorr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, farklı olarak %FVC ve FEV1 değerleri PAB arasında ilişki bulunmamıştır (64). Fakat

ciddi PH olan hastalarla yapılan çalışmaların çoğunda, SFT parametreleri ile özellikle %FVC ile ters korelasyon izlenmiştir.

Sulica ve arkadaşlarının çalışmasında, PH olan sarkoidozların büyük çoğunluğu evre 4 iken, PH olmayanlarda evre baskınlığı izlenmemiştir. Her iki grupta, beklenenin %FVC, FEV1, FEF 25-75 ve DLCO değerleri azalmış, PH olan grupta belirgin azalmış olarak bulunmuştur. Evre 4 olan ve PH olan olgularda beklenen %MMF değeri daha düşük görülmüştür. Yapılan çalışmalarda fibrozis varlığında, azalmış MMF değerinin egzersizle artan PAB ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Azalmış %MMF ve PH gelişimi, küçük hava yollarında ve orta ve küçük çaplı damarları içeren bronkovasküler ağaç boyunca olan granülatöz inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (67). Bizim çalışmamızda da beklenen yüzdesi olarak MMF değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark ve PAB ile arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Fakat evre ve %MMF değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Sarkoidozun tüm evrelerinde DLCO'da azalma olabilir. Yapılan çalışmalarda, radyografik patern ve DLCO arasında yakın bir ilişki bulunamamıştır. Fakat bazı çalışmalarda, DLCO ile PH varlığı ve ciddiyeti ve de restriktif fonksiyon bozukluk derecesi arasında korele olarak bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda da benzer olarak %DLCO ile %FEV1 ve FVC arasında korelasyon bulundu. Bunun nedeni parankim tutulumuna bağlı restriktif patoloji olabilir. Sulica ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PH olmayan ve fibrozis olmayan hastalarda da %DLCO orta derecede azalmış olarak bulunmuştur. Evre 4 hastalara PH varlığında %DLCO daha düşük olarak bulunmuş, evre 0-3 olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır (67). Bizim çalışmamızda, PH olasılıklı grupta DLCO %80 altında, diğer grupta %80 üzerinde olsa da, istatistiksel olarak iki grup arasında DLCO değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca, PAB ile korelasyon saptanmadı. Fakat %DLCO ile hastalık evresi ve süresi arasında korelasyon görüldü. İki grup arasında anlamlı fark olmaması, ileri evre PH olasılıklı olgu sayısının az olmasına veya PH nedeni olarak farklı mekanizmaların sorumlu olmasına bağlı olabilir.

PH olan sarkoidozlu hastaların BT bulguları ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Sarkoidozda, PH mekanizmalarının ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında, PH olan ve fibrozis olmayan

grupta (grup A), kontrol grubuna göre (PH ve fibrozis yok) buzlu cam görünümü anlamlı olarak daha sık izlenmiştir. PH ve fibrozis olan grupta (grup B) ise, kontrol grubuna göre (PH yok, fibrozis var) daha yüksek oranda septal kalınlaşma izlenmiştir. Pulmoner arterlerin lenfadenopati ile dıştan basısı ise, kontrast madde enjeksiyonu sonrası lümenin %50'sinden daha fazla daralması olarak tanımlanmış ve bu durum grup A'da gözlenmezken grup B'de %21 oranında olarak izlenmiştir. Çalışmada, bu görünümünün nedenleri tartışılmış. Her iki görünümün pulmoner venookluzif hastalıkta sık görüldüğü vurgulanmış; PH olan gruplarda bunun nedeninin pulmoner venookluzif hastalık olabileceği düşünülmüştür. Septal kalınlaşma sık olan grupta, septal kalınlaşmaların poligonal ağ tarzında olması pulmoner venookluzif hastalık şüphesini daha arttırmıştır. Literatürde sınırlı sayıda çalışma olsa da, pulmoner venookluzif hastalığın granülomatoz pulmoner venooklusif hastalık histolojik görünümü kanıt olarak gösterilmiştir. Pulmoner venooklusif hastalığın, HRCT'de en sık iki tipik görünümü septal kalınlaşma ve buzlu cam dansitesinde artış olduğu vurgulanmıştır (71). Bizim çalışmamızda da PH olasılıklı grupta buzlu cam ve septal kalınlaşma sık görülse de, PH olasılığı düşük gruba göre anlamlı fark izlenmedi.

Handa ve arkadaşlarının çalışmasında, PH nedeni olan BT bulgularından bazıları (lenf nodu genişlemesi, akciğer alanlarında opasite artışları, bronkovasküler kalınlaşma) tartışılmıştır. Mediastinal/hiler lenf nodu genişlemesi ve bronkovasküler kalınlaşma (kalınlaşma olmayan fibrozis grup dışı bırakılmış) dıştan bası ile PH varsayılan nedenleri arasında olduklarından bu iki bulgu üzerinde durulmuştur. Her ikisinde de, PH ile ilişki bulunamamıştır. Hiçbir YRBT bulgusu ile PH arasında ilişki bulunamamasının nedeni hasta sayısının az olmasına (PH olan 12 olgunun 9'una BT çekilmiş) bağlanmıştır (72).

Bizim çalışmamızda, PH olasılığı düşük grupta en sık olarak lenf nodlarında büyüme, ikinci sıklıkta milimetrik nodüller ve üçüncü olarak interlobuler septal kalınlaşma görüldü. PH olasılıklı grupta ise, en sık olarak yine lenf nodlarında genişleme izlenirken, milimetrik nodüller, interlobuler septal kalınlaşmalar, balpeteği bulgusu ve normalin üst sınırında veya genişlemiş pulmoner arter çapı ikinci sıklıkta görüldü. İki grup arasında BT bulguları açısından anlamlı fark balpeteği alanları ve

daha kuvvetli olarak da normalin üst sınırında veya genişlemiş pulmoner arter çapı olarak saptandı. Balpeteğinde anlamlı fark olması PH nedeni olarak interstisyel tutulumun önemini ve PH bulgusu olarak da pulmoner arter çapında artma olabileceğini düşündürdü. Fakat, yine olgu sayımızın az olması kesin sonucuna varılmasında önemli bir engel olduğu vurgulanmalıdır.

Sonuç olarak Sarkoidozun komplikasyonlarından biri olan PH bizim çalışmamızda, %10 olarak bulunsa da, kesin prevalansı bilinmemektedir. Çalışmamızda, olgular PH olasılığına göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, iki grup arasında SFT parametrelerinden beklenenin %FEV1 ve MMF değerleri arasında anlamlı fark ve PAB ile bu parametreler arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Oysa, %DLCO' da fark izlenmemiştir. AKG değerlerinde de (PaO₂ dahil) hem korelasyon analizinde hem de iki grup karşılaştırmasında anlamlı fark görülmemiştir. Aynı zamanda 6 DYM'de de anlamlı fark veya korelasyon izlenmezken; iki grup arasında test öncesi ve sonrası saturasyonda ve özellikle desaturasyon farkı anlamlı olduğu görülmüştür. BT bulgularının değerlendirilmesinde sadece balpeteği görünümü ve normalin üst sınırında veya genişlemiş pulmoner arter çapında iki grup arasında karşılaştırmada ve PAB ile korelasyon analizinde anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda, en önemli kısıtlayıcı etken özellikle PH olasılıklı olgu sayısının az olmasıdır.

Sarkoidoz, benign seyirli bir hastalık olsa da, sistemik ve ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. PH bunlardan biridir. Hastaların, hem hayat kalitesini hem de yaşam sürelerini olumsuz etkilemektedir. Olguların radyolojik evreleri düşük bile olsa PH gelişebildiği akılda tutulmalıdır. Hastalık süresi uzamış (örneğin 5 yıl üstünde) olgularda, SFT parametrelerinde azalma (örneğin FEV1 %57 ve MMF %37 altında), 6DYT sonrası oksijen saturasyonunda %10 veya daha fazla azalma ve BT çekilenlerde pulmoner arter çapında artma saptanan hastalarda PH gelişme olasılığı akla gelmeli ve bu tür olgular EKO ile değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

- Olgu grubumuzu daha çok kadınlar oluşturmaktadır.
- Hastalarımızda görülen en sık semptom; nefes darlığıdır.
- Olguların yaklaşık yarısında difüzyon kapasitesinde azalma görülmüştür.
- Evre 2 olgularda bile PH görülebilmektedir.
- PAB'a göre sınıflandırmada, PH olasılıklı grupta anlamlı olarak ortalama hastalık süresi daha uzun bulunmuştur. Fakat, PAB ile hem hastalık süresi hem de evresi arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Bunun nedeni, PH'da farklı mekanizmaların rol oynamasının yanı sıra olgu sayımızın da az olması olabilir.
- FVC/DLCO oranı sarkoidozda PH'u öngörmede, sklerodermalı olgulardaki gibi önemli gözükmemektedir.
- FVC/DLCO oranı 1.6'dan yüksek olguların hastalık süresinin daha uzun olduğu görüldü. Bu da, hastalık süresi ve evresinin %DLCO ile arasındaki negatif korelasyonun %FVC' ye göre daha kuvvetli olduğu bulgusunu desteklemektedir.
- Çalışmamızda, 6 DYM ortalama 464 m olarak hesaplanmıştır.
- Hem hipoksemi, hem de 6 DYM ile PAB arasında korelasyon görülmesine de, PH olan olgularda eforla anlamlı desaturasyon görülmüştür.
- Solunum fonksiyon testlerinden, beklenen %FEV1, %FVC, %DLCO ile 6 DYM arasında da anlamlı korelasyon görülmüştür.
- Olgularımızda en sık görülen BT bulgusu, büyümüş lenf nodlarıdır.
- Hastalık evresine göre değerlendirildiğinde en kuvvetli pozitif korelasyon normalin üst sınırında veya artmış pulmoner arter çapı ve bal peteği görünümü

ile bulunmuştur. Fakat çalışmamızda, PAB ve hastalık evresi arasında korelasyon bulunmamıştır.

- BT bulguları ile PAB ve iki grup arasında BT bulguları açısından anlamlı fark balpeteği alanları ve daha kuvvetli olarak da normalin üst sınırında veya genişlemiş pulmoner arter çapı olarak görülse de, daha geniş kapsamlı ve daha fazla sayıda olgu olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

SARKOİDOZLU HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFI İLE PULMONER ARTER BASINCI ÖLÇÜMÜ

Sarkoidoz, başlıca akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen, nedeni bilinmeyen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon önemli bir komplikasyondur ve sarkoidozun prognozunu kötü yönden etkiler. Bu nedenle olgular bu açıdan dikkatle incelenmelidir. Çalışmamızda, olgularımızı pulmoner hipertansiyon olasılığı açısından, 2009 ERS ve ESC pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi rehberindeki EKO kriterlerine göre sınıflandırdık. Gruplarda, tanı ve takipte kullanılan çeşitli testleri değerlendirdik ve aralarındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışma, Aralık 2007- Haziran 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Sarkoidoz Ünitesinde izlenen olgular ile yürütüldü. Bu süre içinde yeni tanı alan veya takipte olup kontrole gelen hastalardan çalışmayı kabul edenlerle çalışıldı. Pulmoner arter basıncını etkileyecek ek hastalığı olan olgular (örneğin mitral darlığı, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, hipertansiyon, sarkoidoza eşlik eden skleroderma gibi bağ doku hastalıkları vb) çalışma dışında bırakıldı. Toplam 50 olgu çalışmaya alındı.

Sarkoidozda etnik gruplara göre farklı bulunan PH prevalansı bizim çalışmamızda %10 olarak bulundu. PH olgularında hastalık süresi daha uzun olduğu görülürken, evre ile ilişki bulunmadı. PH olasılıklı olgularda, SFT parametrelerinden beklenenin %FEV1, %FVC ve %MMF daha düşük olduğu görüldü. PH olasılıklı grupta DLCO %80 altında, diğer grupta %80 üzerinde olsa da, istatistiksel olarak iki grup arasında DLCO değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca, PAB ile %DLCO arasında korelasyon saptanmadı. Fakat %DLCO ile hastalık evresi ve süresi arasında korelasyon görüldü. İki grup arasında anlamlı fark olmaması, ileri evre PH olasılıklı olgu sayısının az olmasına veya PH nedeni olarak farklı mekanizmaların sorumlu olmasına bağlı olabilir. FVC/DLCO oranının; izole PH ayırt etmede, skleroderma olgularındaki gibi önemli olmadığı görüldü ve sarkoidozda PH mekanizmaların çok

çeşitli olduğu göz önüne alınırsa, bu konuda daha fazla çalışmaya gerek olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, 6 DYM ortalama 464 m olarak hesaplandı. Hipoksemi ve 6 DYM ile PAB arasında korelasyon görülmesi de, PH olan olgularda eforla anlamlı desaturasyon izlendi. Hem PH olasılığına göre grupların karşılaştırılmasında, hem de ortalama pulmoner arter basıncı ile 6 DYM arasında korelasyon analizinde anlamlı fark görülmemesinin nedeni de; olgu sayımızın az olması olabilir. 6 DYT'in PH olan sarkoidozlu olgulardaki, önemi ve ilişkisini vurgulamak için daha fazla sayıda çalışmaya gerek olduğu düşünüldü. BT bulguları açısından anlamlı fark balpeteği alanları ve daha kuvvetli olarak da normalin üst sınırında veya genişlemiş pulmoner arter çapı olarak saptandı. Fakat, yine olgu sayımızın az olması kesin sonucuna varılmasında önemli bir engel olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, sarkoidozda PH önemli bir komplikasyondur. Hastalarda radyolojik evreleri düşük de olsa PH gelişebilmektedir. Hastalık süresinde uzama, SFT parametrelerinde azalma, 6DYT sonrası oksijen saturasyonunda %10 veya daha fazla düşme olan ve BT çekildiğinde pulmoner arter çapında artma saptanan olgulara EKO yapılmalı ve PH varlığı araştırılmalıdır

Anahtar kelimeler: sarkoidoz, PH, EKO, SFT, 6 DYT, BT

SUMMARY

ECHOCARDIOGRAPHIC MEASUREMENT OF PULMONARY ARTERIAL PRESSURE PATIENT WITH SARCOIDOSIS

Sarcoidosis, a disease of unknown origin, is a systemic granulomatous disease which principally affects lungs and lymphatic system. Pulmonary hypertension is a significant complication and is poor prognostic factor for sarcoidosis. In our study we grouped our patients according to echocardiographic criteria in 2009 ERS/ESC diagnosis and treatment guideline for pulmonary hypertension. We evaluated various tests of diagnosis and treatment as well as the associations between them.

This study was conducted with fifty patients who were diagnosed or being followed up in Ankara University Sarcoidosis Unit between December 2007 - June 2009. Patients who had pathologies which could have affected pulmonary artery pressure (eg. Mitral stenosis, cardiac insufficiency, congenital cardiac disorders, hypertension, connective tissue diseases associated with sarcoidosis such as scleroderma) were excluded.

PH prevalence in sarcoidosis, which was different in ethnic groups, was found to be 10 %in our study. Duration of disease in PH cases were observed to be longer without any association with the stage. In studies involving sarcoidosis patients with PH, correlation between PFT and pulmonary arterial pressure were very different. In cases with likely PH, PFT parameters such as FEV1 %, FVC%, MMF %were found to be lower. Although DLCO was less than 80 %in the group of likely PH and over 80 %in the other, there were no statistical difference between two groups. There also no correlation between PAP and DLCO %. But, there were correlation between DLCO %and duration and stage of disease. Lack of difference between two groups could be due to relatively low number of advanced stage likely PH cases or other mechanisms responsible for development of PH. Ratio of FVC/ DLCO were observed to be not that much important in differentiating isolated PH cases as it was in scleroderma, and considering the fact that there are various mechanisms

responsible for development of PH in sarcoidosis, more further studies are needed on this issue.

In our study 6 MWT was 464 m. Although there was no correlation between PAP and hypoxemia and 6 MWT in cases with PH significant desaturation with exercise was observed. Lack of significant difference in both the comparison of groups according to probability of PH and correlation analysis between 6 MWT and PAP could be due to small size of the study. It's thought that more studies are still being needed to evaluate the importance and the association of 6 MWT with PH in sarcoidosis. Significant differences regarding CT findings were found to be honey-comb areas and more importantly upper normal or dilated pulmonary artery diameter. But still, small case number was an important obstacle preventing reaching exact conclusions.

In conclusion, PH is an important complication of sarcoidosis. PH may develop even in cases with early radiological stages. Patients which has longer disease duration, decreased PFT parametres, 10% desaturation after 6 MWT, and patients who has increased pulmonary artery diameter in CT, should be evaluated by ECHO and should be searched for the presence of PH.

Key words: sarcoidosis, PH, ECHO, PFT, 6 MWT, CT

KAYNAKLAR

1. Kumbasar Ö.Ö. Sarkoidoz: *Göğüs Hastalıkları*. Ankara: Poyraz yayıncılık, 2009: 327-35.
2. Çapan N, Ertürk A. Sarkoidoz: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. *Diffüz Prankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara: Mesut matbaacılık, 2004: 169-195.
3. Lannuzi M.C, Rybicki A.B., Sarcoidosis. The New England Journal of Medicine 2007; 357:2153-67.
4. Musellim B., Kumbasar Ö.Ö., Ongen G. et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respiratory Medicine (2009) 103, 907-12.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA ve ark. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1885-9.
6. Martenstein H., Knochveränderungen bei lupus pernio. Z Haut Geschlechtskr 1923; 7:308.
7. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, ve ark. Familial aggregation of sarcoidosis: A Case- Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2085-91
8. McGrath DS., Daniil Z, Foley P, Epidemiology of familial sarcoidosis in UK. Thorax 2000; 55:751-54.
9. Judson MA, Hirst K, Iyengar SK, Comparison of sarcoidosis phenotypes among Affected african-American siblings. Chest 2006; 130:855-62.
10. Brewerton DA, Cockburn C, James DC, Neville E. HLA antigens in sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1977;27:227-9.
11. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Hum Genet 2003;73:720-35.

12. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1225-31.
13. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:406-12.
14. Çelik G, Figen E, Ülger AF, Ö.Ö Kumbasar, et al. Human Leucocyte Antigens A and B in Turkish Patients with sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(10): 449- 52.
15. 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.
16. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003;123:1527-35.
17. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999;116:1183-93.
18. Barnard J, Rose C, Newman L, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* 2005;47:226-34.
19. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* 2007;131:1414-23.
20. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:198-204.
21. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005;201:755-67. [Erratum, *J Exp Med* 2005;202:721.]

22. Dubaniewicz A, Kämpfer S, Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2006;86:60.
23. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, et al. Mycobacterium tuberculosis antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2007;27: 445-54.
24. Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
25. Celik G, Sen E, Ulger F, et al: Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology* 2005;10: 535-40.
26. Saleh S, Gosian S, Yakimova V, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2006;100: 2053-9.
27. Verschueren K, Essche EV, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1969-71.
28. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:71-6.
29. Fireman E, Kraiem Z, Sade O, Greif J, Fireman Z. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol* 2002;130: 331-7.
30. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:115- 21.
31. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:781-92.
32. Popper HH. Epitheloid cell granulomatosis of the lung: new insight and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis* 1999;16:32-46.

33. Gal AA, Koss MN. Pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:413-9.
34. Maarsseveen ACM, Velhuizen RW, Stan J. A quantitative histomorphologic analysis of lymph node granulomas in sarcoidosis in relation to cardiologic stage 1 and 2. *J Pathol* 134:441,1983.
35. Fraser R, Colman N, Müller N. Sarkoidoz. Türkteş H, eds. *Synopsis of Diseases of the Chest*. Ankara: Öncü basımevi,2006: 445-456.
36. Jovanic D. Pulmonary Sarcoidosis, *Clinics in Chest Medicine* 2008; 29: 459-73
37. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 997;18:755–85.
38. Vucinic Mihailovic V, Sharma OP. Atlas of sarcoidosis. London: Springer; 2005.
39. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.
40. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:40-4.
41. Idali F, Wiken M, Wahlstrom J, et al. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;27:451-9.
42. Gilman MJ., Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:721–4.
43. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1979;139:761–3.
44. Kruit A, Grutters JC, Gerritsen WB, et al. ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. *Respir Med* 2007;101:510-5.
45. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC; Airflow limitation in sarcoidosis. *Respir Med* 85:59-64,1991.

46. Mihailovic-Vucinic V, Zugic V, Videnovic-Ivanov J. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:436–41.
47. Lynch JP III. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24: 393–418.
48. Brauner M, Grenier P, Mompoin D, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989;172:467–71.
49. Baughman RB, Lower EE . Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Curr Opin Pulm Med* 13:439–444. 2007.
50. Baughman RB, Sparkman BK Lower EE. Assessment in Sarcoidosis Six-Minute Walk Test and Health Status *Chest* 132;207-213; 2007.
51. Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, et al. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006; 130:1496–1502.
52. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60:32–38.
53. Bernstein M., Konglemann FW., Sidlick DM., Beock's sarcoid. Report of a case with visceral involment. *Arch Intren. Med.* 1929; 44: 721-34
54. Nelson JE, Kirschner PA, Terstein AS. Sarcoidosis presenting as heart disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13:178-82.
55. Robert WC., McAllister HA Jr., Ferrans VJ., Sarcoidosis of the heart . A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group1) and review of 78 previously described necropsy patitents (group 11). *Am J Med* 1977;63:86-108
56. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299-302.
57. European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Sociatey (ERS) Guidelines fort he diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.

58. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1979;139:761–3.
59. Brauner M, Grenier P, Mompoin D, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989;172:467–71.
60. Huang C, Heurich A, Rosen Y, et al. Pulmonary sarcoidosis: roentgenographic, functional and pathologic correlations. *Respiration* 1979;37: 467–71.
61. Sharma O. Pulmonary sarcoidosis: radiographic features. In: James DO, editor. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 213–45.
62. Fraser RG, Pare JAP. *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1979. p. 1659–89.
63. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25: 783–8.
64. Rizzato G, Pezzano A, Sala G, et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur J Respir Dis* 1983;64(2):121–8.
65. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs* 2007; 67 (7) : 985- 996.
66. Guzman DE, Farver C, Parambil J, Culver DA. Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clin. Chest Medicine*. 2008; 29: 549-63
67. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, et al. With Sarcoidosis-Related Pulmonary Hypertension Distinctive Clinical, Radiographic, and Functional Characteristics of Patients. *Chest* 2005;128;1483-1489
68. T. Rasekaba, A. L. Lee, M. T. Naughton, T. J. Williams, A. E. Holland
The six-minute walk test: a useful metric for the Cardiopulmonary patient
Internal Medicine Journal 2009; 39: 495–501.
69. Alhamad EH. The six-minutes walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorasic medicine* 2009 ; 4: 60-63.

70. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–740.
71. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:68–74.
72. Handa T., Sonoko N, Shinji M. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006 ; 129: 1246-52.