

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SARKOİDOZ HASTALARINDA PULMONER
HİPERTANSİYON SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve SARISOY TATOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Ziya GÜLBARAN

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülin Çağatay'a; tez danışmanı sevgili hocam Prof. Dr. Ziya Gülbaran'a; özverisi ve titizliği ile tezimin her aşamasında büyük katkıları olan hocam Prof. Dr. Gülfer Okumuş'a; sarkoidoz hastalarına ekokardiyografik değerlendirme ve sağ kalp kateterizasyonu yapılmasında yardımları olan hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge ve Doktor Öğretim Üyesi Ekrem Bilal Karaayvaz'a; uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e; asistanlık süresi boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan diğer bütün hocalarıma, uyku ve solunum laboratuvarı çalışanlarına, kliniğin diğer çalışanlarına, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Sarısoy Tatoğlu
İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
I.GİRİŞ	5
II.GENEL BİLGİLER.....	6
A. SARKOİDOZ.....	6
1. Tanım ve Sınıflama.....	6
2. Epidemiyoloji.....	6
3. Etiyoloji	6
3-1.Kazanılmış Faktörler	6
3-2.Genetik Faktörler.....	7
4. İmmunopatogenez.....	7
5. Klinik Bulgular	8
5-1.Pulmoner Tutulum.....	8
5-2.Ekstra Pulmoner Tutulum.....	9
5-3.Kardiyak Tutulum	10
6. Tanı	10
7. Tedavi	12
B. PULMONER HİPERTANSİYON	13
1. Tanım	13
2. Klinik Sınıflandırma	14
3. Tanı	14
4. Tedavi	17
4-1.Kalsiyum kanal blokerleri	17
4-2.Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonisleri	18
4-3.Endotelin reseptör antagonistleri	18
4-4.Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ve guanilatsiklazstimülatörleri.....	19

4-5.Kombinasyon tedavisi	21
C. SARKOİDOZ İLİŞKİLİ PULMONER HİPERTANSİYON	22
1. Giriş	22
2. Epidemiyoloji.....	22
3. Etiyoloji	22
4. Tanı	24
5. Klinik önem ve prognoz	27
6. Tedavi	28
6-1.Sarkoidoz hedefli tedaviler.....	28
6-2.Pulmoner hipertansiyon hedefli tedaviler.....	28
6-2.1.Prostasiklin analogları	28
6-2.2.Endotelin reseptör antagonistleri	29
6-2.3.Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri	29
6-3.Balon anjiyoplasti.....	29
6-4.Oksijen tedavisi	29
6-5.Akciğer Transplantasyonu.....	30
III.MATERYAL VE METOD	31
IV.BULGULAR.....	33
V.TARTIŞMA	41
VI.KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

6DYM: 6 Dakika Yürüme Mesafesi

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

BHL: Bilateral Hiler Lenfadenopati

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

ERA: Endotelin Reseptör Agonistleri

FEV1: Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm

FS: Fonksiyonel Sınıf

FVC: Zorlu Vital Kapasite

KKB: Kalsiyum Kanal Blokerleri

KS: Kortikosteroid

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

OSAS: Obstuktif Uyku Apne Sendromu

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PDE-5i: Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PKUB: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SİPH: Sarkoidoz İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SpO₂: Oksijen Satürasyonu

TRV: Triküspit Regürjitasyon Velositesi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi



TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1. Sarkoidoz Evreleri	9
Tablo 2. PH Hemodinamik Sınıflandırma	13
Tablo 3. Pulmoner Hipertansiyon Güncellenmiş Sınıflaması	14
Tablo 4. Pulmoner Hipertansiyon Kuşkusu Taşıyan Semptomatik Hastalarda Ekokardiyografik Pulmoner Hipertansiyon Olasılığı.....	16
Tablo 5. PAH'ta basitleştirilmiş risk değerlendirme tablosu.....	20
Tablo 6. Sarkoidoz ilişkili PH'de etiyolojik faktörler.....	23
Tablo 7. Olguların demografik bilgileri	33
Tablo 8. Olguların ek hastalıkları.....	34
Tablo 9. Olguların sarkoidoz evreleri.....	34
Tablo 10. Olguların fonksiyonel bulguları.....	35
Tablo 11. TRV'ye göre grupların demografik özellikleri.....	35
Tablo 12. TRV'ye göre ek hastalıkların dağılımı.....	36
Tablo 13. TRV'ye göre olguların fonksiyonel ve ekokardiyografik değerlendirmesi.....	37
Tablo 14. Kateterizasyonda PH saptanan olguların özellikleri	39
Tablo 15. Sarkoidozda PH varlığının değişkenler ile korelasyonu.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa No**

Şekil 1. Sarkoidoz tanı algoritması	12
Şekil 2. Pulmoner Hipertansiyon tanı algoritması	17
Şekil 3. En son önerilen tedavi algoritması.....	21
Şekil 4. Dispnesi olan sarkoidoz hastalarında PH değerlendirme algoritması.....	26
Şekil 5. SİPH tanılı hastanın yönetimi	27



ÖZET

Giriş: Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon önemli derecede morbiditesi olan ve yüksek mortaliteyle seyreden önemli bir komplikasyondur. Etiyolojisi multifaktöriyel olup sıklığı konusunda çok az çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı sarkoidozda pulmoner hipertansiyon sıklığını belirlemek ve erken tanısı için kolay ulaşılabilir olan testlerle ilişkisini araştırmaktır.

Metod: Çalışmamıza 1996-2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İnterstitiyel akciğer hastalıkları polikliniğinde takip edilen 106 sarkoidoz hastası dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, sigara anamnezleri, mesleki ve çevresel maruziyetleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sarkoidoz evreleri, mevcut şikayetleri, takip süreleri, sarkoidoz sebebiyle aldıkları tedaviler ve süreleri, vücut kitle indeksleri, fonksiyonel kapasiteleri kaydedildi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi, difüzyon kapasitesi ölçümü ve 6 dakika yürüme testi yapılarak veriler kaydedildi. Hastalar transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilerek PH şüphesi yüksek olan hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. **(Etik kurul dosya No:2020/56).**

Bulgular: 106 sarkoidoz hastası çalışmaya dahil edildi. Olguların 78'i (%73.6) kadın, 38'i (%26.4) erkekti. Ortalama yaşları 49.5 ± 10.4 (23-72)/yıl olup ortalama tanı yaşı ise 42.6 ± 9.8 (18-69)/yıl idi. Yirmi kişide (%18.9) takip süresinde nüks saptanmış olup, 58 kişi (%54.7) daha önce sarkoidoz için tedavi almıştı. Ortalama tedavi süresi 27.6 ± 37.7 /ay idi. Sarkoidoz evrelerine bakıldığında olguların %84,9'u evre II ve III'tü. Ortalama 1. saniye zorlu ekspiratuar volümü (FEV1) 2434.3 ± 827 mL (830-5300mL), zorlu vital kapasite (FVC) 3177.2 ± 1230 mL (1260-6710 mL), difüzyon kapasitesi (DLCO) 82.9 ± 16.2 mmol/(min*kPa), 6 dakika yürüme mesafesi 423.6 ± 79 /m idi. Ekokardiyografide $TRV \geq 2.9$ m/s değeri saptanan olgulara yapılan sağ kalp kateterizasyonu sonucu %2.83 (n=3) oranında prekapiller pulmoner hipertansiyon saptandı. $TRV \geq 2.9$ m/s olan grupta EF değeri $TRV < 2.9$ m/s olan gruptan anlamlı ($p=0.037$) olarak daha düşüktü. Yine bu grupta halsizlik anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.04$) olmasına rağmen diğer semptomlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Spearman korelasyon analizinde sarkoidozda PH varlığıyla; TTE'de ölçülen sPAB artışı ($R_s=0.305$, $p=0.004$), yaş ($R_s=0.218$, $p=0.025$), halsizlik ($R_s=0.283$, $p=0.006$), nefes darlığı ($R_s=0.184$, $p=0.059$), göğüs ağrısı ($R_s=0.265$, $p=0.06$), hipertansiyon ($R_s=0.0226$, $p=0.020$) ve hipotiroidi ($R_s=0.315$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Fonksiyonel değerlendirmede ise FEV1 (mL)($R_s=-0.199$, $p=0.041$) ve FVC (ml) ($R_s=-0.201$, $p=0.039$) ile negatif korelasyon saptanırken PH'li grupta FVC değeri 1110.5 ml daha düşük bulundu. Pulmoner hipertansiyon

ile DLCO değerinin %60'ın altında olması arasında pozitif korelasyon ($R_s=0.413$, $p<0.001$) ile 6 DYM arasında ise negatif korelasyon ($R_s=-0.221$, $p=0.020$) saptandı. Pulmoner hipertansiyonlu grupta 6 DYM 103.6 m daha düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda sarkoidozlu hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı %2.83 olarak bulundu. Pulmoner hipertansiyon ile FVC ($R_s=-0.201$, $p=0.039$) ve 6 dakika yürüme mesafesi ($R_s=-0.221$, $p=0.020$) arasında negatif korelasyon; DLCO oranının %60'ın altında olmasıyla ise pozitif korelasyon ($R_s=0.413$, $p<0.001$) saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, pulmoner hipertansiyon, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi, difüzyon kapasitesi



ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension is an important complication with significant morbidity and high mortality. Its etiology is multifactorial and there are few studies about its frequency. The aim of our study is to determine the frequency of pulmonary hypertension in sarcoidosis and to investigate its relationship with easily accessible tests for early diagnosis.

Method: 106 sarcoidosis patients who were followed in the Interstitial Lung Diseases Polyclinic of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases between 1996-2020 were included in our study. Age, gender, smoking anamnesis, occupational and environmental exposures, additional diseases, medications used, sarcoidosis stages, current complaints, follow-up periods, treatments and durations they received for sarcoidosis, body mass indexes and functional capacities were recorded. Data were recorded by performing respiratory function test, diffusion capacity measurement and 6-minute walking test in all patients. Patients were evaluated by transthoracic echocardiography and right heart catheterization was performed in patients with high suspected PH (**EthicNo:2020/56**).

Results: 106 sarcoidosis patients were included in the study. 78 (73.6%) of the cases were female and 38 (26.4%) were male. Their mean age was 49.5 ± 10.4 (23-72)/year, and the mean age at diagnosis was 42.6 ± 9.8 (18-69)/year. Recurrence was detected in 20 patients (18.9%) during the follow-up period, and 58 patients (54.7%) had previously received treatment for sarcoidosis. The mean duration of treatment was 27.6 ± 37.7 /month. Looking at the stages of sarcoidosis, 84.9% of the cases were stage II and III. Mean forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 2434.3 ± 827 mL (830-5300 mL), forced vital capacity (FVC) 3177.2 ± 1230 mL (1260-6710 mL), diffusing capacity (DLCO) 82.9 ± 16.2 mmol/(min*kPa), the 6-minute walking distance was 423.6 ± 79 /m. Right heart catheterization in cases with TRV 2.9 m/s on echocardiography revealed pre-capillary pulmonary hypertension at a rate of 2.83% (n=3). The EF value was significantly lower in the group with TRV ≥ 2.9 m/s than the group with TRV < 2.9 m/s ($p = 0.037$). Again, although fatigue was significantly higher in this group ($p = 0.04$), no significant difference was observed between the groups in terms of other symptoms. In Spearman correlation analysis; positive correlation between increased sPAP measured at TTE ($R_s = 0.305$, $p = 0.004$), age ($R_s = 0.218$, $p = 0.025$), weakness ($R_s = 0.283$, $p = 0.006$), shortness of breath ($R_s = 0.184$, $p = 0.059$), chest pain ($R_s = 0.265$, $p = 0.06$), hypertension ($R_s = 0.0226$, $p = 0.020$), and hypothyroidism ($R_s = 0.315$, $p = 0.001$) with the presence of PH in sarcoidosis

was determined. In functional evaluation, negative correlation was found with FEV1 (mL) ($R_s = -0.199$, $p = 0.041$) and FVC (ml) ($R_s = -0.201$, $p = 0.039$), while FVC value was found to be 1110.5 ml lower in the group with PH. A positive correlation was found between pulmonary hypertension and DLCO value below 60% ($R_s = 0.413$, $p < 0.001$) and a negative correlation ($R_s = -0.221$, $p = 0.020$) between 6 MWD. 6 MWD was 103.6 m lower in the group with pulmonary hypertension.

Conclusion: In our study, the frequency of pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis was 2.83%. Negative correlation between FVC ($R_s = -0.201$, $p = 0.039$) and 6-minute walking distance ($R_s = -0.221$, $p = 0.020$) with the presence of pulmonary hypertension, positive correlation between DLCO rate below 60% and the presence of pulmonary hypertension in sarcoidosis ($R_s = -0.221$, $p = 0.020$) = 0.413, $p < 0.001$) was determined.

Keywords: 6 minute walking test, diffusing capacity, pulmonary hypertension, sarcoidosis, pulmonary function test

I.GİRİŞ

Sarkoidoz, sıklıkla akciğer ve lenfatik sistemi tutan, çeşitli organlarda immün granülom formasyonu ile karakterize sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Klinik prezentasyonunun çeşitli ve nonspesifik olması sebebiyle tanısı zor ve gecikmeli konulabilmektedir.¹ Hastaların %90'ından fazlasında akciğeri tutulumu olmasının yanısıra kalp, deri, göz ve santral sinir sistemini de etkilenebilmektedir.² Hastalık insidansı dünya genelinde oldukça değişken olmakla beraber ülkemizde yapılan çalışmada yıllık insidansı 4/100,000 olarak bulunmuştur.³

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) >20mmHg olması olarak tanımlanmaktadır.⁴ Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon (SİPH), PH sınıflamasında Grup 5'te yer almaktadır.⁵ Prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber daha önce yapılan çalışmalarda %3 ile %20.8 arasında, transplantasyon listesindeki hastalarda ise %75 oranında raporlanmıştır.⁶⁻¹⁰ Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon birden fazla mekanizma ile oluşabilir. Bunlar; vasküler değişiklikler, damar duvarındaki fibrotik destrüksiyon, parenkimal hastalık ve adenopatilerin damarlara direkt basısı gibi faktörlerdir.^{6,7}

Pulmoner hipertansiyonda; nefes darlığı, yorgunluk, güçsüzlük, anjina ve senkop gibi non spesifik semptomlar olabilir.⁸ İlk basamak tanı yöntemi olarak transtorasik eko-kardiyografi (TTE) kullanılır. Ancak kesin tanısı ve tedavi kararı için ise sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılması gerekir.⁹

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon önemli derecede morbiditeye sebep olan ve mortaliteyi belirgin şekilde artıran bir komplikasyondur.⁷ Tanı ve tedavi yaklaşımında interstisyel akciğer hastalığında uzmanlaşmış göğüs hastalıkları, kardiyoloji, radyoloji uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir.¹⁰ Tedavinin amacı vasküler, hemodinamik ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmektir. Ancak tedavi konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcut olup optimal bir tedaviden söz edilememektedir.¹¹ Bu nedenle, tedavi bireysel fayda sağlayabilir, ancak hastadaki etkinliği için bir kanıt bulunmamaktadır. Önerilen tedaviler sarkoidozda PH'nin altında yatan mekanizmalara yöneliktir. Bu stratejiler sarkoidoz hedefli tedavi ve PH hedefli tedavi olarak ayrılabilir.¹⁰

Bu çalışmanın amacı sarkoidoz tanılı hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli derecede artıran bir komplikasyon olan PH'nin ülkemizdeki sıklığını belirlemek ve PH'nin erken tanısı için daha kolay ulaşılabilir olan solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve 6 dakika yürüme testi (6DYT) verileriyle olan ilişkisini belirlemektir.

II.GENEL BİLGİLER

A.Sarkoidoz

1.Tanım ve sınıflama

Sarkoidoz, sıklıkla akciğer ve lenfatik sistemleri tutan, çeşitli organlarda immun granülom formasyonu ile karakterize sebebi bilinmeyen bir hastalıktır.¹ Tipik olarak 20 ile 60 yaşları arasında olup, hastalık başlangıcı siyah ırkta beyazlara göre 10 yıl erken görülmektedir.¹² Sarkoidozda en sık prezentasyon, bilateral hiler lenfadenopatidir (BHL).¹³ Ancak %30'a varan oranlarda ekstra torasik tutulumlarla da karşımıza çıkabilir.¹⁴⁻¹⁷

Sarkoidoz tanısı için; uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığında kazeifikasyon içermeyen granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Teşhis doku biyopsisini gerektirse de, özel durumlarda tek başına klinik-radyolojik bulgulara dayanarak varsayımsal bir tanı konulabilir. Ayrıca diğer granümatöz hastalıkların dışlanması da tanı için önemlidir.¹⁸

2.Epidemiyoloji

Sarkoidoz, tüm dünyada ve ırklarda, her iki cinsiyeti ve her yaş grubunu etkileyebilen bir hastalıktır.¹⁹ Ancak bölgesel insidans/prevalans, hastalık şiddeti, spesifik organ tutulumu, akciğer fonksiyonel bozukluğu ve prognoz farklı etnik kökenlere göre değişir.^{12,20} Sarkoidoz vakalarının çoğu dördüncü veya beşinci dekada tanı alır. Coğrafi bağımlılığa rağmen hafif bir kadın üstünlüğü bulunmaktadır.²¹ Ülkemizde yapılan 293 sarkoidoz hastasının değerlendirildiği çalışmada kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülmüştür. Yine bu çalışmada hastalığın görülme yaşı ortalama 44 ± 13 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 38 ± 12 yıl, kadınların ise 48 ± 13 yıl olarak saptanmıştır.³

Sarkoidozda mortalite %1-5 arasında bildirilmiştir. Mortalitenin en sık nedeni ise solunum yetmezliğidir.¹⁹

3.Etiyoloji

Sarkoidozun kesin nedeni hala bilinmemektedir. Birçok çalışma, genetik yatkınlığın, enfeksiyöz nedenlerin ve çevresel faktörlerin hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.²²⁻²⁴

3-1.Kazanılmış Faktörler

Kesin kanıtlanmamış olmasına rağmen çeşitli enfeksiyon etkenleri (Herpes virüs, Epstein-barr virüs, Retrovirüs, Koksaki B, Sitomegalovirus, Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes, Mycobacterium tuberculosis ve diğer mikobakteriler), çam polenleri, kil, talk, alüminyum,

zirkonyum etiolojide suçlanan faktörler arasında yer almaktadır.¹⁸ Tarımla uğraşan, insektisid, pestisit maruziyeti olan kişilerde maruziyetin sarkoidozla ilişkili olduğu görülmüştür.²⁵ Türkiye'de yapılan çalışmada ise olguların yarısının ev hanımı olduğu görülmüş ve hastalıkla ilişkilendirilecek mesleki bir etkilene bulunamamıştır.³

3-2.Genetik Faktörler

Bir ailenin birden fazla üyesinde ortaya çıkan sarkoidoz, genetik yatkınlık olasılığını gündeme getirmiştir.^{22,26} Bu genetik yatkınlığın T hücre fonksiyonu, antijen tanıma sistemi, granülom ve progresif fibrozis oluşumunu etkileyen gen bölgelerinde olduğu düşünülmektedir.²⁷ Bir vaka-kontrol çalışmasında; 706 hasta ve 27.000'den fazla birinci ve ikinci derece akrabanın değerlendirmesinde, birinci derece akrabaların sarkoidoz gelişimi açısından daha yüksek riskli olduğu görülmüştür.²⁸

HLA ve sarkoidoz ilişkisi uzun zamandır araştırılmakta olan bir konudur. İlk yayında akut sarkoidoz ile sınıf 1 HLA-B8 antijeni arasındaki ilişki araştırılmış, HLA-DRB1 ve DQB1 antijenleri ile sarkoidoz arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmüştür.^{29,30} Son çalışmalarda ise, HLA genotiplerinin hastalığın kendine değil de, hastalık formuna yatkınlık oluşturduğu; örnek olarak HLA-DQB1*0201 ve 0301 ile akut seyir ve iyi prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.³¹ Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında genler araştırılmaya devam edilmektedir. Angiotensin converting enzyme (ACE), C-C kemokin reseptör 2 ve 5, kistik fibrozis transmembran regülatör, interlökin-1 β , tümör nekrozis faktör- α (TNF), transforming growth faktör- β (TGF- β), vitamin D reseptörü bunlardan bazılarıdır.³²

4.İmmünopatogenez

Sarkoidoz hastalığında ilk olarak etkilenen dokularda CD4+ T hücreler ve monosit/makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. Önemli olan, CD4+ T hücreler ile antijen sunan hücrelerin (APC) bağlanarak granülom oluşumunu başlatmasıdır.³³ APC'ler, TNF- α , interlökin 12 (IL-12), IL-15, IL-18 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretir. IL-12, TH-1 yanıtı başlatan en önemli faktördür. Aktive olan CD4+ hücrelerin TH-1'e dönüşmesi ile IL-2 ve interferon- gama (IFN- γ) üretilir. IL-2, T lenfosit klonların aktivasyonuna ve genişlemesine neden olurken, IFN- γ , makrofaj aktivasyonuna yol açmaktadır. IFN- γ makrofajların dev hücrelere dönüşümünde önemli rol oynar. Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epitelioid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başta CD4+ T lenfositlerinin, CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerinin sardığı bir oluşumdur.

Erken evrelerde tutulan tüm organlarda yoğun olarak CD4+ T lenfositler bulunur. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4+/CD8+ oranı artmış saptanır. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve

interstisyumda lenfositler toplanarak bronkoalveolar lavajda CD4+/CD8+ oranı yüksek bulunur.

Granülomlar, %60 regrese olabilmesine rağmen, %20-25 olguda pulmoner fibrozis gelişir. Sarkoidoz hastalığında pulmoner fibrozisin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Matriks metalloproteinazların, sarkoidozlu hastaların BAL ve balgam örneklerinde arttığı görülmüş ve BAL örneklerinde karşılık olarak metalloproteinaz 1 inhibitöründe artış görülmemiştir. Bu proteaz aktivite, ekstrasellüler matriks yıkımını ve yeniden yapılanmasını uyarır. TH-1 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-2, IFN- γ) yerini TH-2 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-4,10,13) alması ile fibrozis oluşur. TH-2 sitokinleri ile aktive olan alveolar makrofajlardan fibronektin ve C-C motif ligand 18 (CCL-18) kemokinleri salgılanır. CCL-18, akciğer fibroblastlarından kollajen yapımını artırır ve bu kemokin salındıkça pulmoner fibrozis süreci hızlanır.^{34,35}

5.Klinik bulgular

Sarkoidoz multisistemik bir hastalık olduğundan çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza gelebilmektedir. Bu prezentasyonlar, etnik farklılıklara, hastalık süresine, tutulum bölgesine ve granümatöz sürecin etkinliğine göre değişebilmektedir.^{18,36} Ateş, kilo kaybı, yorgunluk ve güçsüzlük gibi nonspesifik konstitüsyonel semptomlar da hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir.¹⁸

5-1.Pulmoner Tutulum

Akciğer ve intratorasik lenf nodları sarkoidozda en çok etkilenen organlardır (%90'dan fazla hastada).³⁷ Dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı hastaların 1/3'ünden 1/2'sine kadar görülebilmektedir. Hemoptizi ve çomak parmak ise nadir görülür.

Sarkoidozda intratorasik değişiklikler postero anterior (PA) akciğer grafisi bulgularına göre 5 evreye ayrılır (Tablo1). Evre 0'da görülebilir intratorasik değişiklik yoktur. Evre I'de BHL görülür, parankimde görülebilir bulgu yoktur ancak parankimal granülomlar sıklıkla akciğer biyopsisinde görülebilir. Bu hastaların neredeyse yarısı asemptomatiktir ve hastaların büyük bir kısmında spontan regresyon görülür. Ancak bu hastaların %5'inden azı 10 yıllık periyotta kronik respiratuar bozukluğa ilerler.³⁸ Evre II'de BHL'ye parankimal infiltrasyon eşlik eder. Evre III'te BHL'nin eşlik etmediği parankimal infiltrasyonlar görülür. Evre IV'te ise bal peteği, hiler retraksiyon, bül, kistler ve amfizemin olduğu ileri fibrozis görülür.³⁹

Tablo-1: Sarkoidoz evreleri

Evre	Bulgu	Sıklık yüzdesi	Tedavisiz regresyon oranı
0	Normal	5-10	
I	Bilateral hiler lenfadenopati	40-50	55-90
II	Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal değişiklik	30-40	40-70
III	Fibrozin eşlik etmediği parankimal değişiklikler	15-20	10-20
IV	Fibrozis	2-5	0

5-2.Ekstratorasik tutulum

Hastaların yaklaşık üçte birinde palpe edilebilen periferik lenf nodları mevcuttur. En sık servikal, aksiller, epitroklea ve inguinal lenf nodları tutulur.⁴⁰

Deri tutulumu, hastaların üçte birinde görülür ve sarkoidozun en sık görülen ekstratorasik belirtisidir.^{37,40} Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise %33.4 saptanmıştır.⁴¹ Kutanoz sarkoidoz, sarkoidoza özgü deri lezyonları (örn, non kazeifiye granülomların olduğu deri lezyonları) ve nonspesifik deri lezyonları (örn, eritema nodozum) olarak kategorize edilebilir. Her iki tip lezyon da eşit derecede yaygındır. Eritema nodozum ise en yaygın non spesifik cilt lezyonudur. Tipik olarak ağırlı, eritemli ve ağırlıklı olarak alt ekstremitelerin ön yüzlerinde bulunur.⁴²

Oküler sarkoidoz, ikinci en sık görülen ekstratorasik bulgusudur. Bildirilen oküler tutulum %10 ile %25 arasında değişmekte olup, siyah ırkta ve kadınlarda daha sık görülmektedir.^{37,43,44} Gözün herhangi bir kısmı etkilenebilir; üveit, en yaygın tutulum şeklidir.

Sarkoidozlu hastaların %25-39'unda eklem ağrıları ortaya çıkarken deforme edici artrit nadirdir.⁴⁵ En sık tutulan eklemler; dizler, ayak bilekleri, dirsekler, bilekler ve el ve ayakların küçük eklemleridir.

Karaciğer tutulumu oldukça sık görülmektedir (antemortem serilerden %30, postmortem serilerde %80'e varan oranlarda).⁴⁶⁻⁵⁰ Hastaların çoğu asemptomatik seyreder, nonspesifik karın ağrısı, bulantı ve yorgunluk en sık görülen semptomlardır.^{48,51,52} Prognozu, spontan regrese olması ve kortikosteroidlere hızlı yanıt vermesi sebebiyle oldukça iyidir.^{48,52}

Sarkoidozlu hastaların sinir sistemi tutulumu %3 ile %10 arasında değişmektedir.^{46,47} Nörosarkoidoz vakalarının %90'ından fazlasında, özellikle akciğerlerde ve intratorasik lenf düğümlerinde sarkoidozun sistemik belirtileri de gözlenir.⁵³ Sinir sisteminin herhangi bir

bölümü etkilenebilir ve tek bir hastada birden fazla tutulum görülebilir.^{53,54} En sık tutulan bölgeler kraniyal sinirler, meninksler ve beyin parankimidir.^{53,55}

Sarkoidozun klasik renal tutulumu granümatöz interstisyel nefrittir ve postmortem çalışmalarda %20 oranında görülmüştür.^{56,57}

5-3.Kardiyak Tutulum

Sarkoidozda bildirilen kardiyak prevalans %1 ile %23 arasında değişiklik gösterir.^{14,23,44,46,47} Kardiyak sarkoidozun tespiti ve teşhisi için kullanılan yöntemler ve kriterlerdeki farklılık muhtemelen bu geniş aralıktan sorumludur. Kardiyak sarkoidoz tutulumu diğer organlarda tutulum olmadan izole olarak görülebilir. Buradaki önemli patoloji, aritmi ve kardiyomiyopatiye yol açan miyokardiyumun granümatöz enflamasyonudur.⁵⁸ En yaygın aritmi tipi, hastaların yaklaşık yarısını oluşturan atriyoventriküler bloktur ve bunu ventriküler taşikardi ve supraventriküler aritmi izler.^{59,60} Hastalar, özellikle hastalığın erken evresinde asemptomatik olabilir veya çarpıntı, senkop ve hatta ani kardiyak ölüm görülebilir.⁶¹ Kardiyomiyopatinin bir sonucu olarak kalp yetmezliği, %10-20 hastada kardiyak sarkoidozun ilk belirtisidir.^{59,60} Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu(EF) dilate kardiyomiyopatili ve korunmuş EF'li restriktif kardiyomiyopatili kalp yetersizliği görülebilir.⁵⁸

6.Tanı

Yoğun, çoğunlukla non kazeifiye, dev hücreli granülomların histopatolojik tespiti ile sarkoidozla uyumlu bir klinik-radyolojik modelin desteklendiği durumlarda başka bir granümatöz hastalığa dair herhangi bir kanıt yoksa kesin sarkoidoz tanısı konur.⁶² Tanı süreci kesin klinik-radyolojik patern, sarkoidoz ile uyumlu granümatöz inflamasyonun histopatolojik tespiti, organ tutulumunun değerlendirilmesi ve hastalığın progresyon olasılığının değerlendirilmesi şeklinde ilerler.

Ancak bazı durumlarda doku tanısı olmadan da sarkoidoz olarak kabul edilebilir. Bunlar Löfgren sendromu (artrit, eritema nodozum, BHL), Heerford sendromu (ateş, protis bezinde büyüme, anterior üveit, fasiyal paralizi), Galyum 67 sintigrafisinde ki lakrimal ve parotis bezlerde tutulum (panda belirtisi) ile sağ paratrakeal ve bilateral hiler tutulumdur (lambda belirtisi).⁶³

Sarkoidozun tipik özellikleri olmaksızın, non kazeifiye granülomlar tek bir yerde tespit edildiğinde potansiyel ayırıcı tanılar dışlanmalıdır (örn. mikobakteriyel veya fungal enfeksiyon, aşırı duyarlılık pnömoniti, yaygın değişken immün yetmezlik(CVID), lenfoproliferatif bozukluk, pnömokonyoz)⁶⁴ ve 'sarkoid benzeri' durumlar akla gelmelidir.

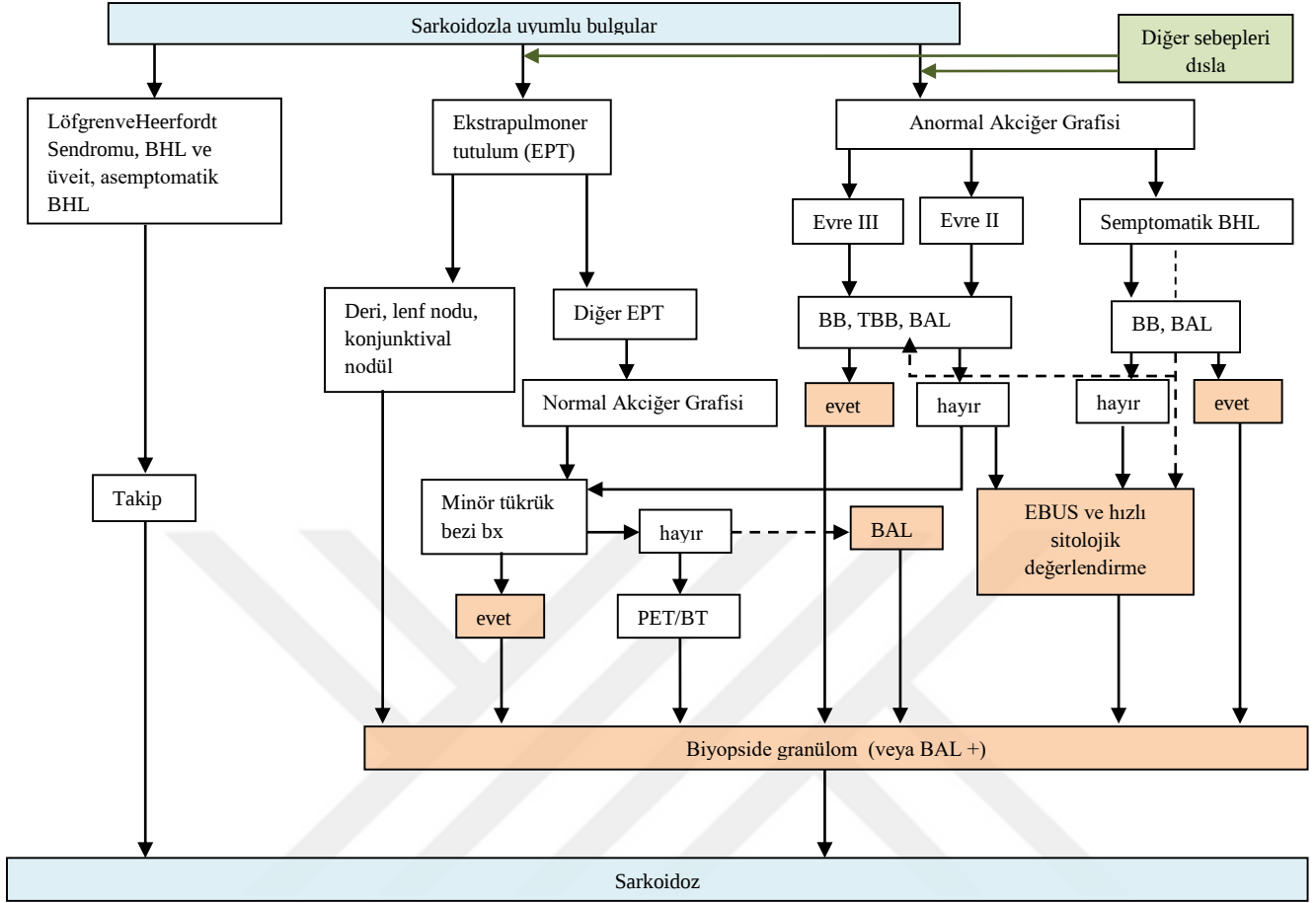
Sarkoidoz düşünülen hastalardan öykü ve fizik muayeneden sonra akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT, DLCO), tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya (karaciğer,

böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi), 24 saatlik idrar kalsiyumu, elektrokardiyogram(EKG) ile tüberkülin deri testi (PPD) yaptırılmalı, tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmeli ve fiberoptik bronkoskopi, bronş mukoza ve transbronşiyal akciğer biyopsisi, bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleme istenmelidir.^{65,66}

Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi ve takibi için, en önemli parametre olan vital kapasite ve en sensitif test olan difüzyon kapasitesini de kapsayan solunum fonksiyon testleri gereklidir.⁶⁶ Genel olarak, akciğer fonksiyonunda restriktif patern görülebilmektedir; obstrüktif patern ise bronşlarda granülomatöz doku tarafından doğrudan daralma, peribronşiyal fibroz, lenf düğümleri tarafından kompresyon veya küçük hava yollarının tutulmasından ibaret olabilen hava yollarının tutulumuna işaret eder. Belirgin obstrüksiyon yerine, bronşiyal hiperreaktivite, vakaların %30-50'sinde oldukça sık görülür ve yaygın bir şikayet olan kuru öksürükten sorumlu olabilir.^{67,68}

En iyi biyopsi bölgesi, lezyonun erişilebilirliğine, işlemin güvenliğine ve potansiyel verimine bağlıdır. Yüzeyel lezyonların biyopsi örnekleri (eritema nodozum dışındaki deri lezyonları, palpe edilebilen periferik lenf nodları, minör tükürük bezi veya görünür konjunktival nodüller) diğer bölgelerden önce düşünülmelidir. Eğer bu faktörlerden hiçbiri bulunmuyorsa akla fleksibl bronkoskopi ile endobronşial ve transbronşial akciğer biyopsisi, endobronşial ultrasonografi(EBUS) eşliğinde ile lenf nodu örnekleme gelmelidir.¹ EBUS ile transbronşiyal iğne aspirasyonu, yüksek tanısal oranı sebebiyle mediastinal ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesi için mediastinoskopinin yerini almıştır.⁶⁶

Bronkoalveolar lavajda olguların %80'inde orta derecede (%20-50) lenfositoz ve %50'sinde CD4/CD8 oranı 3,5'tan yüksek bulunmuştur. Bu bulgular sarkoidoz tanısını desteklemek için kullanılır.⁶⁹

Şekil-1:Sarkoidoz tanı algoritması¹

BHL, bilateral hiler lenf nodu; BB, bronşial biyopsi; TBB, transbronşial biyopsi; Bx, biyopsi; BAL, bronkoalveolar lavaj; EBUS, endobronşial ultrasonografi; PET/BT, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

7.Tedavi

Sarkoidozun prognozunda farklılıklar olması, tedavinin yan etkilerinin olması ve hastaların büyük bir kısmında spontan remisyon görülmesi sebebiyle tedavi kararı alınırken dikkatli olunması gerekir. Hastalara kişiselleştirilmiş bir yaklaşım; değişen hastalık belirtileri, tedavi yanıtındaki önemli değişkenlik ve tedavi seçeneklerindeki geniş yelpazenin bir sonucu olarak zorunlu görünmektedir.⁷⁰ Evre I'de spontan remisyon oranı %55-90, Evre II'de %40-70, Evre III'te %10-20'dir. Evre IV'te ise spontan remisyon görülmez.^{39,71}

Kortikosteroidler(KS), güçlü makrofaj inhibisyonu ve lenfosit aktivasyonuna bağlı olarak pulmoner sarkoidozun farmakolojik tedavisinin temel dayanağıdır. Sarkoidozda birinci basamak tedavi olarak kabul edilirler. Tedavinin dozu ve süresi hakkında yeterli kanıt yoktur. Son veriler ve biriken klinik deneyimler, başlangıç dozunun (20-40 mg prednizon eşdeğeri) 1-3 ay süreyle verilmesi sonrası tekrar değerlendirilerek, ardından 5-10 mg/gün idame dozuna azaltılarak bir yıla kadar uzayabilecek şekilde tamamlanmasını önermektedir.³⁹

Deri lezyonları, anterior üveit veya öksürük gibi hafif hastalığı olan hastalarda gerekli olan

tek şey topikal steroid tedavisi olabilir. Sistemik ve semptomatik hastalığı olanlarda genellikle oral kortikosteroidler kullanılır. Sistemik terapi, kardiyak ve nörolojik tutulumunda, tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumunda ve hiperkalsemi için endikedir. Akciğer ve diğer akciğer dışı tutulumlarda çoğu hekim genellikle ilerleyici semptomatik hastalığın tedavi edilmesi gerektiğini düşünmektedir.^{39,72}

Kortikosteroidlere rağmen progrese olan veya KS toksisitesi/yan etkisi gelişen hastalarda sitotoksik/antimetabolit ajanlar da kullanılmaktadır. Metotreksat, pulmoner sarkoidoz için en yaygın kullanılan ve iyi çalışılmış ajandır.^{73,74} Normal doz haftalık 10-25mg oral veya intramüsküler olarak uygulanmasıdır. Maksimum etkinliğe tedavi başlangıcında 2-3 ay sonra ulaşır. Daha az olarak kullanılan ajanlar ise azatioprin, leflunomid, mikofenolat ve klorokin/hidroksiklorokindir.^{74,75}

Bir diğer tedavi seçeneği ise biyolojik ajanlardır. Antimetabolitleri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. En sık kullanılan tümör nekrozis faktör (TNF) alfa inhibitörleridir. Bunlardan ise en sık kullanılanlar sırasıyla infliksimab ve adalimumabdır.³⁸

B.Pulmoner Hipertansiyon

1.Tanım

Pulmoner hipertansiyon, progresif pulmoner vasküler direnç artışıyla giden, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi nonspesifik semptomlar yanında sessiz de seyredebilen ve ilerlediğinde kalp yetmezliği ve erken ölüme sebep olan kompleks ve progresif bir hastalıktır. Hemodinamik olarak dinlenme konumundaki SKK'da ölçülen oPAB değerinin >20mmHg, pulmoner vasküler direnç (PVD)'nin de ≥ 3 Wood Ünitesi(WU) olması şeklinde tanımlanır.^{5,9}

Hemodinamik olarak pre-kapiller, izole post-kapiller ve kombine pre ve post-kapiller olarak sınıflandırılır (Tablo-2).

Tablo-2: PH hemodinamik sınıflandırma

Tanım	Özellik	Klinik Grup
PH	oPAB>20 mmHg	Tüm gruplar
Pre-kapiller	oPAB>20 mmHg PKUB $\leq$ 15 mmHg PVD $\geq$ 3 WU	1,3,4,5
İzole post-kapiller	oPAB>20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD <3 WU	2 ve 5
Kombine pre ve post-kapiller	oPAB>20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD $\geq$ 3 WU	2 ve 5

2.Klinik Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon saptanan olgular klinik durumlar patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş grupta toplanmaktadır (Tablo-3).

Tablo-3: Pulmoner hipertansiyon güncellenmiş sınıflaması

- 1. Pulmonerarteriyel hipertansiyon (PAH)**
 - 1.1 İdiyopatik PAH
 - 1.2 Kalıtsal PAH
 - 1.3 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH
 - 1.4 PAH'ın birlikte olduğu hastalıklar:
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Sistolomiyazis
 - 1.5 Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süre yanıt veren PAH
 - 1.6 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH
 - 1.7 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu
- 2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH**
 - 2.1 KEFKY'ye bağlı PH
 - 2.2 DEFKY'ye bağlı PH
 - 2.3 Kalp kapağı hastalıkları
 - 2.4 Kapiller sonrası PH'ya yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları
- 3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıklarına bağlı PH**
 - 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları
 - 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
 - 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları
 - 3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi
 - 3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları
- 4. Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH**
 - 4.1 Kronik tromboembolik PH
 - 4.2 Pulmoner arteri tıkanan diğer hastalıklar
- 5. Mekanizması net bilinmeyen ve /veya çok faktörün etkisi ile olan PH**
 - 5.1 Hematolojik hastalıklar
 - 5.2 Sistemik ve metabolik hastalıklar (Langerhans hücreli Histioyitoz, Sarkoidoz..)
 - 5.3 Diğerleri
 - 5.4 Kompleks doğumsal kalp hastalıkları

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatozis; PH: Pulmoner hipertansiyon; KEFKY: Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği; DEFKY: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği

3.Tanı

Pulmoner hipertansiyon sıklıkla efor dispnesi, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı, senkop ve öksürük gibi nonspesifik semptomlarla başvurmaktadır. Hastalığın progresyonuyla ödem, asit, abdominal distansiyon gibi sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar. Nadiren hemoptizi, Ortner sendromu/ses kısıklığı (tek taraflı vokal kord paralizi) ve aritmiler PH'de görülebilir.⁷⁶

Kan testleri PH tanısında yararlı değildir; fakat bazı PH tiplerinin etiyojisinin ve uç organ hasarının tespiti için yapılması gerekmektedir. Rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testleri, ayrıca bir dizi diğer özgül kan testi yapılmalıdır. Klinik bulgular varsa, hepatit serolojisi bakılmadık.⁷⁷⁻⁸⁰ Pulmoner hipertansiyon sebebi olan bazı romatizmal hastalıkların tetkiki açısından romatolojik markerlarda şüphe varlığında istenmelidir.

Akciğer grafisinde ise ana pulmoner arterde genişleme, buna karşılık periferik kan damarlarında silikleşme (budanma) görülür. Ayrıca grup 3 PH'de, SFT ve DLCO ile beraber akciğer tutulumunu değerlendirmek de faydalıdır.

Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) özellikle Grup 3 PH etiyojinde yer alan, akciğerin parankimal hastalıklarının değerlendirmede önemlidir. Toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MRG anjiyonun sınırlı kullanımı olmasına rağmen, kardiyak MRG özellikle konjenital anomalilerin saptanmasında, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ve izlemde kullanılabilir. Son yıllarda, kardiyak MRG verileri ile SKK'ya gerek duymadan pulmoner arter basınçlarını modelleyen pek çok çalışma yapılmıştır.⁸¹

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tetkik etmek amacıyla ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığının %90-100, özgüllüğünün ise %94-100 gibi yüksek oranlarda olması, tarama yöntemi olarak tercih edilme nedenleri arasında yer almaktadır.⁸²

EKG, PH'yi destekleyen kanıtlar sağlayabilir, ancak normal bir EKG tanıyı dışlamaz.

Transtoraksal ekokardiyografi, PH şüphesi olan olguların taramasında, tanısında, takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde; yaygın ve kolay uygulanabilmesi, ucuz, non-invaziv ve tekrarlanabilir olması sebebiyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir.⁸³ Ayrıca doğumsal kalp hastalıklarını (DKH) saptamada iki boyutlu, Doppler ve kontrast incelemeler kullanılabilir. Pulmoner hipertansiyonun kalp üzerindeki etkilerini görüntülemek ve sürekli dalga Doppler ölçümlerinden pulmoner arter basıncını (PAB) tahmin etmek için kullanılır. Sistolik PAB (sPAB) ölçümünde, basitleştirilmiş Bernoulli denklemiyle (*Bernoulli denklemi* = $4x$ (*triküspit yetersizliği akım hızı*)², sağ atriyum basıncı göz önünde bulundurularak, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı-Triküspit regürjitasyon hızı(TRV) esas alınır.

Ekokardiyografik olarak PH ihtimalinin belirlenmesi için ana değişken olarak (tahmin edilen sPAB değil de) zirve TRV'nin sürekli dalga Doppler ile ölçümünün kullanılmasını önerilir.⁹ Sağ atriyum ve sağ ventrikül genişlemesi, interventriküler septumun düzleşerek sol ventrikülün 'D' şeklini alması, sağ ventrikül duvar kalınlığının artması, pulmoner arter dilatasyonu ve perikardiyal effüzyon PH düşündürülen diğer ekokardiyografik bulgulardır(Tablo-4).

Tablo-4: Pulmoner hipertansiyon kuşkusunu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı

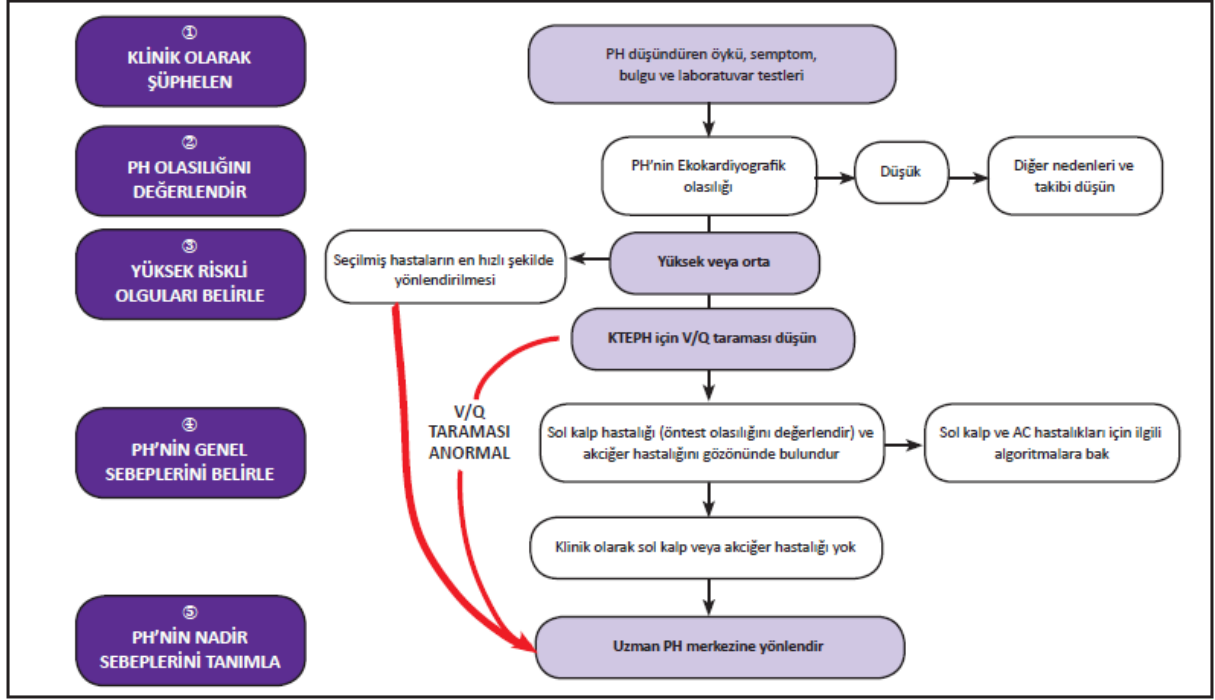
Zirve triküspit yetersizlik akım hızı (m/s)	Diğer TTE 'PH' bulgularının varlığı	Ekokardiyografik PH olasılığı
$\leq 2,8$ ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
$\leq 2,8$ ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	
2,9-3,4	Var	Yüksek
$\geq 3,4$	Gerekli değil	

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu,2020)

Sağ kalp kateterizasyonu, kateter yardımıyla sağ kalp boşluklarına transvenöz yoldan ulaşılarak hemodinamik kayıtların alındığı girişimsel bir işlemdir.⁸⁴ Pulmoner hemodinamiğin değerlendirilmesinde altın standarttır. Pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğun ciddiyetini değerlendirmek ve seçilmiş hastalarda vazoreaktivite testi yapmak için zorunludur.⁸⁵ Girişimsel olmakla birlikte morbidite (%1,1) ve mortalitesi (%0,055) yüksek değildir.⁸⁶ Sağ kalp kateterizasyonu ile PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyum ve ventrikül basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), kalp debisi, oksijen satürasyonu (süperior vena kava, pulmoner ve sistemik arterler) başta olmak üzere birçok hemodinamik parametre değerlendirilebilmektedir.

Vazoreaktivite testi (iv epoprostenol, adenozin veya nitrik oksit ile), uzun süreli kalsiyum kanal blokeri tedavisinden fayda görebilecek hastaların tanısında işlem sırasında yapılan ek tetkiktir. Seçilen ajanın uygulamasından sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ve oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite testi “pozitif” olarak değerlendirilir. Bu işlem teknik açıdan zorlu bir işlem olduğu için yalnızca deneyimli merkezler tarafından yapılması önerilmektedir.

Şekil-2: Pulmoner Hipertansiyon Tanı Algoritması



(Türk Toraks Derneği Pulmoner Hİpertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu,2020)

4.Tedavi

Pulmoner hipertansiyon tanılı hastada tedavi yaklaşımı, hastanın 5 grubu içeren klinik sınıflamada bulunduğu yere göre belirlenir. Hastalara öncelikle fiziksel aktivite ve gözetim altında pulmoner rehabilitasyon, gebelik, doğum kontrolü ve menapoz sonrası hormon tedavisi, enfeksiyondan korunma, komorbiditelerin yönetimi, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmalık ve seyahat konularında eğitim verilmelidir.

Tedavinin diğer önemli basamağı semptomatik tedavidir. Hipoksik hastalarda oksijen desteğinin verilmesi, sağ ventrikül yetersizliği ve sıvı yüklenmesi olan hastalarda diüretik kullanımı, anemisi olan hastalarda demir eksikliğinin tetkiki ve replase edilmesi önemlidir.^{87,88}

Spesifik tedavi seçenekleri ise kalsiyum kanal blokerleri (KKB), prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri, endotelin reseptör agonistleri (ERA), fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilatsiklaz stimülatörleri olarak sınıflandırılır.

4-1.Kalsiyum kanal blokerleri

Kateterizasyon işlemi sırasında akut vazodilatör testi pozitif görülen idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (İPAH) olgularda yararlı oldukları gösterilmiştir.^{89,90} En sık kullanılan ajanlar özellikle nifedipin (120-240 mg/gün), diltiazem (240-720 mg/gün) olmak üzere ek olarak amlodipindir (20 mg/gün).

4-2. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri

Prostatiklin endotel hücreleri tarafından üretilen ve damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Ayrıca bu ajanın antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antiagregan özellikleri de vardır.⁹¹ Treprostnil, epoprostenol, iloprost ve beroprost pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde kullanılan ana prostatiklinlerdir.

Epoprostenol, intravenöz(İV) şekilde 24 saatlik devamlı infüzyonlar şeklinde uygulanan ve İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen tek tedavidir.⁹² Ayrıca yapılan çalışmalarda epoprostenolün İPAH'ta, diğer PAH tiplerinde ve inoperabl KTEPH'de etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir⁹³⁻⁹⁶. Tedaviye günde 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlanıp yan etkiler (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) göz önünde bulundurularak optimum doza çıkarılmalıdır. Bu doz her bireyde değişebilmekte olup genellikle dakikada 20 ile 40 ng/kg'dır.

Treprostnil, epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogu olup iv ve subkutan yollardan uygulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.⁹⁷ Treprostnilin en sık görülen istenmeyen etkisi, infüzyon yerinde ağrı olmakla beraber bu sebeple bazı hastalarda tedavi kesilmesine ve doz artırımının sınırlandırılmasına sebep olmaktadır. Tedaviye 1-2 ng/kg/dakika ile başlanıp yan etkiler (uygulama yerinde ağrı, kızarma, baş ağrısı) göz önünde bulundurularak optimal doza (20-80 ng/kg/dakika) artırılır.

İloprost, bir prostatiklin analogu olup iv., oral ve aerosol formları mevcuttur. İnhal iloprost ile PAH ve KTEPH hastalarında tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6-9 kez, 2.5-5 mg/inhalasyon, günde) sonucunda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda ve PVD'de düzelme olduğu gösterilmiştir. İnhal iloprost genellikle iyi tolere edilir ve en sık görülen yan etkiler, kızarma ve çene ağrısıdır.

Beraprost, oral yoldan aktif olan ilk prostatiklin analogudur. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve ishal olup sadece Japonya'da onayı olan bir ilaçtır.

Selexipag, yüksek selektif prostatiklin IP reseptör agonisti olan oral bir ilaçtır. Reseptör seçiciliği yüksek olduğundan yan etkisi azdır. Selexipag monoterapi ya da kombinasyon (bosentan ve/veya sildenafil) tedavisi alan 1156 hastanın değerlendirildiği faz III çalışmalarında morbidite ve mortaliteyi %39 oranında azalttığı bildirilmiştir.⁹⁸

4-3. Endotelin reseptör antagonistleri

Pulmoner hipertansiyon hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu ve endotelin-1 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Endotelin A(ET-A) reseptörleri düz kas hücreleri ve kalp hücrelerinde, endotelin B (ET-B) ise daha çok damar endotelinde ve az bir kısmı da düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Düz kas hücrelerinde ET-

A ve ET-B reseptörlerinin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofi olurken, endotel hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması sonucu nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörlerin salınımıyla vazodilatasyona ve hiperproliferasyonun baskılanmasına yol açar.

Bosentan, endotelin-A ve endotelin-B reseptörünü antagonize eden oral bir ilaçtır ve bu sınıfa ait ilk moleküldür. Çalışmalarda bosentan kullanan hastalarda egzersiz kapasitesinde ve fonksiyonel sınıfta iyileşmeler, hemodinamik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerde düzeltilmeler sağlanabildiği, klinik bozulmaya dek geçen sürede uzama, yaşam kalitesinde iyileşme ve sağkalım süresinde uzama sağladığı görülmüştür.⁹⁹⁻¹⁰¹ Tedavi günde iki kez 62.5 mg dozunda başlatılmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Olguların yaklaşık %10'unda karaciğer enzimlerinde artış olabilir. Ancak bunun doza bağımlı ve geri dönüşlü bir etki olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, hastalara ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır.

Ambrisentan, endotelin-A reseptörüne selektif olan propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Yapılan çalışmalarda İPAH, bağ dokusu hastalıkları ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman açısından etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁰² Tedavi 5mg/gün olarak başlanıp tolere ediliyorsa 10mg/güne çıkılabilir.

Masitentan, bosentandan farklı olarak dokuya daha fazla penetrasyon gösteren dual bir ERA'dır. Yapılan bir çalışmada mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı görülmüştür.¹⁰³

4-4.Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri(PDE-5i) ve guanilatsiklazstimülatörleri

Siklik guanozinmonofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde Nitrik oksit(NO)/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyon yapar. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin antiproliferatif etkisi de mevcuttur.^{104,105}

Sildenafil, oral formda kullanılan güçlü ve seçici bir PDE-5 inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda PAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamide düzelme olduğu görülmüştür.^{106,107} Kullanım dozu 3x20mg/gündür.

Tadalafil, günde bir kez uygulanan seçici bir PDE tip-5 inhibitörüdür. Tadalafil ile egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi uzatma açısından yararlı bulunmuştur.¹⁰⁸

Riosiguat, ilk çözünebilir guanilatsiklaz (sGC) stimülatörüdür. Siklik guanozin-monofosfat vazodilatör etkiye sahip olup, anti-fibröz, antinflamatuar ve anti-proliferasyon özellikleri de

vardır. Hem PAH hem de KTEPH’de endikasyon onayı olan oral formda kullanılan tek ilaçtır. Günde 3 kez 0,5 mg olarak başlanıp 3 kez 2,5 mg'a çıkılır. Riociguatın diğer PDE tip-5 inhibitörleri ile kombinasyonu kontrendikedir.

6.DPHS'de başlangıç ve takipte sonlanım göstergesi olarak geçerliliği sınanmış basitleştirilmiş parametre temel alınarak, 4 maddelik basit bir risk tablosu (Tablo-5) önerildi. Düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanarak basitleştirilmiş algoritmayla risk sınıflandırması ve tedavi algoritması entegre edilmek istenmiştir.¹⁰⁹

Tablo-5: PAH'ta basitleştirilmiş risk değerlendirme tablosu

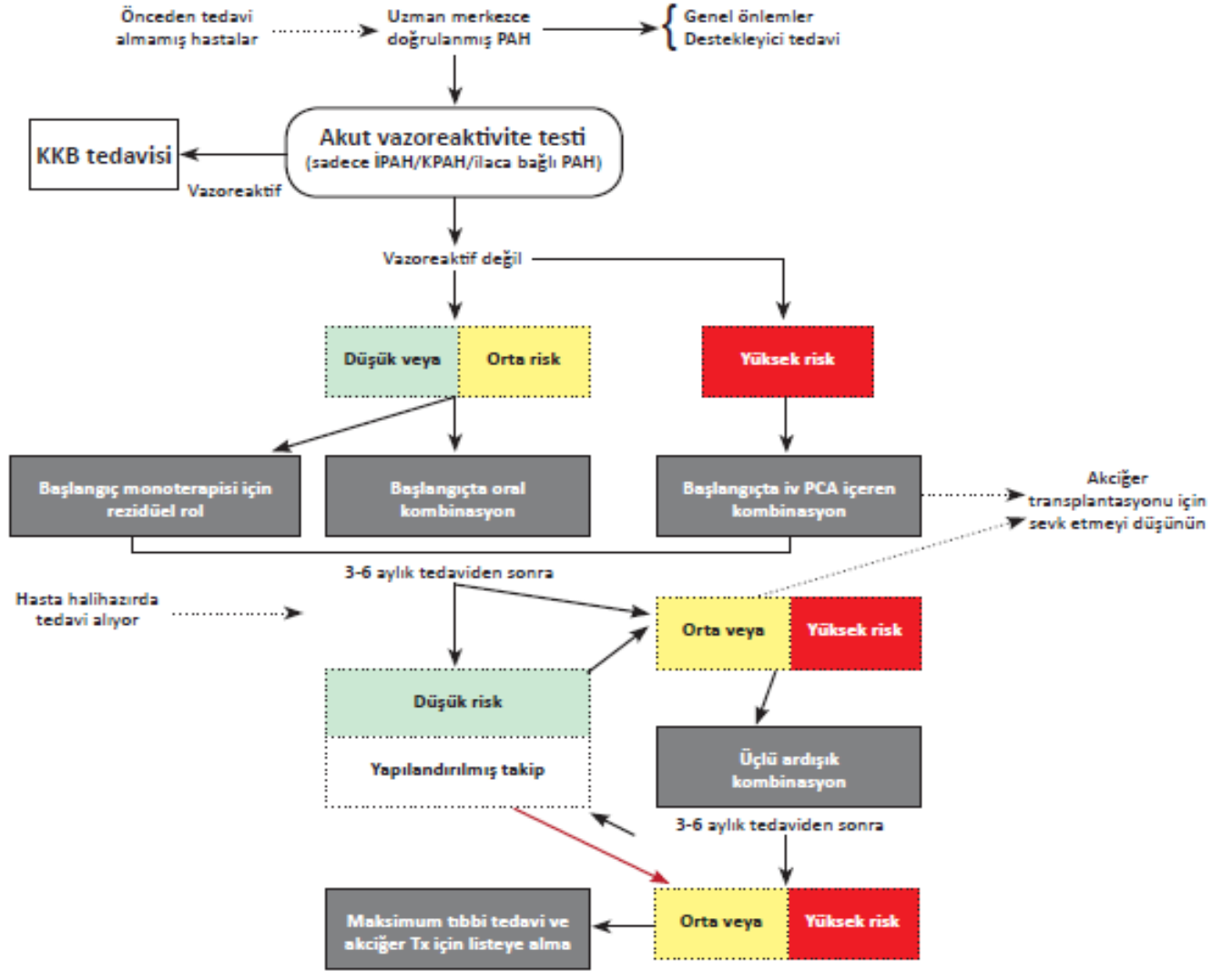
	Prognoz Kriterleri	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A	DSÖ fonksiyonel sınıfı	I,II	III	IV
B	6DYM	>440m	165-440m	<165m
C	NT-proBNP/BNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP<300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP>1400 ng/l
	veya			
	Sağ Atrial basınç (Rap)	Rap <8 mmHg	Rap 8–14 mmHg	Rap>14 mmHg
D	Kardiyak Indeks (KI)	KI ≥ 2.5 l/dk/m ²	KI 2.0–2.4 l/dk/m ²	
	veya			
	SvO2	SvO2 >65%	SvO2 60–65%	SvO2 <60%
Düşük risk		Orta risk		Yüksek risk
En az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu		Düşük veya yüksek riske ilişkin tanımlar yerine getirilmemiş		KI veya Svo2 yi içeren en az 2 yüksek risk kriteri

DSO= Dünya Sağlık Örgütü; 6DYM= 6 dakika yürüme mesafesi; BNP= beyin natriüretik peptidi; KI= kardiyak indeks;NT-proBNP= N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SağAB= sağ atriyum basıncı; SvO2= mikst venoz oksijen satürasyonu.

4-5.Kombinasyon tedavisi

İki ya da daha fazla ilaç sınıfının aynı anda kullanıldığı kombinasyon tedavisinde, hastalıkla ilişkili olduğu bilinen üç ayrı sinyal yoluna yönelik tedaviler uygulanır; (prostanoidler), endotelin yolu (ERA'lar) ve NO yolu (PDE-5i'ler ve sGC'ler). Kombinasyon tedavisi ile ilgili deneyimler artmakta olup 2010 yılında yayınlanan meta-analizde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi alanlarda klinik kötüleşmenin, oPAB'ın, sağ atriyal basınç ve PVD'nin azaldığı, 6DYM'nin arttığı gösterilmiştir. Ciddi yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.¹¹⁰

Şekil-3:En son önerilen tedavi algoritması



(Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu,2020)

C.Sarkoidoz İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

1.Giriş

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon, morbiditeyi önemli derecede artıran ve yüksek derecede mortaliteye sebep olan bir komplikasyondur.⁷ Sarkoidozun tüm evrelerinde mevcut olabilir; ancak büyük ölçüde sarkoidozun ciddiyetine bağlıdır.^{111,112} Tanı ve tedavi kararları göğüs hastalıkları, kardiyoloji, radyoloji uzmanları dahil olmak üzere multidisipliner bir ekipte alınmalıdır.

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon vasküler değişiklikler, damarlardaki fibrotik değişim ve adenopatilerin direkt kompresyonu gibi çeşitli faktörlere bağlı olabildiği için grup 5 PH içerisinde sınıflandırılmaktadır.

2.Epidemiyoloji

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonda gerçek prevalansa ait net bir veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak PH prevalansının %3-20,8 arasında değiştiği görülmüştür.¹¹²⁻¹¹⁵ Handa ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 246 Japon sarkoidoz hastası doppler TTE ile değerlendirilmiş ve PH sıklığı %5.7 olarak bulunmuş. Ancak veriler SKK ile konfirme edilmemiştir.¹¹³ Bourbonnais ve arkadaşlarının yaptığı 141 Afrikan-Amerikan sarkoidoz hastasının doppler TTE ile değerlendirildiği prospektif çalışmada 35 hastaya SKK yapılmış ve prevalans %14 saptanmıştır.¹¹² Alhamad ve arkadaşlarının 96 Arap sarkoidoz hastasıyla yaptığı retrospektif çalışmada hastalar doppler TTE ile değerlendirilmiş ve prevalans %20,8 saptanmıştır.¹¹⁵ Huitema ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise 399 Kafkas sarkoidoz hastasına doppler TTE yapılmış, klinik ve TTE bulguları PH düşündüren 28 hastaya SKK yapılmış ve PH prevalansı %3 olarak saptanmıştır.¹¹⁴

3.Etiyoloji

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun birçok potansiyel sebebi olabilir. Bunlar kardiyak tutulum, vasküler hastalık, anatomik bozukluk ve komorbiditeler olarak 4 ana başlıkta incelenebilir (Tablo-6). Pulmoner hipertansiyonun kesin nedeninin belirlenmesi, doğrudan uygun tedaviye yardımcı olmanın yanı sıra prognostik bilgi de sağlayabilir.⁷

Tablo-6: Sarkoidoz ilişkili PH'de etiyolojik faktörler

Kardiyak tutulum	Anatomik değişimler
Kardiyomiopati	Adenopatilerin arterlere kompresyonu
Sol ventriküler disfonksiyon	Pulmoner fibrozisin neden olduğu vasküler distorsiyon
Vasküler tutulum	Mediastinal fibrozis
Vaskülit	Komorbiditeler
Arterit	Hipoksemi
Pulmoner emboli	Portopulmoner hipertansiyon
Pulmoner venookluziv hastalık	Anemi
	OSAS

Miyokardın granülomatöz tutulumu, pulmoner hipertansiyona yol açabilir.¹¹⁶ Histolojik ve radyolojik çalışmalarda gösterildiği gibi, hastaların %5-20'sinde sarkoidozda kardiyak tutulum tespit edilmiş ve Japon'larda bildirilen en yüksek kalp hastalığı oranına sahiptir.^{36,117}

Histolojik olarak granülomatöz tutulum hem arteriyel hem de venöz pulmoner damarlarda görülebilir ve PH hastalarının %69 ile %100'ünde tanımlanmıştır.¹¹⁸ Granülomlar damar duvarının tüm katmanlarında bulunabilir, bunun yanında inflamasyon, nekroz, küçük ve orta boy damarların muskulo elastik yapısının bozulması, endotelial proliferasyon ve bazal laminanın bozulması gibi diğer patolojik bulgular da yaygın olarak görülmektedir. Bunların sonucu olarak, özellikle arteriyollerde ve venüllerde tıkaçıcı bir vaskülopati gelişebilir.¹¹⁹ Granülomatöz infiltrasyon pulmoner venlerde tutulum yaptığında, pulmoner venooklüzif hastalığı (PVOD) taklit eden bir klinik tabloyla sonuçlanabilir.^{118,120} İnsitu tromboz (trombotikanjiyopati) ise SİPH patogenezinde rol oynadığı düşünülen başka bir intravasküler mekanizmadır.¹¹⁹ Ayrıca, mekanizması net olmasa da reaktif vasküler hastalık da bildirilmiştir.¹²¹ Ancak sarkoidoz granülomlarıyla oluşan endotel hasarı, ardından NO sentezi ve salınımında azalma ve prostaglandinlerle kısmen açıklanabilir.

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon için bir diğer risk faktörü hipoksidir.¹²² Bu yüzden hastalarda okijen desteği verilmesi düşünülmelidir. Ayrıca pulmoner vazodilatör tedavi hipoksiyi kötüleştirebilir, ancak bu genellikle oksijen desteği ile aşılabılır.¹²³

Sarkoidozlu hastalarda pulmoner emboli oranının arttığı bildirilmiştir.¹²⁴ Kronik tromboembolik hastalık da sarkoidozda PH'a katkıda bulunabilir. Günümüzde, akut veya kronik pulmoner emboli tanısı koyulmadıkça SİPH'de antikoagülasyon rutin olarak

önerilmemektedir.⁶

Anatomik bozukluklar da PH gelişimine katkıda bulunabilir. Mediastinal fibroz, pulmoner arterlerin doğrudan sıkışmasına ve sonuçta pulmoner basıncın yükselmesine neden olabilir ve pulmoner artere konulan bir stent ile tedavi edilebilir.¹²⁵ Pulmoner hipertansiyonlu sarkoidoz hastalarının çoğunda evre IV hastalık bulunmakta olup, pulmoner damarlarda; pulmoner fibrozis ve retraksiyonun bir sonucu olarak basınç artışı olabilmektedir.

Karaciğer hastalığı, sarkoidozda sıklıkla görülür, ancak şiddetli karaciğer hastalığı nadirdir. Sirozlu sarkoidoz hastalarında portal hipertansiyon gelişebilir ve portal hipertansiyon ile ilişkili PH gelişme riski altındadırlar.¹²⁶

Ek olarak, sarkoidozda obstrüktif uyku apnesi sendromunun (OSAS) prevalansının sağlıklı bir hasta popülasyonunda bulunandan üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹²⁷ Ağır OSAS da SİPH'e yol açabilir.^{6,128}

4.Tanı

Dispne başta olmak üzere göğüs ağrısı, öksürük ve çarpıntı SİPH hastalarının en yaygın şikayetidir. Bu semptomlar sıklıkla altta yatan parankimal akciğer hastalığını düşündürdüğü için sarkoidozda PH tanısını zorlaştırır. Sağ kalp yetmezliği bulguları hastaların yaklaşık dörtte birinde görülmektedir.¹¹¹ Tanıya ilişkin net bir algoritma olmamakla beraber güncel yayınlarda önerilen algoritma aşağıda gösterilmiştir (Şekil-4).⁶

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda SFT bozuklukları görülmüştür. Genellikle diğer sarkoidoz hastalarına göre FVC ve DLCO düşüktür.^{112,113,129} Beklenen DLCO değerinin % 60'ın altında olması ile SİPH varlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{111,112,118,121}

6 dakika yürüme testi, hastanın yürüdüğü mesafeyle beraber oksijen desatürasyonunu da tespit edebilir. Genellikle, SİPH'li hastalarda 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) azalır.^{112,113} Bununla birlikte, parankimal akciğer hastalığı, kalp tutulumu, kas zayıflığı ve artrit de 6DYM'de azalmaya yol açabilir.¹³⁰ Desatürasyon (SpO₂ <%90) da yaygın bir bulgu olmakla beraber mesafeye göre daha spesifik ancak daha az sensitif bir bulgudur. Bununla beraber bazı SİPH hastalarında 6DYM normal olabilir.

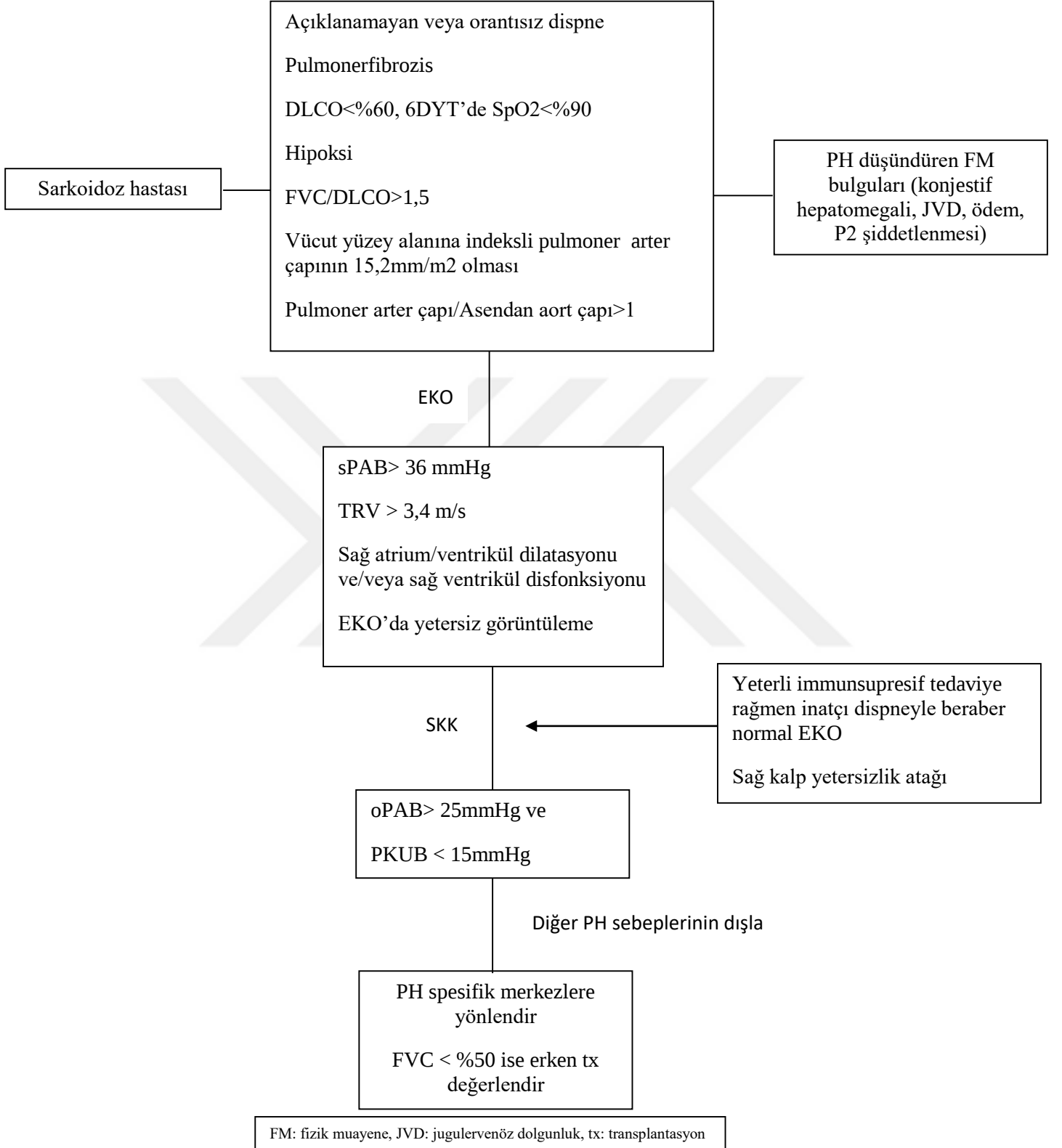
Sarkoidoz ilişkili PH hastalarında beyin natriüretik peptidinin (BNP) yükseldiği görülmüştür.¹³¹⁻¹³³ Ancak bu daha çok PH'nin bir sonucu olarak kardiyak disfonksiyonun göstergesidir. Bu nedenle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanımı daha doğrudur.

Transtorask ekokardiyografi, PH tetkiki için en sık kullanılan noninvaziv görüntüleme aracıdır. Pulmoner hipertansiyon için primer ekokardiyografik parametre, sürekli dalga doppler ile zirve TRV üzerinden tahmini sPAB hesaplanmasıdır.⁹ Bu ölçüm gerçek basınçtan yüksek veya düşük ölçülebilmektedir. Yapılan bir meta-analizde TTE'de tanısallı doğruluğun ılımlı

şekilde iyi olduğu gösterilmiştir.¹³⁴ Ancak triküspit regürjitasyonu iyi görülemiyorsa veya görüntü kalitesi iyi değilse doğruluk oranı düşebilmektedir. Bu sebeple TRV'ye ek olarak PH düşündüren ekokardiyografik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda pulmoner fibrozis dahil interstisyel akciğer hastalıklarında sağ ventrikül sistolik basınç doğruluk oranı düşük bulunmuş ve sadece %54 hastada ölçülebilmektedir.^{135,136} Transtorasik ekokardiyografinin diğer bir yararı ise dispneyi açıklamak için diğer kardiyak anormallikleri tespit etme olasılığıdır.

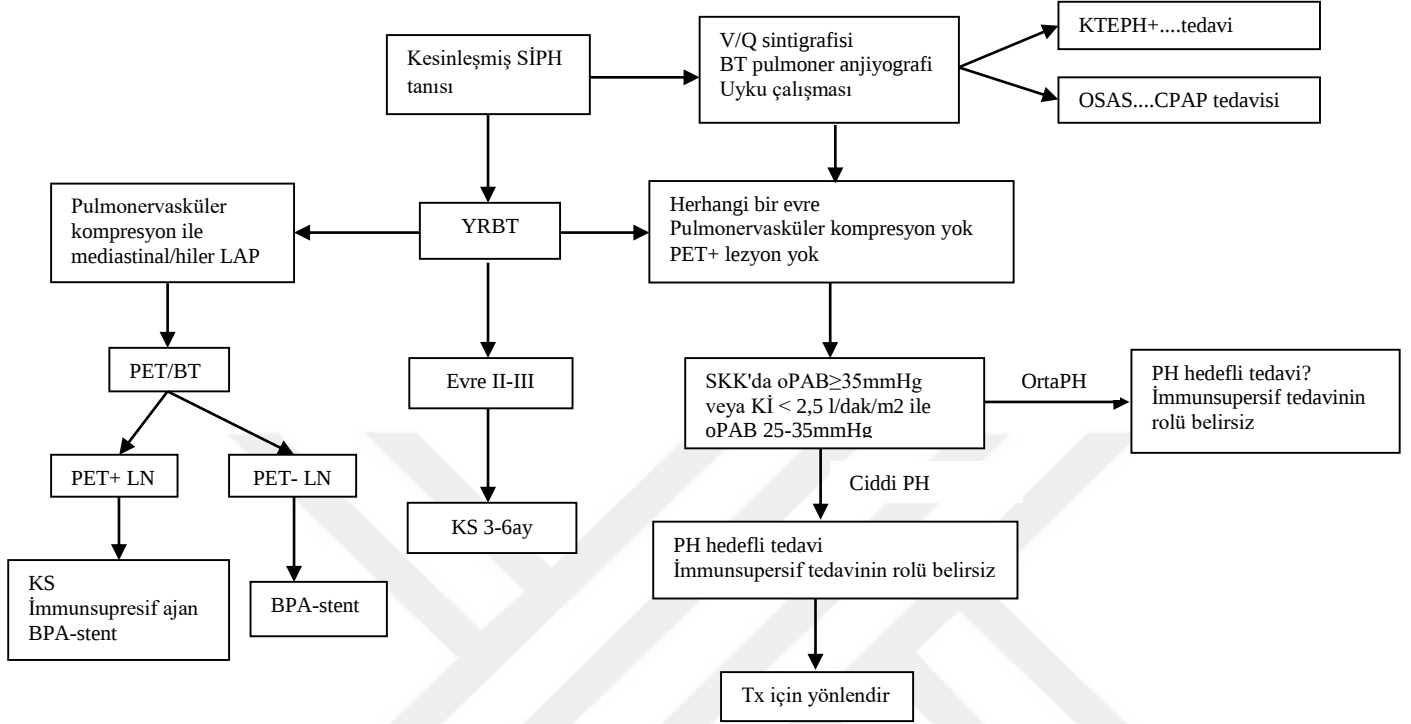
Sağ kalp kateterizasyonu, SİPH tanısında altın standarttır ve invaziv bir işlem olması sebebiyle deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Önemli prognostik göstergeler olan sağ atriyal basıncın, pulmoner arter basıncın direkt ölçümüne olanak sağlar. Ayrıca sol ventrikül basıncı ve PKUB ölçümüyle de sol kalp disfonksiyonun dışlanmasına yardımcı olur. Bir çalışmada akciğer transplantasyonu bekleyen hastalar arasında benzer spirometrik değerlere rağmen sarkoidoz hastalarındaki oPAB değeri, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalara göre 9 mmHg yüksek bulunmuştur.¹³⁷ Sarkoidozlu hastalarda, genellikle PAB değerleri sadece parankimal tutulumla bağlı olarak beklenenden daha yüksek bulunabilir. Bu gibi durumlarda, 35 mmHg'yi aşan bir oPAB, şiddetli PH olarak kabul edilmelidir ve interstisyel akciğer hastalığına ek olarak, bu hastalarda pulmoner vasküler anormalliklerden şüphelenilmelidir.¹³⁸

Şekil-4: Dispnesi olan sarkoidoz hastalarında PH değerlendirme algoritması¹³⁹



Mevcut kanıtlara dayanarak SİPH hastalarında önerilen tedavi yaklaşım şekli ise şekil-5'te ki gibidir.¹³⁹

Şekil-5: SİPH tanılı hastanın yönetimi



PET-BT: Pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi; YRBT, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; BPA, balon pulmoner anjiyoplasti; Kİ, kardiyak index; CPAP, continuous positive airway pressure; KTEPH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; LN, lenf nodu; oPAP, ortalama pulmoner arter basıncı; OSAS, obstructive sleep apnea; PH, pulmoner hipertansiyon; SKK, sağ kalp kateterizasyonu; SİPH, Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon; V/Q sintigrafisi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi; KS, kortikosteroid.

5.Klinik Önem ve Prognoz

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonda ortalama sağkalım 5.7 yıldır.¹⁴⁰ En sık ölüm nedeni ise tedaviye dirençli sağ kalp yetmezliğidir.¹⁴¹ Yakın zamandaki uluslararası kayıtlara göre, prekapiller SİPH'in nakilsiz sağkalımı sırasıyla 1 yılda % 98, 3 yılda %78 ve 5 yılda % 71'dir.¹⁴² Tiosano ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında, SİPH hastalarının yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında, PH'si olmayan sarkoidoz hastaları ve sarkoidozu olmayan PH hastaları arasında en kötü sağkalıma sahip olduğu görüldü.¹⁴⁰ Baughman ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir kohort çalışmasında sarkoidoz hastaları, PH'si olmayanlara kıyasla, sol ventrikül disfonksiyonlu PH varlığında görece artmış ölüm riski gösterdi. Sol ventrikül disfonksiyonu olmayan prekapiller SİPH, en kötü sağkalıma sahipti.⁷ Ek olarak, Shlobin ve arkadaşlarının son zamanlarda yayınladığı bir çalışmadaki veriler, DLCO'nun <%35'inden daha az ve 6DYM'nin 300 metreden daha az olmasının, transplantsız sağkalımın azalmasında başlıca belirleyiciler olduğu bulunmuştur.¹⁴² Parikh ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada ise pulmoner vazodilatör ile tedaviden sonra yükselen proBNP'nin, hastaneye yatış ve mortalite gibi klinik olaylarda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁴³

6.Tedavi

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisi sadece küçük gruplarda çalışıldığı için sarkoidozda PH spesifik tedavinin kullanımına ilişkin sağlam kanıtlar yoktur. Tedavide amaç vasküler, hemodinamik ve fonksiyonel iyileşme sağlamaktır. Önerilen tedaviler altta yatan mekanizmaları hedef aldığı için sarkoidoz hedefli tedaviler ve PH hedefli tedaviler olmak üzere kategorize edilebilir.

6-1.Sarkoidoz hedefli tedaviler

Pulmoner hipertansiyon mekanizmasının, pulmoner arterin lenfadenopatiler tarafından kompresyonu gibi sarkoidozun kendisine sekonder geliştiğinden şüphelenildiği durumlarda endike olabilir. İlk tercihi KS oluşturmaktadır. Ancak uzun süreli kullanımının istenmeyen etkileri olduğundan alternatif olarak metotreksat, azatioprin gibi antimetabolit ajanlar kullanılabilir. Bir sonraki adım ise biyolojik ajanların kullanımıdır.

Pulmoner hipertansiyonun sebebi aktif granülomatöz inflamasyon ise anti inflamatuvar ve immünomodülatör ajanların kullanımı da uygundur.

6-2.PH hedefli tedavi

Yalnızca grup 1 ve 4 PH hastaları için ayrılmasına rağmen son yıllarda PH hedefli tedaviyle yapılan SİPH tedavisi, özellikle spesifik vaskülopati veya artmış vazoreaktivite varlığında, seçilmiş hastalarda bir miktar iyileşme göstermektedir.¹⁰ Randomize kontrollü klinik çalışmaların olmaması ve tedavinin potansiyel ciddi yan etkilerinin olması sebebiyle SİPH hastalarında kullanımının henüz onayı yoktur ve PH hedefli tedavinin bu hastalarda etkisiz kalabileceği, hatta bazen fibrotik remodeling olan hastalar için tehlikeli olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda vazodilatörlere yanıt verme olasılığı düşüktür ve fizyolojik hipoksemiye sekonder vazokonstriksiyon engellendiği için oksijenizasyon kötüleşebilir. Sonuç olarak, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda olduğu gibi, şant veya ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna yol açabilecek zayıf ventilasyonlu bölgelere artmış kan akışı vardır.¹⁴⁴ Bu nedenle ciddi hipoksi, PH hedefli tedavi için bir kontrendikasyon olabilir.

Sarkoidoz hastalarında PH hedefli tedaviye başlanmadan önce çok dikkatli olunmalı ve uzman merkezlerde multidisipliner bir ekip tarafından kişiye özel değerlendirme yapılmalıdır.

6-2.1.Prostasiklin analogları

Prostanoidler sarkoidozda PH'yi tedavi etmek için kullanılan ilk ajanlardır.¹⁴⁵ 8 sarkoidoz hastasında orta ve şiddetli PH için epoprostenolün değerlendirildiği vaka serisinde, PVOD'lu bir hastada konjestif kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem gelişmesi dışında diğer hastaların

tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü.¹⁴⁶ İloprostun kullanıldığı 15 hastalık bir diğer çalışmada, 6 kişide hemodinaminin düzeldiği ve hayat kalitesinin belirgin iyileştiği gözlemlenmiştir. Klinik sonuç olarak ise yalnızca 3 hastada 6DYM'de 30m iyileşme görülmüştür.¹⁴⁷

6-2.2.Endotelin reseptör antagonistleri

Özellikle bosentan olmak üzere ERA'ların tedavide kullanımı daha fazla araştırılmıştır. Farklı sarkoidoz evrelerinde, fonksiyonel sınıf II veya III olan, düşük PKUB'a sahip ve immünsupresif tedaviyle en az 3 aydır stabil olan 35 PH hastası, çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmada incelendi. Bosentanın oPAB ve PVD'yi iyileştirdiği, buna rağmen 16 haftalık tedavi periyodunun 6DYT'de ve hayat kalitesinde önemli bir iyileşmeye sebep olmadığı görüldü.¹²³

Ambrisentan ile yapılan tüm sarkoidoz evrelerinden 21 kişilik prospektif çalışmada ise hastaların >%50'si tedaviye bağlı ödem ve/veya dispne sebebiyle tedaviyi sonlandırdı. Ancak tedaviyi tamamlayan 10 kişide hayat kalitesinde iyileşme görüldü.¹⁴⁸ Buna rağmen çalışma anlamlı sonuçlarla güçlendirilmedi.

Masitentanın SİPH tedavisinde kullanımıyla ilgili yapılan küçük bir vaka serisinde, ilacın iyi tolere edildiği ve foksiyonel kapasiteyi artırdığı görüldü.¹⁴⁹

6-2.3.Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri

Milman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda sildenafil kullanımının hemodinamde iyileşmeye neden olduğu, ancak 6DYM'de değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir.¹⁵⁰ Tadalafil ile yapılan çalışma sonuçları da benzer bulunmuştur.¹⁵¹

6-3.Balon anjiyoplasti

Son zamanlarda küçük vaka serileri ve raporlarında da olsa, SİPH'de girişimsel tedavi alanı gelişmiştir. Mediastinal fibrozise bağlı ekstresek kompresyonu tedavi etmek için uygulanan balon anjiyoplasti ve pulmoner damar stentleri, PVD, oPAB, 6DYM'de iyileşme ve immunoterapi ihtiyacında azalmayla sonuçlanmıştır.^{152,153}

6-4.Oksijen tedavisi

Arteryel oksijen basıncının azalmasına bağlı gelişen hipoksik vazokonstrüksiyon, PH gelişiminde rol aldığı düşünülen bir diğer mekanizmadır. Oksijen uygulamasının PAH'lı hastalarda PVD'yi düşürdüğü görülmüştür, ancak uzun süreli oksijen tedavisi için randomize kontrollü çalışma verisi yoktur.⁹

6-5.Akciğer transplantasyonu

Ciddi ekstra pulmoner sarkoidoz veya komorbiditelere bağlı kontrendikasyon yoksa radyolojik evre IV sarkoidoz ve SİPH hastalarında akciğer transplantasyonu uygun bir tedavi

yaklaşımıdır. Ciddi akciğer hastalığı olan ve $FVC < \%50$ olan SİPH hastaları genellikle PH hedefli tedaviye zayıf yanıt verdiğinde transplantasyon adayıdır.¹⁵⁴ Akciğer nakli sonrası sarkoidoz hastaları için medyan sağkalım yaklaşık 8.5 yıl olarak hesaplanmıştır.¹⁵⁵



III.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 1996-2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı İnterstisyel akciğer hastalıkları polikliniğinde takip edilen 106 sarkoidoz hastası dahil edildi.

Çalışmada dışlama kriteri olarak 18 yaş altı olgular ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar olarak belirlendi. Hastaların; yaş, cinsiyet, sigara anamnezleri, mesleki ve çevresel maruziyetleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sarkoidoz evreleri, mevcut şikayetleri, takip süreleri, sarkoidoz sebebiyle aldıkları tedaviler ve süreleri, vücut kitle indeksleri(VKİ), Dünya Sağlık Örgütü'ne uygun fonksiyonel sınıfları (DSÖ FS) kaydedildi.

Tüm hastalara Spirometry Sentry Suite V2.21.5 cihazıyla oturur pozisyonda solunum fonksiyon testi ve difüzyon kapasitesi ölçümü yapıldı.

6DYT'de kan basıncı, parmak ucu oksijen satürasyonu ve nabız değerleri ve o anki Borg yorgunluk ve dispne ölçeği değerleri kaydedilerek 50 metrelik koridorda test uygulandı, test sırasında parmak ucu satürasyon ve nabız monitörize edildi. Test bitiminde hastaların parmak ucu oksijen satürasyonu, nabız sayısı ve Borg skalasına göre dispne ve yorgunluk değerleri ve toplam yürüme mesafeleri kaydedildi.

Tüm hastalara Vivid IQ ekokardiyografi cihazı ve 3Sc probu ile Avrupa Kalp Cemiyeti standartlarına göre sol lateral dekübit pozisyonda TTE yapılmıştır. Hastaların standart TTE verilerinin yanı sıra TRV'si hesaplandı.

Ekokardiyografide $TRV \geq 2.9$ m/s olup sağ kalp boşlukları geniş olan hastalara SKK yapıldı. Hastalar, işlem için aydınlatılmış onam alındıktan sonra kateter laboratuvarında sağ femoral venden sheat konulduktan sonra uygun kateter ile sırası ile pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriumdan hem oksijen satürasyonu için kan gazı alındı hemde basınç ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Daha sonra hastaların femoral arterine yerleştirilen sheath üzerinden sol ventrikül ve aort basınç ölçümleri yapıldı ve aorttan kan gazı için örnek alındı. Hastalardan alınan basınç ölçümleri ve odacıklardan alınan oksijen satürasyonu değerleri ile kardiyak output, pulmoner vasküler rezistans hesaplandı. Ortalama PAB 20 mmHg üzerinde ve pulmoner kapiller uç basıncı 15 mmHg'den büyük ise post kapiller ve 15 mmHg'den küçük ise prekapiller PH olarak değerlendirildi. Çalışma hakkında hastalar bilgilendirildi, SKK işlemine ait riskler anlatılarak aydınlatılmış onam formu alındı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Etik kurul dosya No:2020/56**).

İstatistiksel yöntem:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Pulmoner HT varlığıyla diğer parametrelerin arasındaki ilişkiye Spearman korelasyonu ile bakıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.



IV.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 106 sarkoidoz tanılı olgu dahil edildi. Bu olguların 78'i (%73.6) kadın, 38'i (%26.4) erkekti. Ortalama yaşları 49.5 ± 10.4 (23-72)/yıl olup ortalama tanı yaşı ise 42.6 ± 9.8 (18-69)/yıl idi. Yirmi kişide (%18.9) takip süresinde nüks saptanmış olup, 58 kişi (%54.7) daha önce sarkoidoz için tedavi almıştı (58'i kortikosteroid, 9'u metotreksat ve/veya azatioprin, 2'si adalimumab). Olguların %67'si (n=71) daha önce hiç sigara kullanmamış, %57.5'inin (n=61) en az bir ek hastalığı olup, %7.5'inin (n=8) ek bağ dokusu hastalığı (3 romatoid artrit, 2 sistemik lupus eritematozus, 1 sjögren sendromu, 1 erişkin still hastalığı, 1 seronegatif spondiloartropati) vardı. En sık görülen semptomlar sırasıyla halsizlik, öksürük, eklem ağrısı, nefes darlığıydı. Olguların demografik özellikleri Tablo-7'de, ek hastalıkları Tablo-8'de gösterilmiştir. Sarkoidoz evrelerine bakıldığında en sık saptanan evre I (n=42) ve evre II (n=48) idi (Tablo-9).

Tablo-7.1: Olguların demografik bilgileri

	Ortalama
Yaş(yıl)	$49,5 \pm 10,4$
Tanı Yaşı(yıl)	$42,6 \pm 9,8$
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	$30,1 \pm 6,7$
Takip Süresi (ay)	$84,6 \pm 61,5$
Tedavi Süresi (ay)	$27,6 \pm 37,4$

Tablo-7.2: Olguların demografik bilgileri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	78	73,6%
	Erkek	28	26,4%
Nüks		20	18,9%
Tedavi		58	54,7%
Aktif Hastalık		11	10,4%
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	14	13,2%
	Kullanmıyor	71	67,0%
	Bırakmış	21	19,8%
Ek Hastalık		61	57,5%

Tablo-8: Olguların ek hastalıkları

	n	%
Romatolojik Hastalık	8	7.5%
Astım	8	7.5%
KOAH	3	2.8%
HT	18	17.0%
Hipotioridi	11	10.4%
Hipertiroidi	1	0.9%
DM	21	19.8%
KBY	2	1.9%
KY	1	0.9%
KAH	3	2.8%

KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT:hipertansiyon, DM:diabetes mellitus, KBY:kronik böbrek yetmezliği, KY:kalp yetersizliği, KAH:koroner arter hastalığı

Tablo-9: Olguların sarkoidoz evreleri

		n	%
Evre	0	2	1,9%
	I	42	39,6%
	II	48	45,3%
	III	12	11,3%
	IV	2	1,9%

Olgularında fonksiyonel değerlendirmelerine bakıldığında; zorlu ekspiratuar volüm 1 (FEV1) (ml) ortalaması 2434.3 ± 827.6 (830-5300) ml, zorlu vital kapasite (FVC) (ml) ortalaması 3177.2 ± 1230.3 (1260-6710) ml, FEV1/FVC oranının ortalaması 78.5 ± 8.5 (49-95), DLCO ortalaması 82.9 ± 16.2 (45-149) mmol/(min*kPa) saptandı. FVC%70'in altında olan 10 kişi (%9.4) ve DLCO %60'ın altında olan 7 kişi (%6.6) vardı. FVC/DLCO oranlarına bakıldığında 1.5 üzerinde olan 11 kişi (%10.4) görüldü. 6DYT'de olguların başlangıç SpO₂ ortalaması 97.6 ± 1.3 (95-100), bitiş SpO₂ ortalaması 96.7 ± 1.7 (90-100) saptandı. Yürüme testinde %4 desatüre olan 4 kişi (%3.8) vardı ancak SpO₂ %90'ın altına düşen olgu görülmedi. Ortalama yürüme mesafesi ise 423.6 ± 79 (125-635) m idi. Olguların fonksiyonel verileri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Olguların fonksiyonel bulguları

	Ortalama	
FEV1%	90,4	± 19,4
FEV1(ml)	2434,3	± 827,6
FVC%	96,1	± 17,4
FVC(ml)	3177,2	± 1230,3
FEV1/FVC	78,5	± 8,5
DLCOmmol/(min*kPa)	82,9	± 16,2
FVC/DLCO	1,2	± 0,2
Başlangıç SpO2	97,6	± 1,3
Bitiş SpO2	96,6	± 1,7
Yürüme mesafesi(m)	423,6	± 79,0

FEV1(zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye, FVC:zorlu vital kapasite, DLCO:difüzyon kapasitesi, SpO2:oksijen saturasyonu

Olguların tamamına ekokardiyografi yapıldı. Ortalama EF değeri %63.6±4.3 (33.0-71.0), ortalama sPAB 25±8 (11.0-60.0) mmHg, ortalama TRV 2.2±1.9 (1.5-3.7) m/s saptandı. TRV 2.9-3.4 m/s arasında olan 5 kişi (%4.7), 3.4 m/s'den büyük olan ise 2 kişi (%1.9) olduğu görüldü.

TRV < 2.9 m/s olan grupta hastaların yaşı, tanı yaşı TRV ≥ 2.9 m/s olan gruptan anlamlı (p=0.039, p=0.020 sırasıyla) olarak daha düşüktü. TRV < 2.9 m/s ve TRV ≥ 2.9 m/s olan grupta cinsiyet dağılımı, VKİ değeri, sigara öyküsü, sarkoidoz evre dağılımı, nüks, hastalık aktivasyonu, tedavi süresi anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo-11). TRV ≥ 2.9 m/s olan grupta ek hastalık, sistemik hipertansiyon ve hipotiroidi oranı TRV < 2.9 m/s olan gruptan anlamlı (p=0.019,p=0.015,p=0.024 sırasıyla) olarak daha yüksekti(Tablo-12).

Tablo-11.1: TRV'ye göre grupların demografik özellikleri

	TRV<2.9	TRV>2.9	p
	Ortalama	Ortalama	
Yaş(yıl)	48,9 ± 10,2	58,1 ± 10,4	0,039
Tanı Yaşı(yıl)	42,0 ± 9,5	51,4 ± 9,7	0,020
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	29,8 ± 6,5	33,4 ± 9,1	0,362

Tablo-11.2: TRV'ye göre grupların demografik özellikleri

		TRV<2.9 m/s		TRV ≥ 2.9 m/s		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	71	71.7%	7	100.0%	0.186
	Erkek	28	28.3%	0	0.0%	
Nüks		18	18.2%	2	28.6%	0.614
Tedavi		53	53.5%	5	71.4%	0.358
Aktif Hastalık		10	10.1%	1	14.3%	0.547
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	13	13.1%	1	14.3%	1.000
	Kullanmıyor	67	67.7%	4	57.1%	
	Bırakmış	19	19.2%	2	28.6%	
Ek Hastalık		54	54.5%	7	100.0%	0.019

Tablo-12: TRV'ye göre ek hastalıkların dağılımı

	TRV<2.9 m/s		TRV ≥ 2.9 m/s		p
	n	%	n	%	
Bağ dokusu hastalığı	7	7.1%	1	14.3%	0.432
Astım	8	8.1%	0	0.0%	1.000
KOAH	3	3.0%	0	0.0%	1.000
HT	14	14.1%	4	57.1%	0.015
Hipotiroidi	8	8.1%	3	42.9%	0.024
Hipertiroidi	1	1.0%	0	0.0%	1.000
DM	18	18.2%	3	42.9%	0.138
KBY	2	2.0%	0	0.0%	1.000
KY	0	0.0%	1	14.3%	0.066
KAH	2	2.0%	1	14.3%	0.187

KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT:hipertansiyon, DM:diabetes mellitus, KBY:kronik böbrek yetmezliği, KY:kalp yetersizliği, KAH:koroner arter hastalığı

TRV ≥ 2.9 m/s olan grupta halsizlik oranı TRV < 2.9 m/s olan gruptan anlamlı (p=0.04) olarak daha yüksek olup diğer semptomlar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yine iki grupta DSÖ FS dağılımı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir.

Fonksiyonel değerlendirmede TRV < 2.9 m/s ve TRV ≥ 2.9 m/s olan grupta FEV1%, FVC%, FEV1/FVC oranı, FEV1 değeri, FVC değeri, DLCO değeri, DLCO >%60 oranı, FVC/DLCO, FVC/DLCO > 1.5 oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Yine iki grupta 6DYT'de

%4 desatürasyon oranı, başlangıç SpO₂, bitiş SpO₂ değerleri, yürüme mesafesi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. TRV ≥ 2.9 m/s olan grupta EF değeri TRV < 2.9 m/s olan gruptan anlamlı ($p=0.037$) olarak daha düşüktü (Tablo-13).

Tablo-13: TRV'ye göre olguların fonksiyonel ve ekokardiyografik değerlendirmesi

	TRV<2.9 m/s	TRV $\geq$ 2.9 m/s	p
	Ortalama	Ortalama	
FEV1%	90.4 $\pm$ 19.2	89.7 $\pm$ 24.6	0.726
FEV1(ml)	2464 $\pm$ 833	2019 $\pm$ 665	0.387
FVC%	96.1 $\pm$ 17.4	95.4 $\pm$ 18.5	0.703
FVC(ml)	3221 $\pm$ 1252	2564 $\pm$ 660	0.237
FEV1/FVC	78.6 $\pm$ 8.4	77.1 $\pm$ 10.3	0.909
DLCOmmol/(min*kPa)	83.7 $\pm$ 16.1	71.7 $\pm$ 14.5	0.106
FVC/DLCO	1.2 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2	0.057
6DYT			
Başlangıç SpO ₂	97.6 $\pm$ 1.3	97.3 $\pm$ 1.5	0.586
Bitiş SpO ₂	96.6 $\pm$ 1.7	96.3 $\pm$ 2.4	0.664
Yürüme mesafesi (m)	425.6 $\pm$ 78.8	395.7 $\pm$ 82.7	0.422
TTE bulguları			
Sağ ventrikülmid (cm)	2.5 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.5	0.075
Sağ ventrikül bazal (cm)	3.4 $\pm$ 2.7	3.5 $\pm$ 0.5	0.031
EF%	64.1 $\pm$ 3.0	57.6 $\pm$ 11.3	0.037

FEV1:zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye, FVC:zorlu vital kapasite, DLCO:difüzyon kapasitesi, SpO₂:oksijen saturasyonu, EF: ejeksiyon fraksiyonu,TTE: transtorasik ekokardiyografi

FVC/DLCO oranı < 1.5 ve FVC/DLCO oranı > 1.5 olan grup karşılaştırıldığında sPAB, EF, TRV değeri ve TRV dağılımı arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. FVC/DLCO oranı > 1.5 olan grupta sPAB > 36 mmHg olanların oranı FVC/DLCO oranı < 1.5 olan gruptan anlamlı ($p=0.049$) olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda TRV ≥ 2.9 m/s olan 7 olgu vardı. Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu kriterlerine göre uygun olan 6 hastaya SKK önerildi.⁸⁸ Bir kişinin TRV değeri 2.9 m/s olup, sağ kalp tutulumunu düşündüren bulgusu olmadığından SKK önerilmedi. Bunlardan birinin sPAB değeri 55mmHg olup TRV 3.5 m/s, diğeri ise sPAB 39mmHg, TRV 2.9m/s bulunmuştur. İşlemin yapıldığı 4 hastanın 3'ünde prekapiller pulmoner hipertansiyon saptandı (Tablo-14). Bu hastalardan ilki 63 yaşında olup 11 yıldır evre II sarkoidoz tanısıyla takip edilmekteydi. 5 ay

kortikosteroid tedavisi almış ve nüks saptanmamış. Sistemik HT, hipotiroidi, kalp yetmezliği tanıları olan hasta daha önce sigara kullanmamıştı. DSÖ FS III olan hastanın nefes darlığı, halsizlik dışında şikayeti bulunmamaktaydı. Fonksiyonel değerlendirmede FEV1 2160ml(%106), FVC 2690ml(%111), FEV1/FVC oranı 80, DLCO 82 mmol/(min*kPa), FVC/DLCO oranı 1.35 saptandı. 6DYT'de başlangıç SpO₂ %99, bitiş SpO₂ %99, yürüme mesafesi 250m saptandı. Ekokardiyografik değerlendirmede sPAB 40mmHg, TRV 3m/s, EF %33 olarak bulunmuş olup, diğer bulgular sarkoidozun kardiyak tutulumu olarak değerlendirildi. Kateterizasyonda oPAB 20mmHg, PKUB 14mmHg ve PVD 8 wood olarak bulundu.

İkinci hasta 73 yaşında evre III sarkoidoz tanısıyla 3 yıldır takip edilmekte olup tanı konulduğundan beri KS tedavisi almaktaydı. Atriyal fibrilasyon, sistemik HT, DM, hipotiroidi tanıları olan hasta daha önce sigara kullanmamıştı. DSÖ FS II olan hastanın halsizlik ve eforla nefes darlığı dışında şikayeti yoktu. Fonksiyonel değerlendirmede FEV1 830ml (%45), FVC 1260ml (%56), FEV1/FVC oranı 65, DLCO 48 mmol/(min*kPa), FVC/DLCO oranı 1.17 saptandı. 6DYT'de başlangıç SpO₂ %95, bitiş SpO₂ %92, yürüme mesafesi 360m idi. Ekokardiyografik değerlendirmede sPAB 60 mmHg, TRV 3.7 m/s, EF %55 ve her iki atrium boyutları artmış olarak saptandı. Kateterizasyonda oPAB 27 mmHg, PKUB 12 mmHg ve PVD 8wood olarak bulundu.

Üçüncü hasta 56 yaşında evre II sarkoidoz tanısıyla 8 yıldır takip edilmekte olup 6 aylık KS tedavisinden sonra nüks saptanmamıştır. DSÖ FS I olup herhangi bir şikayeti ve ek hastalığı bulunmamaktaydı. Fonksiyonel değerlendirmede FEV1 1380 ml (%69), FVC 2250 ml (%94), FEV1/FVC oranı 61, DLCO 54 mmol/(min*kPa), FVC/DLCO oranı 1.74 saptandı. 6DYT'de başlangıç SpO₂ %97, bitiş SpO₂ %96, yürüme mesafesi 350 m idi. Ekokardiyografik değerlendirmede sPAB 37 mmHg, TRV 2.9 m/s ve EF %64 saptandı. Kateterizasyonda oPAB 25 mmHg, PKUB 6 mmHg ve PVD 4 wood saptandı.

Bu olguların yapılan ileri tetkiklerinde PH sebebi olabilecek patolojilere bakıldığında, birinci hastada ağır şiddette OSAS, ikinci hastada kronik tromboemboli ve ağır şiddetli OSAS saptandı.

Tablo-14: Kateterizasyonda PH saptanan hastaların özellikleri

	Hasta-1	Hasta-2	Hasta-3
Yaş	63	73	56
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Ek hastalık	HT,hipotiroidi,KY	AF,HT,DM,hipotioridi	Yok
Evre	II	III	II
Tedavi	5 ay	38 ay	6 ay
Nüks	Yok	Yok	Yok
DSÖ FS	III	II	I
Şikayet	Nefes darlığı, halsizlik	Halsizlik, eforla nefes darlığı	Yok
6DYT mesafe(m)	250	360	350
6DYT(başlangıç-bitiş SpO2)	99-99	95-92	97-96
FEV1(ml-%)	2160-106	830-45	1380-69
FVC(ml-%)	2690-111	1260-56	2250-94
FEV1/FVC	80	65	61
DLCOmmol/(min*kPa)	82	45	54
FVC/DLCO	1,35	1,17	1,74
sPAB (mmHg)	40	60	37
TRV (m/s)	3	3,7	2,9
SKK-oPAB (mmHg)	20	27	25

DSÖ FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf, 6DYT: 6 dakika yürüme testi, FEV1: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, FVC: zorlu ekspiratuar kapasite, DLCO: difüzyon kapasitesi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, TRV: triküspit regürjitasyon hızı, SKK: sağ kalp kateterizasyonu, oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı

Yapılan Spearman korelasyon analizinde sarkoidozda PH varlığı ile, TTE'de ölçülen sPAB artışı ($R_s=0.305$, $p=0.004$), yaş artışı ($R_s=0.218$, $p=0.025$), halsizlik ($R_s=0.283$, $p=0.006$), nefes darlığı ($R_s=0.184$, $p=0.059$), göğüs ağrısı ($R_s=0.265$, $p=0.06$), sistemik hipertansiyon ($R_s=0.0226$, $p=0.020$) ve hipotiroidi ($R_s=0.315$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Fonksiyonel değerlendirmede ise PH ile FVC (ml) ($R_s=0.201$, $p=0.039$), DLCO değerinin %60'ın altında olması ($R_s=0.413$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişkili saptanırken; 6 DYM ($R_s=0.221$, $p=0.020$) arasında negatif korelasyon saptandı. Sarkoidozda PH varlığının TTE'de ölçülen sPAB artışıyla ($R_s=0.305$, $p=0.004$) ilişkili olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo-15: Sarkoidozda PH varlığının değişkenler ile korelasyonu

Değişkenler	Olgu (n)	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş	106	0.218	0.025
Halsizlik	106	0.283	0.006
Nefes darlığı	106	0.184	0.059
Göğüs ağrısı	106	0.265	0.006
Sistemik hipertansiyon	106	0.226	0.020
Hipotiroidi	106	0.315	0.001
FVC (ml)	106	-0.201	0.039
DLCO < %60	106	0.413	<0.001
6DYM	106	-0.225	0.020
sPAB	106	0.305	0.004

V.TARTIŞMA

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon, mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyon olup tanı konduktan sonra nedene yönelik tetkik edilerek uygun tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Konuyla ilgili yapılmış olan az sayıdaki çalışmalarda PH sıklığı, farklı yöntemler kullanılarak %3 ile %20.8 arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tanıda altın standart olan SKK ile sarkoidozda PH sıklığı %2.83 bulunmuştur. Sarkoidoz olgularında PH sıklığını araştıran ilk çalışma Japon popülasyonunda 246 sarkoidoz olgusuyla yapılmış olup PH'yi TTE'de sPAB>40 mmHg olarak tanımlanmıştır.¹¹³ Bu çalışmada PH sıklığı %5,7 bulunmuştur. İkinci çalışmada; Bourbonnais ve arkadaşları tarafından 141 sarkoidoz hastası prospektif olarak önce TTE ile değerlendirilmiş ve ciddi sol kalp disfonksiyonu olmayan sPAB >40mmHg olan hastalara ve optimal tedaviye rağmen beklenene göre uyumsuz 6DYT sonuçları olan fakat ekokardiyografide PH düşündürülen bulguları olmayan 35 hastaya SKK yapılmış. Bu çalışmada PH sıklığı %14 saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların %88'inin, Afrikan-Amerikan olmasının bu çalışmadaki sıklığın yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.⁸ Üçüncü çalışmada; Alhamad ve arkadaşları 96 Arap sarkoidoz hastasını araştırmış ve PH'yi TTE ile ölçülen sPAB>40mmHg olarak tanımlamışlardır. Çoğunluğu kadın olan olgu grubunda PH sıklığı %20.8 bulunmuştur.⁷ Kesitsel prospektif çalışma olan güncel PULSAR çalışmasında; TTE bulgularıyla orta ve yüksek olasılıklı PH düşünülen olgulara SKK yapılmış ve büyük çoğunluğu Kafkasyalı olan kohortta 399 sarkoidoz hastasında PH sıklığı %2.9 bulunmuştur.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda PH sıklığı literatürdeki metodolojisi de benzer olan güncel PULSAR çalışmasıyla benzerdir. Pulmoner hipertansiyon sıklığını bize göre yüksek bulan çalışmalar PH tanı kriteri olarak TTE kullanmışlardır ve çalışmaya bizden farklı etnik grupları dahil etmişlerdir. Ülkemizde bu konuda yapılmış benzer bir çalışma yoktur. Çalışmamız Türk toplumunda sarkoidozda PH sıklığını bildiren ilk çalışmadır.

Sarkoidoz ilişkili PH konusunda yayınlanan güncel bir derlemede dispnesi olan sarkoidoz olgularında TTE'de sPAB>36mmHg veya TRV >3.4 m/s ise PH araştırılması önerilmiştir¹³⁹. Çalışmamızda TRV $\geq$ 2.9 m/s olan 7 olgu vardı. Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu kriterlerine göre uygun olan 6 hastaya SKK önerildi. Bu olgulardan 2 tanesi SKK'yı reddetti. Bunlardan birinin TRV'si 2.9 m/s, diğerinin 3.5 m/s idi.

Sarkoidoz orta yaş kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Önceki çalışmalara benzer şekilde olgu grubumuzun çoğunluğu kadındı.^{112,115}

Sarkoidozda evre IV hastalık varlığında parankim tutulumuna bağlı olarak hipoksik vazokonstriksiyon nedeniyle PH gelişebilir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında Handa ve

ark. çalışmasındaki hastaların %15'i ileri evre olup PH saptanan hastaların %50'sinin ileri evre olduğu, Bourbonnais ve ark. çalışmasındaki hastaların %21.7'si ileri evre olup PH saptanan hastaların %86'sının ileri evre olduğu, Alhamad ve ark. çalışmasındaki hastaların %15.6'sının ileri evre olup PH saptanan hastaların %60'ının ileri evre olduğu ve Huitema ve ark. çalışmasında ise hastaların %20'sinin evre IV sarkoidoz olduğu ve PH'li hastaların %70'nin ileri evre olduğu görüldü. Bu nedenle bu çalışmalarda ileri evre hasta oranının yüksek olmasının PH sıklığının fazla bulunmasına sebep olduğu düşünüldü.⁶⁻⁹ Bizim çalışmamızda ise hastaların %45.3'ü (n=48) evre II sarkoidoz olup daha önceki çalışmalara kıyasla ileri evre hastalığı olanların oranı azdı ve %13.2 (n=14) idi. Daha önce bahsedilen prevalans çalışmalarında PH'li hastalarda solunumsal parametrelerin PH saptanmayan olgulara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştı, ancak bizim çalışmamızda hastalarımızın solunumsal parametrelerin korunduğu görüldü.^{112,113,115} Ancak literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi solunum testlerinin korunduğu çalışmalar da mevcuttur^{121,122}.

FVC/DLCO oranının 1.6'nın üzerinde olması pulmoner fibrozise sebep olan sklerodermada PH varlığı açısından duyarlı bir belirteçtir.¹⁵⁶ Sarkoidoz hastalığında da hem vasküler hem de parankime bağlı PH gelişebileceği düşünülerek bu index, SİPH hastalarında yapılan bir çalışmada bakılmış ve 1.45 ± 0.5 saptanmıştır.¹³¹ Bizim çalışmamızda PH saptananlar ile saptanmayanlar arasında bu oran ilişkili saptanmadı. Bunun nedeninin PH saptanan olgu sayımızın az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

6DYT hem interstisyel akciğer hastalıklarında hem de pulmoner hipertansiyonda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognozu öngörmeye sıklıkla kullanılan bir testtir.^{92,97,157,158} Yapılan bir çalışmada 6DYT'de desatürasyonun %90'ın altında olmasının PH'yi öngörmeye yürüme mesafesinden daha değerli olduğu saptanmıştır.¹¹² Bizim çalışmamızda satürasyon %90'ın altında olan hasta olmayıp %4 desatürasyon ve yürüme mesafesinin $TRV \geq 2.9$ m/s olan ve olmayan hastalarda anlamlı farklılığı saptanmamıştır.

Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisinde PH spesifik tedavinin kullanımına ilişkin sağlam kanıtlar olmaması sebebiyle vasküler, hemodinamik ve fonksiyonel iyileşme için nedene yönelik tedaviden bahsedilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda tanı sonrası tetkiklere yer verilmemiş olup bizim çalışmamızda PH saptanan olguların hepsi prekapiller PH'dur. Bu hastaların yapılan ileri tetkiklerinde birinde ağır şiddetli OSAS, diğerinde kronik tromboemboli ve ağır şiddetli OSAS saptandı ve hastaların bu nedenlere yönelik tedavileri başlandı. Diğer hasta ise SİPH tanısıyla PH spesifik tedavi değerlendirilmek üzere pulmoner hipertansiyon polikliniğimizde takibe alındı.

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda sarkoidozda PH varlığıyla, 6DYT'de yürüme mesafesi arasında negatif korelasyon ve DLCO'nun %60'ın altında olması arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.^{112,159} Buna ek olarak sistemik HT ve hipotiroidi varlığının PH varlığıyla pozitif korelasyon saptandı.

Çalışmamızın güçlü tarafları ülkemizde sarkoidozda PH sıklığını araştıran ilk ve tek çalışma olması, olgulara hem ekokardiyografik değerlendirme hem de SKK yapılarak tanı konmuş olmasıdır. COVID 19 pandemisi sebebiyle hedeflenen hasta sayısına ulaşamaması ve TTE'de $TRV \geq 2.9$ m/s olan 2 hastamızın SKK işlemini kabul etmemesi çalışmamızın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda sarkoidoz olgularında PH sıklığı literatüre kıyasla düşük bulundu. Pulmoner hipertansiyon ile 6DYM ve FVC arasında negatif korelasyon, DLCO oranının %60'tan düşük olmasıyla pozitif korelasyon saptandı. Konuyla ilgili az sayıda ve farklı tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmaların farklı sonuçlarının daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

VI.KAYNAKLAR

1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155-1167. doi:10.1016/S0140-6736(13)60680-7
2. Saidha S., Sotirchos E. S. EC. Etiology of Sarcoidosis: Does Infection Play a Role?. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):133-141.
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103(6):907-912. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.011
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
6. Shlobin OA, Baughman RP. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. Published online 2017:450-462.
7. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: The importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010;138(5):1078-1085. doi:10.1378/chest.09-2002
8. Thillai M, Atkins C, Crawshaw A, et al. BTS Clinical Statement on Pulmonary Sarcoidosis. 2019;(December):1-47.
9. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
10. Huitema MP, Grutters JC, Rensing BJWM, Reesink HJ, Post MC. Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Netherlands Hear J*. 2016;24(6):390-399. doi:10.1007/s12471-016-0847-1
11. Nunes H, Uzunhan Y, Freynet O, et al. Pulmonary hypertension complicating sarcoidosis. *Press Medicale*. 2012;41(6 PART 2):e303-e316. doi:10.1016/j.lpm.2012.04.003
12. Judson MA, Boan AD LD. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2012;29(2):119-127.
13. Greco FG, Spagnolo P, Muri M, et al. The value of chest radiograph and computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2014;31(2):108-116.
14. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS M EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):183-188.
15. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration*. 72(1):3-6. doi:10.1159/000083392
16. Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*.

- 2004;21(2):119-126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281433>
17. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. CCES of S (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10):1.
 18. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 1999;16(2):149-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10560120>
 19. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-755. doi:10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
 20. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(438-449).
 21. Arkema E V., Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(11):227-240. doi:10.1177/2040622318790197
 22. Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S, et al. Genetics of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):391-414. doi:10.1016/j.ccm.2008.03.007
 23. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1324-1330. doi:10.1164/rccm.200402-249OC
 24. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111-1118. doi:10.1016/S0140-6736(03)12888-7
 25. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):429-434. doi:10.1097/00063198-200209000-00015
 26. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*. 2008;63(10):894-896. doi:10.1136/thx.2007.094060
 27. Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):45. doi:10.1186/s12929-019-0537-6
 28. RYBICKI BA, IANNUZZI MC, FREDERICK MM, et al. Familial Aggregation of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2085-2091. doi:10.1164/ajrccm.164.11.2106001
 29. 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(4):720-735. doi:10.1086/378097
 30. 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(9):1225-1231. doi:10.1164/rccm.200209-1097OC
 31. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al. HLA-DQB1*0201. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(4):406-412. doi:10.1165/rcmb.4782
 32. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of Sarcoidosis: Candidate Genes and Genome Scans. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(1):108-116. doi:10.1513/pats.200607-141JG
 33. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr*

- Opin Rheumatol.* 2000;12(1):71-76. doi:10.1097/00002281-200001000-00012
34. 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(2):331-337. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.t01-1-02001.x
 35. Prasse A, Pechkovsky D V., 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(7):781-792. doi:10.1164/rccm.200509-1518OC
 36. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis.* 1994;11(1):26-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8036339>
 37. Judson MA, Boan AD LD. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2012;29:119-127.
 38. Ms PU, Ryu JH, Mph ELM. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(3):358-375. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006
 39. Et ATS. Statement on Sarcoidosis - ajrccm.160.2.ats4-99. 1999;(3). <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
 40. Salazar, A., J. Mana, X. Corbella, J. M. Albareda . Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis.* 1995;12:131-134.
 41. Okumus, Gulfer; Musellim, Benan; Cetinkaya O., et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011;16:446-450.
 42. Richard M Marchell 1 MAJ. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med .* 2010;31(4):442-451.
 43. Ungprasert P, Tooley AA, Crowson CS M EL, WM. S. Clinical Characteristics of Ocular Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(3):389-395.
 44. Yvette C Cozier 1, Jeffrey S Berman, Julie R Palmer, et al. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest.* 2011;139(1):144-150.
 45. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. PULMONARY SARCOIDOSIS. *Clin Chest Med.* 1997;18(4):755-785. doi:10.1016/S0272-5231(05)70417-2
 46. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008;31(2):372-379.
 47. Judson MA, Boan AD LD. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2012;29(2):19-127.
 48. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, Matteson EL. Clinical Characteristics and Outcome of Hepatic Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976–2013. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1556-1563. doi:10.1038/ajg.2017.231
 49. Iwai K OH. Sarcoidosis: report of ten autopsy cases in Japan. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:612-622.

50. Ricker W CM. Sarcoidosis: a clinicopathologic review of three hundred cases, including twenty-two autopsies. *Am J Clin Pathol*. 1949;19(8):725-749.
51. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(12):1272-1280.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8238735>
52. Deutsch-Link S, Fortuna D, Weinberg E. A Comprehensive Review of Hepatic Sarcoid. *Semin Liver Dis*. 2018;38(03):284-297. doi:10.1055/s-0038-1666853
53. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):593-606. doi:10.1016/j.rdc.2017.06.008
54. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Characteristics and Long-Term Outcome of Neurosarcoidosis: A Population-Based Study from 1976-2013. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):87-94. doi:10.1159/000477300
55. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med*. 2012;41(6):e331-e348. doi:10.1016/j.lpm.2011.12.017
56. LONGCOPE WT, FREIMAN DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1952;31(1):1-132.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14899212>
57. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):856-870. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.022
58. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):278-288. doi:10.1038/nrcardio.2015.22
59. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Circulation*. 2015;131(7):624-632. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011522
60. Chapelon-Abrieu C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):315-334. doi:10.1097/01.md.0000145367.17934.75
61. Hu X, Carmona EM, Yi ES, Pellikka PA, Ryu J. Causes of death in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2016;33(3):275-280.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27758994>
62. Yserbyt J, Wells AU. Sarcoidosis: pulmonary manifestations and management. *Pulm Manifestations Syst Dis*. Published online 2019:404-418. doi:10.1183/2312508x.10015919
63. Ö. ÖK. Sarkoidoz. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M K, A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. ; 2010:1101-1111.
64. Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Sarcoidosis*. Published online 2005:259-264. doi:10.1183/1025448x.00032017
65. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):585-602. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.003
66. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):54-62. doi:10.1007/s12016-015-8475-x

67. Martusewicz-Boros MM, Boros WP, Wiatr E WS, K R-S. Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2012;29:99-106.
68. Young LM, Good N, Milne D, et al. The prevalence and predictors of airway hyperresponsiveness in sarcoidosis. *Respirology.* 2012;17:653-659.
69. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(04):404-408. doi:10.1055/s-0030-1262207
70. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51(3):238-247. doi:10.1136/thx.51.3.238
71. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997;336(17):1224-1234. doi:10.1056/NEJM199704243361706
72. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(4):893-898. doi:10.1164/ajrccm.149.4.8143052
73. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respir Med.* 2010;104(5):717-723. doi:10.1016/j.rmed.2009.12.009
74. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102(1):1-9. doi:10.1016/j.rmed.2007.08.010
75. Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2012;106(10):1351-1361. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.013
76. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1-12. doi:10.1183/13993003.01904-2018
77. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med.* 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00175
78. Giannakoulas G, Mouratoglou S-A, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):618-623. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.156
79. Jardim C, Souza R. Biomarkers and Prognostic Indicators in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(6):48. doi:10.1007/s11906-015-0556-y
80. Yildiz M, Sahin A, Behnes M, Akin İ. An Expanding Role of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(6). doi:10.2174/1389201018666170615082510
81. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, et al. Diagnosis of Pulmonary Hypertension with Cardiac MRI: Derivation and Validation of Regression Models. *Radiology.* 2019;290(1):61-68. doi:10.1148/radiol.2018180603
82. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680-684. doi:10.2967/jnumed.106.039438
83. Crowe T, Jayasekera G, Peacock AJ. Non-invasive imaging of global and regional cardiac

- function in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(1):204589321774200. doi:10.1177/2045893217742000
84. Mutlu B, Hünük B, Kivrak T. [Pulmonary vasoreactivity testing in diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10 Suppl 1:43-49. doi:10.5152/akd.2010.118
 85. D'alto M. Right heart catheterisation: how to avoid the most common mistakes.
 86. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2546-2552.
 87. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073
 88. Derneği TT. *Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu.* (Okumus G., ed.). LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.; 2020. https://toraks.org.tr/site/sf/documents/pre_migration/85812633dfe6604f2e73bd043fc730f1f198b6c4d214ef9a8f1aec5da0d83c6d.pdf
 89. Rich S, Kaufmann E LP. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
 90. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111:3105-3111.
 91. Jones, D. A., Benjamin, C. W., & Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol.* 1995;48(5):890-896.
 92. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-301. doi:10.1056/NEJM199602013340504
 93. McLaughlin VV, Shillington A RS. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477 –1482.
 94. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-788.
 95. Rosenzweig EB, Kerstein D BR. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858 –1865.
 96. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1433-1439.
 97. SIMONNEAU G, BARST RJ, GALIE N, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-804. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2106079
 98. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy:

- Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47. doi:10.1007/s40256-017-0262-z
99. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1380-1386. doi:10.1016/S0735-1097(03)00121-9
 100. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-1123. doi:10.1016/S0140-6736(01)06250-X
 101. Sitbon O. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60(12):1025-1030. doi:10.1136/thx.2005.040618
 102. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):529-535. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.050
 103. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1213917
 104. Wharton J, Strange JW, Møller GMO, et al. Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):105-113. doi:10.1164/rccm.200411-1587OC
 105. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(2):131-138. doi:10.1007/s00395-004-0504-5
 106. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and Long-term Hemodynamic and Clinical Effects of Sildenafil in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Vasodilator Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1207-1213. doi:10.4065/78.10.1207
 107. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for Long-Term Treatment of Nonoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1139-1141. doi:10.1164/rccm.200210-1157BC
 108. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274
 109. Galiè N, McLaughlin V V., Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):0-3. doi:10.1183/13993003.02148-2018
 110. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2080-2086. doi:10.1093/eurheartj/ehq152
 111. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(3):1483-1489. doi:10.1378/chest.128.3.1483
 112. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2008;32(2):296-302. doi:10.1183/09031936.00175907

113. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006;129(5):1246-1252. doi:10.1378/chest.129.5.1246
114. Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study. *Eur Respir J*. 2019;54(4). doi:10.1183/13993003.00897-2019
115. Alhamad EH, Idrees MM, Alanezi MO, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: Clinical features and outcomes in Arab patients. *Ann Thorac Med*. 2010;5(2):86-91. doi:10.4103/1817-1737.62471
116. Patel MB, Mor-Avi V, Murtagh G, et al. Right Heart Involvement in Patients with Sarcoidosis. *Echocardiography*. 2016;33(5):734-741. doi:10.1111/echo.13163
117. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411-421. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.605
118. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: Mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61(1):68-74. doi:10.1136/thx.2005.042838
119. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respirology*. 2011;16(1):69-77. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01872.x
120. Hoffstein V, Ranganathan N MJ. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(4):809-811.
121. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, et al. Vasoresponsiveness of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2001;120(3):866-872. doi:10.1378/chest.120.3.866
122. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: Epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005;25(5):783-788. doi:10.1183/09031936.05.00083404
123. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2014;145(4):810-817. doi:10.1378/chest.13-1766
124. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Increased Risk of Pulmonary Embolism Among US Decedents With Sarcoidosis From 1988 to 2007. *Chest*. 2011;140(5):1261-1266. doi:10.1378/chest.11-0324
125. Hamilton-Craig CR, Slaughter R, McNeil K, et al. Improvement after Angioplasty and Stenting of Pulmonary Arteries Due to Sarcoid Mediastinal Fibrosis. *Heart Lung Circ*. 2009;18(3):222-225. doi:10.1016/j.hlc.2007.12.006
126. Salazar A, Mañá J, Sala J, et al. Combined Portal and Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis. *Respiration*. 1994;61(2):117-119. doi:10.1159/000196320
127. Turner GA, Lower EE, Corser BC, Gunther KL BR. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 1997;14(1):81-84.
128. Duong HT, Bonham CA. Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension : 2018;25(2):52-60. doi:10.1097/CPM.0000000000000252
129. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, et al. Distinctive Clinical, Radiographic, and Functional Characteristics of Patients With Sarcoidosis-Related Pulmonary Hypertension. *Chest*.

- 2005;128(3):1483-1489. doi:10.1378/chest.128.3.1483
130. Baughman RP, Lower EE. Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):439-444. doi:10.1097/MCP.0b013e328273bc2b
 131. Mirsaeidi M, Omar HR, Baughman R, Machado R SN. The association between BNP, 6MWD test, DLCO% and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2016;33(04):317-320.
 132. Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2014;31(2):82-90.
 133. Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, Vij R. Prostacyclin and Oral Vasodilator Therapy in Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2015;148(4):1055-1062. doi:10.1378/chest.14-2546
 134. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97(8):612-622. doi:10.1136/hrt.2010.212084
 135. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(9):1305-1310. doi:10.1016/j.rmed.2008.03.022
 136. 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(5):735-740. doi:10.1164/rccm.200210-1130OC
 137. Shorr F, Davies DB NS. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2002;122:233-238.
 138. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D109-D116. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.036
 139. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(5):582-590. doi:10.1097/MCP.0000000000000701
 140. Tiosano S, Versini M, Dar Antaki L, et al. The long-term prognostic significance of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension – A cohort study. *Clin Immunol*. 2019;199:57-61. doi:10.1016/j.clim.2018.12.012
 141. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1368-1373. doi:10.1183/09031936.00187410
 142. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results from an international registry. *Eur Respir J*. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.01747-2019
 143. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-7. doi:10.1038/s41598-019-40030-w
 144. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A

- Review. *Respiration*. 2011;82(3):294-304. doi:10.1159/000327918
145. Barst RJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med*. 1985;145(11):2112-2114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4062465>
 146. Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: Outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest*. 2006;130:1481-1488.
 147. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2009;26(2):110-120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20560291>
 148. Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2011;28(2):139-145. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117505>
 149. Mathijssen H, Huitema MP, Baker ALM et al. Safety of macitentan in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a case-series. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2020;37:74-78.
 150. Milman N, Burton CM, Iversen M, et al. Pulmonary Hypertension in End-stage Pulmonary Sarcoidosis: Therapeutic Effect of Sildenafil? *J Hear Lung Transplant*. 2008;27(3):329-334. doi:10.1016/j.healun.2007.11.576
 151. Ford HJ, Baughman RP, Aris R, et al. Tadalafil Therapy for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2016;6(4):557-562. doi:10.1086/688775
 152. Liu L, Xu J, Zhang Y, et al. Interventional therapy in sarcoidosis-associated pulmonary arterial stenosis and pulmonary hypertension. *Clin Respir J*. 2017;11(6):906-914. doi:10.1111/crj.12435
 153. Condado JF, Babaliaros V, Henry TS, et al. Pulmonary stenting for the treatment of sarcoid induced pulmonary vascular stenosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2016;33(3):281-287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27758995>
 154. Shino M, Lynch J, Fishbein M, et al. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension and Lung Transplantation for Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(03):362-371. doi:10.1055/s-0034-1376863
 155. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(10):1009-1024. doi:10.1016/j.healun.2014.08.004
 156. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):55-62. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.03.002
 157. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *. *Chest*. 2007;131(3):897-899. doi:10.1378/chest.06-2101
 158. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil , a Prostacyclin Analogue , in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease *. doi:10.1378/chest.126.2.420
 159. Baughman RP, Shlobin OA, Wells AU, et al. Clinical features of sarcoidosis associated

pulmonary hypertension : Results of a multi-national registry. *Respir Med.* 2018;139(February):72-78. doi:10.1016/j.rmed.2018.04.015

