T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER VE EKSTRAPULMONER SARKOİDOZUN ORGAN TUTULUMU VE EVRELERE GÖRE KLİNİK BULGULARI

Dr. Emre YANARDAĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serhat KARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER VE EKSTRAPULMONER SARKOİDOZUN ORGAN TUTULUMU VE EVRELERE GÖRE KLİNİK BULGULARI

Dr. Emre YANARDAĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serhat KARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Ortaya konulan bu çalışmanın zorlu oluşum sürecinde değerli fikir ve görüşleriyle katkı sağlayan, tezimin planlanması, araştırılması, yazılması ve sonuçlandırılması esnasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, güler yüzlü ve esprili mizacı ile her zaman moral veren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Serhat Karadağ'a çok teşekkür ediyorum.

Bize iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın da ne kadar önemli olduğunu her fırsatta hatırlatan, detaylı anamnez ve fizik muayenenin tanıya giden yoldaki gücünü ve sadece tetkik sonuçlarına bakmak ile hekimlik yapılmayacağını öğreten, öğütleri kulağımıza küpe olan, zor zamanlarımızda bize hep anlayış ve hoşgörü gösteren kliniğimizin saygıdeğer hocası, Sayın Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na teşekkür ediyorum.

Bizlere usanmadan verdiği bilgiler ile tıbbi eğitimimize sağladığı katkılara ek olarak, deontoloji, etik değerler ve vicdani görevlerimiz hakkında verdiği nasihatlerle insani anlamda gelişimimiz için de büyük emek harcayan kliniğimizin saygıdeğer hocası, Sayın Uzm. Dr. Namık Yiğit'e teşekkür ediyorum.

Bilimsel ve akademik yetkinlik ve birikimiyle yolumuza ışık tutmasının yanı sıra ince düşüncesi, nezaketi, merhameti ile bize anne şefkatini hissettiren, programı ne kadar dolu olursa olsun her zaman bize vakit ayıran, kliniğimizin saygıdeğer hocası, Sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na teşekkür ediyorum.

Klinik bilgi ve tecrübeme katkıda bulunan, hoş sohbetleri, anlayışları, misavirperverlikleri ile bize samimi ve güvenli bir ortam sağlayan, sorunlara getirdikleri yapıcı ve olumlu çözümlerle yükümüzü hafifleten kliniğimizin saygıdeğer hocaları, Sayın Prof. Dr. Süleyman Ahbab ve Sayın Doç. Dr. Mehmet Yamak'a teşekkür ediyorum.

Hem öğrencilik hem de hekimlik yıllarım boyunca, bilgilerinden her zaman faydalandığım ve hiçbir zaman yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen, alanlarında en iyisi olmak için verdikleri durmak bilmez çabalarıyla bana örnek olan değerli ve saygıdeğer hocalarım, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Sayın Prof. Dr. Muammer Bilir ve Sayın Prof. Dr. Cüneyt Tetikkurt'a teşekkür ediyorum.

Hem hastane içinde hem hastane dışında bir ağabey gibi yanımda olan ve hem iyi hem kötü günlerime ortak olan, açık sözlülüğü, dürüstlüğü, cesareti ve yüzünden hiç eksik olmayan gülüşü ile ender rastlanır bir insan olan, tanıma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım Sayın Uz. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya teşekkür ediyorum.

Asistanlığımın ilk günlerinden beri beraber yol yürüdüğümüz, kişiliği, temiz ahlakı, disiplini, çalışkanlığı, içindeki sönmeyen öğrenme ve öğretme ateşiyle örnek insan olan, nice nöbetlerde birlikte omuz omuza mücadele verdiğimiz, yıllar içinde arkadaştan öte bir kardeş olan, Sayın Uz. Dr. Mehmet Çetin'e teşekkür ediyorum.

Hastanemizin daha iyi bir yer haline gelmesi için durmaksızın çalışan, bu uğurda mesai mefhumunu hiçe sayarak gecesini gündüzüne katan ve enerjisi hiç bitmeyen Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Mine Gürsaç Çelik'e teşekkür ediyorum.

İç Hastalıkları bilgi ve birikimimde emeği olan, Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye, Uzm. Dr. Abdülkadir Çelik'e, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nurhan Demir'e, Uzm. Dr. Emine Kanatsız'a, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş'a, Uzm. Dr. Özlem Doğan'a, Uzm. Dr. Emre Hoca'ya teşekkür ediyorum.

Asistan hekimliğim boyunca beraber çalıştığımız, yorulduğumuz, dinlendiğimiz, pandemi dönemini beraber atlattığımız, asistan hekim arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve personel ağabey ve ablalarımıza teşekkür ediyorum.

Son olarak, hem babam hem de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki öğrencilik yıllarımda hocam olmasının yanında, uzun ve karmaşık bir yol olan hayat yolunda da bana yılmak bilmeden hocalık yapmış ve halen yapmakta olan, bilgisi, öngörüsü, zekası, çalışkanlığı, dirayetini örnek aldığım babam Prof. Dr. Halil Yanardağ'a, doğduğum günden beri şefkatli eli üzerimde olan, nöbet tuttuğum gecelerde benim için endişelenip benden daha çok uykusuz kalan, hem kutsal hekimlik vazifesini sürdürüp hem de sevgisini ve anneliğini bir an bile eksik etmeden her şeyimize yetişmesine hayret ve hayranlıkla baktığım annem Dr. Tülay Yanardağ'a, kararlılığı, azmi, merakı, enerjisi, hayata karşı inadı ile bana güç veren kardeşim Hayri Cem Yanardağ'a çok teşekkür ediyorum, iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR 1

KISALTMALAR 5

TABLOLAR VE ŞEKİLLER 6

ÖZET 8

ABSTRACT 10

1.GİRİŞ-AMAÇ 12

2. GENEL BİLGİLER 14

2.1 Etiyoloji 16

2.2 İmmünpatogenez 16

2.3 Organ Tutulumları ve Klinik 18

2.3.1 Akciğer Tutulumu 18

2.3.2 Deri Sarkoidozu 22

2.3.3 Göz Sarkoidozu 23

2.3.4 Kardiyak Sarkoidoz 26

2.3.5 Nörosarkoidoz 27

2.3.6 Karaciğer ve Dalak Sarkoidozu 28

2.3.7 Gastrointestinal Sarkoidoz 29

2.3.8 Renal ve Genitoüriner Sarkoidoz 30

2.3.9 Kas-İskelet Sistemi Sarkoidozu 30

2.3.10 Diğer Organ Tutulumları 33

2.4 Tedavi 33

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

4.BULGULAR 37

5.TARTIŞMA 54

6.KAYNAKLAR 65

7. EKLER 72

8.ÖZGEÇMİŞ 76

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2

A.B.D. : Amerika Birleşik Devletleri

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CD: Farklılaşma kümesi

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

HLA: İnsan lökosit antijeni

LAP: Lenfadenopati

LN: Lenf nodu

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

PET: Pozitron emisyon tomografisi

ÜSY: Üst solunum yolu

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Akciğer grafisine göre sarkoidoz evrelemesi

Tablo 2: Oküler Sarkoidozda Tanı Kriterleri

Şekil 1: Sarkoidoz immünpatolojisi ve tedavi yaklaşımları

Şekil 2: Pulmoner sarkoidoz evrelerinin akciğer grafisinde görüntüsü

Şekil 3: Cilt sarkoidozu bulguları

Şekil 4: Beyin MRG'nde çeşitli lokalizasyonlarda sarkoidoz tutulumu

Şekil 5: Ultrasonda hepatik sarkoidozun hepatomegali ve hiperekoik nodülarite bulguları

Şekil 6: Sarkoidozda kemik ve kas tutulumlarının MR görüntüleri

Şekil 7: Akut sarkoidoz tedavisi

Şekil 8: Kronik sarkoidoz tedavisi

Şekil 9: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 10: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 11: Kadın Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 12: Erkek Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 13: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Şekil 14: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Şekil 15: Kadın Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Şekil 16: Erkek Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Şekil 17: Tanıda Kullanılan Yöntemler

Şekil 18: Kadın Hastalarda Tanıda Kullanılan Yöntemler

Şekil 19: Erkek Hastalarda Tanıda Kullanılan Yöntemler

Şekil 20: Hastaların Hastaneye Başvuru Nedenleri

Şekil 21: PPD Testi Sonuçları

Şekil 22: Kveim Testi Sonuçları

Şekil 23: Sarkoidozlu Hastalarda Ekstrapulmoner Tutulum Oranı

Şekil 24: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastalarda Pulmoner Tutulum Oranı

Şekil 25: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastalarda Çoklu Tutulum Oranı

Şekil 26: Ekstrapulmoner Organ Tutulumları

Şekil 27: Cilt Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 28: Ekstratorasik LN Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 29: Karaciğer Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 30: Göz Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 31: Eklem Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 32: Dalak Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 33: Sinir Sistemi Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 34: Kas Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 35: Parotis Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 36: Kemik Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 37: Böbrek Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 38: ÜSY Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 39: Kemik İliği Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Şekil 40: Kalp Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

ÖZET

AMAÇ: Sarkoidoz, günümüzde nedeni ve patofizyolojisi halen net olarak belirlenememiş, etkilenen organlarda nonkazeifiye granülom oluşumuyla seyreden bir inflamatuar hastalıktır. Sarkoidoz hastalarının asemptomatik veya nonspesifik semptomlarla seyredebilmesi, tanının gecikmesine ve bu sebeple morbidite ve mortalitede artışa yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalığın hem pulmoner hem ekstrapulmoner bulgularının tanınması önem taşımaktadır. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında görülen klinik bulgular, histopatolojik tanıda kullanılan yöntemler ve hastalık evrelerinin pulmoner ve ekstrapulmoner tutuluma göre dağılımını, ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda en sık görülen organ tutulumlarını ve spesifik organ tutulumuna göre hastalık evresini inceleyerek akciğer dışı klinik prezentasyonunu daha iyi anlayabilmek ve ekstrapulmoner organ tutulumunun klinik bulgu ve hastalık evresiyle ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Tek merkezli, gözlemsel planlanan çalışmamıza 1964 ile 2022 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı Akciğer Birimi'nde sarkoidoz tanısıyla takip edilen 576 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Sarkoidoz tanısı, WASOG/ATS/ERS kriterlerine göre konulmuş olan hastaların demografik bilgileri, geliş semptomları, biyopsi alınan bölge, radyolojik evre, ekstrapulmoner tutulum görülen organlar, ve Kveim ve PPD sonuçları çalışmaya alındı. Hastalığın radyolojik evrelemesi De Remee sınıflandırmasına göre akciğer grafileri incelenerek yapıldı.

BULGULAR: Hastaların %67.2'si kadın iken %32.8'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 37.85 olup en sık 25-45 yaş aralığında görüldü. Hastaların %11.8'i evre 0, %47.4'ü evre 1, %28.3'ü evre 2, %10.1'i evre 3 ve %2.4'ü evre 4 sarkoidoza sahipti ve en sık Evre 1 sarkoidoz görüldü. Cinsiyete göre evre dağılımında değişiklik saptanmadı. Semptomlar incelendiğinde hastaların %83.6'sı semptomatik ve %16.4'ü asemptomatikti. En sık semptomlar öksürük (%41), cilt bulguları (%35.2), artrit/artralji (%27.8) ve halsizlik (26.7) idi. Histopatolojik tanıda en sık kullanılan yöntem transbronşial biyopsi (%43.6) idi. Hastaların büyük bir kısmında PPD negatifliği (%69.1) ve Kveim pozitifliği (%76.7) görüldü. Hastaların %88.8'inde ekstrapulmoner tutulum mevcuttu. Bu hastaların %29.8'inde çoklu

ekstrapulmoner tutulum vardı. En sık ekstrapulmoner tutulum bölgesi cilt idi (%30.9). Diğer sık görülen ekstrapulmoner tutulumlar ekstratorasik LN (%18.4), karaciğer (%14.5), göz (%12.8) ve eklem (%11.3) tutulumuydu. Bulduğumuz sonuçlara göre cilt, ekstrapulmoner LN, karaciğer, eklem, dalak, sinir sistemi, parotis ve kemik tutulumu olan hastaların evrelemesi, çalışmadaki hastaların genel evrelemesi ile benzer özellikteydi ve hepsinde en sık evre 1 sarkoidoz görüldü. Göz ve kas tutulumu olan hastalarda ise en sık evre 2 sarkoidoz (sırayla %44.6 ve %42.3) saptandı. Ayrıca dalak tutulumu olan hastalarda evre 4 sıklığı (%11.9), hem çalışmadaki hastaların geneline (%2.4) hem de diğer ekstrapulmoner organ tutulumlarının evrelemesine göre daha yüksek, cilt ve ekstratorasik LN tutulumu olan hastalarda ise sırasıyla %0.5 ve %0 olarak genel ortalamaya göre düşük saptandı.

SONUÇ: Klinik olarak birçok farklı hastalığı taklit edebilen ve prezentasyonu coğrafi ve genetik olarak değişiklik gösteren bir hastalık olan sarkoidozu daha iyi anlamak önem arz etmektedir. Ekstrapulmoner tutulum oranlarına bakıldığında çalışmamızdaki hastaların %90'a yakınında ekstrapulmoner tutulum mevcuttu. En sık ekstrapulmoner tutulum bölgesi, cilt tutulumu oldu. Çalışmamızda ülkemiz literatürüne benzer olarak en sık evre 1 sarkoidoz görüldü. Farklı ekstrapulmoner organ tutulumuna göre bunun değişiklik gösterip göstermediğini incelediğimizde ise cilt, ekstrapulmoner lenf nodu, karaciğer, eklem, dalak, sinir sistemi, parotis ve kemik tutulumu olan hastalarda, çalışmadaki hastaların genel evrelemesi ile benzer şekilde en sık evre 1 sarkoidoz görüldü. Göz ve kas tutulumu olan hastalarda ise bundan farklı olarak en sık evre 2 sarkoidoz olduğunu saptadık. Bu hastalarda hem en sık evre 2 sarkoidoz görülmesi hem de evre 2 hasta oranının %50'ye yakın olması dikkat çekiciydi. Ayrıca dalak tutulumu olan hastalarda mortalite ile yakından ilişkili olan evre 4 sıklığı, çalışmadaki genel hasta popülasyonuna göre belirgin derecede yüksek bulundu. Bulduğumuz sonuçlar, bazı ekstrapulmoner organ tutulumlarının, hastalığın radyolojik evresi, yani pulmoner tutulum paterni, ve belki prognozuyla bile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir, fakat bu konuda daha fazla yorum yapabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, ekstrapulmoner, organ, evre

ABSTRACT

AIM: Sarcoidosis is an inflammatory disease whose cause and pathophysiology are still not clearly determined, and which progresses with formation of noncaseating granulomas in the affected organs. Because sarcoidosis may progress asymptomatically or with nonspecific symptoms, this may lead to an increase in morbidity and mortality. Therefore, recognizing pulmonary and extrapulmonary findings of the disease is important. In our study, we aimed to better understand the extrapulmonary presentation of sarcoidosis and to determine the relationship between extrapulmonary organ involvement and the disease stage by examining the clinical findings, the methods used in histopathological diagnosis, the distribution of disease stages according to pulmonary and extrapulmonary involvement, the most common extrapulmonary organ involvements, and the disease stage according to specific organ involvement.

MATERIALS AND METHODS: In our single-center, observational study, 576 patients who were followed up with a diagnosis of sarcoidosis in the Lung Unit of the General Internal Medicine Department of Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, between 1964 and 2022, were retrospectively included. The diagnosis of sarcoidosis was made according to WASOG/ATS/ERS criteria. The demographic findings, presenting symptoms, the biopsy area, the radiological stage, organs with extrapulmonary involvement, and Kveim and PPD test results were included. Radiological staging made by examining chest radiographs according to the De Remee classification.

RESULTS: While 67.2% of the patients in our study were female, 32.8% were male. Median age of the patients was 37.85 and it was most frequently seen in the 25-45 age range. 11.8% of the patients had stage 0, 47.4% had stage 1, 28.3% had stage 2, 10.1% had stage 3 and 2.4% had stage 4 sarcoidosis, and stage 1 sarcoidosis was the most common. No change was detected in stage distribution according to gender. 83.6% of the patients were symptomatic and 16.4% were asymptomatic. The most common symptoms were cough (41%), skin findings (35.2%), arthritis/arthralgia (27.8%) and fatigue (26.7%). The most common histopathologic diagnosis method was transbronchial biopsy (43.6%). PPD negativity

(69.1%) and Kveim positivity (76.7%) were observed in the majority of patients. Extrapulmonary involvement was present in 88.8% of the patients and 29.8% of them had multiple extrapulmonary involvement. The most common extrapulmonary involvement site was skin (30.9%). Other common areas were extrathoracic LN (18.4%), liver (14.5%), eye (12.8%) and joint (11.3%). Staging of patients with skin, extrathoracic LN, liver, joint, spleen, nervous system, parotid and bone involvement were similar to the general study population, stage 1 being the most common. However, stage 2 was the most common in patients with eye (44.6%) and muscle (42.3%) involvements. In addition, the rate of stage 4 disease in patients with spleen involvement (11.9%), was higher than both the stage 4 rate in the general staging of patients in the study (2.4%) and of other extrapulmonary organ involvements. Stage 4 involvement in patients with skin and extrathoracic LN involvement were found to be 0.5% and 0%, respectively, which was lower than the general average.

CONCLUSION: It is important to better understand sarcoidosis, which is a disease that can clinically mimic many different diseases and whose presentation varies geographically and genetically. Considering the rates of extrapulmonary involvement, nearly 90% of the patients in our study had extrapulmonary involvement. The most common site of extrapulmonary involvement was skin. In our study, stage 1 sarcoidosis was the most common, similar to the literature in our country. When we examined whether this varied according to different organ involvements, stage 1 sarcoidosis was most frequently seen in patients with skin, extrapulmonary lymph node, liver, joint, spleen, nervous system, parotid and bone involvement, similar to the general staging of the patients in the study. Unlike this, in patients with eye and muscle involvement, stage 2 was the most common. It was noteworthy that stage 2 was the most common stage and that the rate of stage 2 was close to 50% in these patients. In addition, the rate of stage 4, which is closely associated with mortality, in patients with spleen involvement was significantly higher than the general study population. Our results indicate that some extrapulmonary organ involvements may be related to the radiological stage of the disease, the pulmonary involvement pattern, and perhaps even prognosis, but more studies are needed to make further comments on this subject.

Keywords: Sarcoidosis, extrapulmonary, organ, stage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, günümüzde nedeni ve patofizyolojisi halen net olarak belirlenememiş, etkilenen organlarda nonkazeifiye granülom oluşumuyla seyreden bir inflamatuar hastalıktır. Hastalık her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte sıklıkla 20-40 yaş arasında başlarken, 15 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük kişilerde nadiren başlangıç göstermektedir. Ayrıca kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın prevelansı ile ilgili çalışmalar ülke ve bölgeye göre değişiklik göstermektedir (1). Sarkoidozda en sık olarak akciğer tutulmakla beraber cilt, lenf bezleri, kemik, göz, kalp, dalak, karaciğer gibi diğer bir çok organın tutulumu da görülebilmektedir. ACCESS çalışmasında hastaların %95'inde akciğer tutulumu ve toplamda %98'inde torasik tutulum saptanırken bu hastaların yaklaşık yarısında ekstratorasik tutulum da saptanmıştır. İzole ekstratorasik sarkoidoz hastaların yaklaşık %2'sinde görülmüştür (2).

Sarkoidozda ekstrapulmoner tutulum ile ilgili bazı çalışmalar yapılmış olmakla beraber ekstrapulmoner sarkoidoz tutulumu ile hastalık evresi ve şiddeti arasındaki ilişki halen net olarak belirli değildir. Ayrıca hem sarkoidoz hastalığının bazı hastalarda gözden kaçması hem de tanısı konan bazı sarkoidoz hastalarında dalak ve karaciğer gibi bazı ekstrapulmoner organ tutulumlarının asemptomatik seyretmesi nedeniyle tanı konulamaması da bu belirsizliğe katkıda bulunmaktadır. Ekstrapulmoner organ tutulumunun tanısı fizik muayene, radyolojik görüntüleme yöntemleri, biyopsi materyalinin incelenmesi gibi farklı birtakım yöntemlerle konabilir. Fakat dalak, karaciğer, cilt, böbrek gibi organların sarkoidoz dışında farklı birçok hastalıkta tutulabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalı ve tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır.

Daha önce de bahsedildiği üzere ekstrapulmoner sarkoidoz tutulumu ile hastalık evresi ve şiddeti arasındaki ilişki halen incelenmektedir. Sarkoidoz hastalığı akciğer tutulumunun radyolojik bulgularına göre evrelendirilmekte olup, Evre 1 ve 2 hastalıkta 55%-90% oranda spontan remisyon görülmekle birlikte Evre 3 hastalıkta bu oran 10%-20%'ye kadar düşmektedir (3). En ileri evre olarak kabul edilen ve pulmoner fibrozis ile seyreden Evre 4 hastalıkta ise mortalite ve morbidite diğer evrelere göre oldukça yüksektir (4). Daha önce hastalık evresine göre kategorize

edilmiş ekstrapulmoner organ tutulumlarıyla ilgili bazı çalışmalar yapılmış olmakla beraber tutulan ekstrapulmoner organlara göre kategorilenmiş hastalık evresi ile ilgili bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Bu çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalındaki klinik, radyolojik ve histopatolojik inceleme sonucu sarkoidoz tanısı almış 700 hastanın 1964-2022 yılları arasındaki dosyaları incelenerek hastaların radyolojik evreleri, ekstrapulmoner organ tutulumları, klinik bulguları ve hastalara ait yaş ve cinsiyet gibi parametreler incelenmiştir. Bugüne kadar ekstrapulmoner tutulumlu Sarkoidozu araştırmak için çalışmalar yapılmışsa da ülkemizdeki hastalarla ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda çok sayıda hasta popülasyonu ile yapılacak olan bu çalışma ile ülkemiz ve dünya literatürüne katkıda bulunmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Sarkoidoz, günümüzde nedeni ve patofizyolojisi halen net olarak bilinmeyen, etkilenen organlarda nonkazeifiye granülom oluşumuyla seyreden bir inflamatuar hastalık olup, tanımı klinik olarak ilk kez 1869 yılında Dr. Jonathan Hutchinson tarafından yapılmıştır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir mikrobik ajana maruziyetin tetiklemesi sonucunda ortaya çıktığı hipotezi üzerinde durmaktadır. Sarkoidozda tutulan ana organ akciğerdir. Akciğer dışında cilt, lenf bezleri, kemik, göz, kalp, dalak, karaciğer gibi başka organlar da tutulabilmektedir.

Hastalık her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte sıklıkla 20-40 yaş arasında başlarken, 15 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük kişilerde nadiren başlangıç göstermektedir. Ayrıca kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın insidans ve prevelansı ile ilgili çalışmalar ülke ve bölgeye göre değişiklik göstermektedir (1). Kuzey Avrupa'da sarkoidoz insidansı 100.000'de 5 ila 40 vaka arasındadır; Japonya'da ise bu oran 100.000'de 1-2 olarak tespit edilmiştir (5). Kalp ve göz tutulumu Japon hastalarda daha sık görülürken, eklem semptomları ve eritema nodozumun Kuzey Avrupalı hasta popülasyonlarında daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde, siyahi hastalarda yaşa göre ayarlanmış yıllık sarkoidoz insidansı 100.000'de 35,5 olup, beyaz hastalardaki sarkoidoz insidansına göre 3 kat daha fazladır (100.000'de 10,9). Siyahi hastaların sarkoidoza yakalanma olasılığının daha yüksek olmasının yanında ayrıca oküler ve granülomatöz cilt tutulumu daha sık görüldüğü ve hastalığın genel olarak daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (7).

Sarkoidoz, birçok farklı klinik tabloyla ortaya çıkabilir veya asemptomatik seyredebilir. Hastaların bir kısmında klinik prezentasyonun nonspesifik semptomlarla seyretmesi nedeniyle tanıda atlanma veya gecikme olabilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı tanı anına kadar 3 veya daha fazla sayıda hekime başvururken , %20 hasta ise 6 ve daha fazla başvurudan sonra tanı almıştır (8). En sık olarak pulmoner bulgular görülmekle beraber cilt, lenf bezleri, kemik, göz, kalp, dalak, karaciğer gibi farklı birçok organ tutulumuyla prezente olabilir. Çoğu hastada

hastalık 3 yıl içinde gerilerken, hastaların %10 ila %30'unda sürekli tedavi gerektiren kronik hastalık gelişir (9).

Sarkoidozun mortalitesi bölge, yaş, hastalık şiddeti, ve fiziki koşullara göre farklılık göstermekte olup %1 ila 8 arasında değişmektedir. Ölüm nedenleri arasında en sık olarak kardiyak tutulum ve pulmoner tutuluma bağlı solunum yetmezliği bildirilmiştir. Mortalite nedenleri de coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekte olup, Avrupa ve A.B.D.'nde en sık ölüm nedeni pulmoner tutulum iken Japonya'da kardiyak tutulum ilk sıradadır (10).

Sarkoidoz tanısı için, sarkoidozla uyumlu belirti veya semptomlarla başvuran hastalardan alınan biyopsi veya sitoloji örneğinde granülomların görülmesi ile konulur. Laboratuvar testlerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyinin artışı görülebilir; ancak bu test sarkoidoz tanısını koymak için yeterince spesifik değildir.Bronkoalveolar lavaj sıvısında CD4+ T hücrelerinin CD8+ T hücrelerine oranının belirgin şekilde artması sarkoidoz için spesifiktir. Sarkoidoz tanısı için ayrıca tüberküloz ve lepra gibi mikobakteriyel enfeksiyonlar, koksidiyomikoz ve histoplazmoz gibi mantar enfeksiyonları, sifiliz ve berilyum gibi partiküllere maruziyet ve granülomatöz polianjitis gibi diğer granülomatöz hastalık nedenlerinin dışlanması gerekir (11).

Sarkoidozlu hastaların çoğunda akciğer tutulumu görülür. Akciğer tutulumu nefes darlığı, kuru öksürük veya göğüste rahatsızlık hissi ile bulgu verebilir veya tamamen asemptomatik olabilir. Akciğer grafisinde en tipik bulgu bilateral hiler lenfadenopatidir. Hastalık evrelemesi akciğer grafisine göre yapılır ve beş evreden oluşur. Evre 4 hastalık pulmoner fibrozis ile seyreder ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Hastaların bir kısmında tedaviye gereksinim duyulmayıp spontan remisyon sağlanırken bazı hastalarda hem hayat kalitesini arttırmak hem de organ hasarını engellemek için tedavi verilir. Tedavide genelllikle glukokortikoid türevleri tercih edilmekle beraber tedaviye dirençli hastalarda metotreksat, azatioprin, leflunamid, mikofenolat ve infliksimab gibi alternatifler de kullanılabilir.

2.1. ETİYOLOJİ

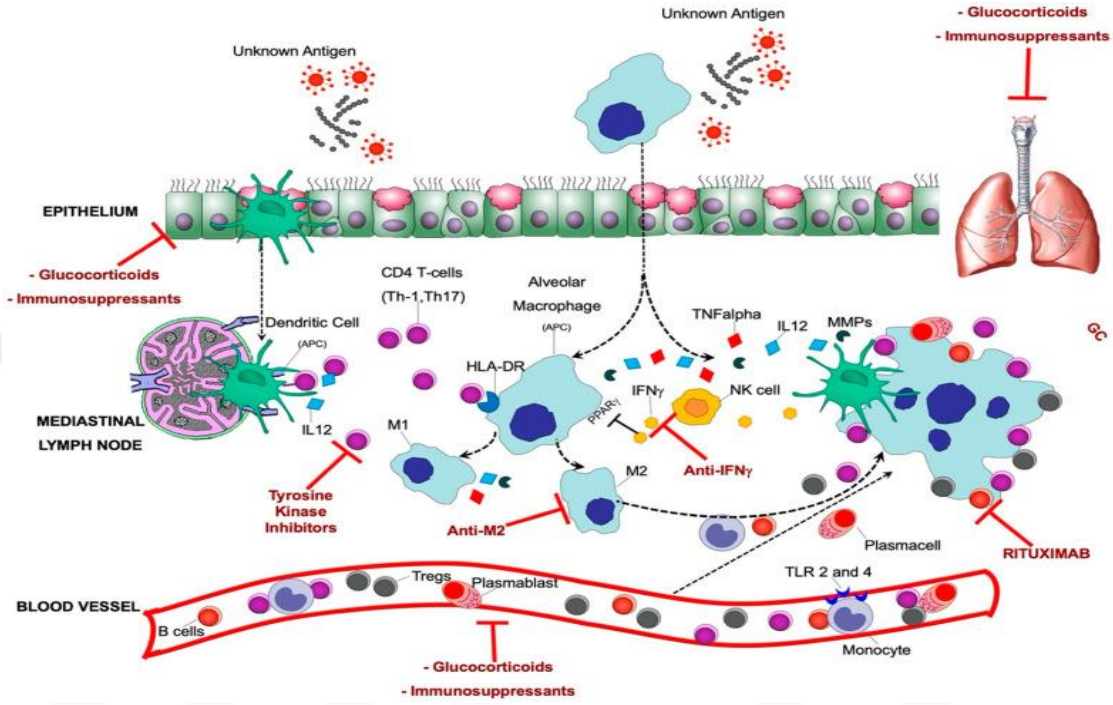
Sarkoidozun etiyolojisi, bu konuda yapılan birçok çalışmaya rağmen hala net olarak belirlenememiştir. Etiyolojiyle ilgili genel kanı, genetik yatkınlığı olan bireylerin, spesifik enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir çevresel etkene maruz kalması sonucu vücutta anormal immün yanıt gelişmesi ve buna bağlı granülom oluşumu yönündedir. Son yıllarda yapılan genetik ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın genetik geçişli olduğuna işaret etmektedir (12). Özellikle sarkoidoz ile 6. kromozomun sınıf II Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) gen bölgesi arasında önemli bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Buna ek olarak, Löfgren sendromu gibi bazı hastalık prezentasyonları, belirli MHC haplotipleriyle ilişkili gibi görünmektedir. Örneğin, İngiliz ve Hollandalı sarkoidoz hastalarında yapılan çalışmalarda eritema nodozum veya Löfgren sendromu tablosu HLA DQB1*0201 geni ile ilişkili bulunmuştur (13).

Çevresel faktörler arasında, enfeksiyöz etkenlerden ön planda Mycobacterium türevleri ve Propionibacterium Acnes olası tetikleyiciler olarak ileri sürülmüştür (14). Bunun dışında berilyum, zirkonyum ve alüminyum gibi elementler ve tarım ilaçları ve böcek ilaçları gibi kimyasallara maruziyetin de sarkoidoz riskini artırdığı yönünde çalışmalar vardır (15, 16).

2.2. İMMÜNPATOGENEZ

Sarkoidozun ayırt edici bulgusu nonenfeksiyoz ve nonkazeifiye granülom oluşumudur. Hücre içi inklüzyonlar, Schaumann cisimcikleri ve asteroid cisimcikler de sıklıkla görülür. Granülomlar ana olarak makrofajlardan farklılaşmış epiteloid hücrelerin birleşmesi sonucu meydana gelen multinükleer dev hücrelerden oluşur. Granülomlar bazen kitle ile karışacak kadar büyük olabilir. Granülomların içinde CD4+ T helper lenfositler dağınık halde bulunurken periferik kısmında CD8+ T lenfositler, düzenleyici T lenfositler (Treg hücreler) ve B lenfositler bulunur (17). Granülom içindeki heterojen ve farklı bağışıklık fonksiyonlarında rol alan bu hücre popülasyonu, sarkoidozun başlangıç ve gelişim mekanizmasında hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık sisteminin rol oynadığına işaret etmektedir. Ancak sarkoidozun patogenezi günümüzde halen çözülememiş bir immünolojik paradoksu simgelemektedir.

Zira sarkoidozda, etkilenen organlarda şiddetli bir doğal bağışıklık yanıtı gözlenmektedir, fakat aynı zamanda tüberkülin testi ve bazı yaygın antijenlere karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun zayıflaması bu hastalarda bir bağışıklık anerjisinin geliştiğine de işaret etmektedir (Resim 1) (18).



Şekil 1: Sarkoidoz immünpatolojisi ve tedavi yaklaşımları (18)

Hastalığın immünpatogenezinde; genetik olarak sarkoidoza yatkınlığı olan kişide bilinmeyen bir hava kaynaklı antijen, interstisyel dendritik hücreleri (DH'ler) ve alveolar makrofajları (AM'ler) aynı anda aktive eder. İnterstisyel DH'ler antijeni hücre içine alır ve mediastinal lenf düğümlerine doğru göç eder; burada farklılaşmayı ve klonal genişlemeyi başlatarak T helper (Th)1 ve 17 hücrelerine antijen sunan hücreler (ASH'ler) olarak hizmet ederler. Eş zamanlı olarak AM'ler:

1- DC'lerle birlikte APC'ler olarak hizmet eder;
2- M1 ve M2 makrofajları olarak farklılaşır ve ayrıca inflamatuar süreci (M1), fibroblast proliferasyonunu ve fibrotik doku birikimini (M2) indükler;
3- Proinflamatuar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör α (TNF-α)'yı ve IL-12 gibi diğer kemoattraktanları üretir.

Akciğerdeki yabancı antijene yanıt veren ASH'lerin aracılık ettiği sürekli uyarımın etkisiyle B lenfositler, plazma hücreleri, Th1/17 lenfositler, monositler ve Treg hücrelerini dolaşımdan akciğere gelerek burada salgıladıkları sitokinlerle granülom oluşumunu başlatırlar. Granülomun içine sızan Treg'ler abartılı bağışıklık yanıtını azaltmada başarısız olur, dolayısıyla granülomun kalıcılığına ve bütünlüğüne katkıda bulunurlar. Bağışıklık yanıtının durdurulamaması sonucu sürekli olarak salgılanan IL-2, IFN- γ, TNF-α, IL-8, TGF- β gibi fibroziste rol oynayan sitokinler, dolaşımdan inflamasyon bölgesine gelen makrofajlardan farklılaşmış epiteloid hücrelerin birleşmesi sonucu meydana gelen multinükleer dev hücrelerin etrafında fibrozis oluşmasına katkıda bulunur ve böylece tipik sarkoid granülom oluşumu tamamlanır (19,20,21).

2.3. ORGAN TUTULUMLARI VE KLİNİK

2.3.1. Akciğer Tutulumu

Hastaların %90'ında akciğer tutulumu görülür. Pulmoner sarkoidoz solunumsal semptomlarla belirti verebilir. Vakaların yaklaşık yarısı semptomsuz seyredip tesadüfi olarak akciğer grafisinde tespit edilir. En sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. İleri yaşlardaki hastalarda yorgunluk ve iştahsızlık gibi sistemik semptomlar da nefes darlığı şikayetine eşlik eder (22). Oskültasyonda en sık bulgu wheezingdir.

Radyolojik görüntüde genel olarak görülen en sık bulgu bilateral, simetrik hiler lenfadenopatidir. Bilateral hiler lenfadenopati, tek başına veya mediastinal lenfadenopatiyle birlikte, sarkoidozdan etkilenen hastaların tahminen % 95'inde görülür (23). Orta mediastinal lenf nodları (sol paratrakeal, subkarinal ve aortopulmoner), hastaların yaklaşık % 50'sinde tutulur (24). Hiler lenfadenopatiye parankim tutulumu sıklıkla eşlik eder fakat tek başına hiler LAP veya tek başına parankim infiltrasyonu da görülebilir. Parankimdeki en sık tutulum paterni, perilenfatik dağılımlı mikronodüler lezyonlar şeklinde görülür (vakaların % 75-90'ı). Nodüller genellikle bilateral ve simetrik dağılıma sahip

olup, ağırlıklı olarak üst ve orta bölgelerde bulunur ve subplevral alana yerleşirler. Sarkoid granülomlar mikronodüler lezyonlar olarak ortaya çıksa da zamanla birleşerek daha büyük lezyonlar (makronodüller) oluşturabilirler (25). Hastaların yaklaşık %20'sinde fibrozis bulguları görülür. Plevral tutulum ve efüzyon nadirdir (<%5) (26,27)

Akciğer tutulumunun evresi akciğer grafisine göre belirlenir. Göğüs radyografisi akciğer hastalığına ilişkin bir rehber görevi görse de hastalık aktivitesini veya fonksiyonel hasar değerlendirmesini ölçemez. Sarkoid nodül, akciğer grafisinde metastatik hastalığı taklit edebilen, bilateral multipl pulmoner nodüller olarak görülebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de sınırları düzenli nodüler bir konsolidasyon şeklinde görüntü verir (27). Radyolojik evreler şu şekildedir (Tablo 1):

Evre 0: Normal akciğer grafisi bulguları olan fakat akciğer dışı tutulumu olan hastalardır.

Evre I: Akciğer infiltrasyonunun eşlik etmediği iki taraflı hiler lenfadenopatinin varlığı olarak tanımlanır. Sıklıkla sağ paratrakeal adenopati de hiler lenfadenopatiye eşlik eder. Hastaların %50'si başlangıçta iki taraflı hiler lenfadenopati olarak başvurur. Vakaların %75'inde hiler lenfadenopati ilk bir ila üç yıl içinde geri dönerken, %10'unda 10 yıl veya daha uzun süre devam eder.

Evre II: Akciğer infiltrasyonunun eşlik ettiği bilateral hiler lenfadenopati olarak tanımlanır. Akciğer tutulumu üst loblarda daha sık görülür. Bu bulgular ilk kez prezente olan hastaların %25'inde görülür. Bu vakaların üçte ikisinde lezyonlar kendiliğinden gerilerken, geri kalanında hastalık progresyon gösterir veya değişmeden kalır. Evre II hastalardaki klinik bulgular hafif veya orta şiddettedir. En yaygın semptomlar genellikle öksürük, nefes darlığı, ateş ve/veya yorgunluktur.

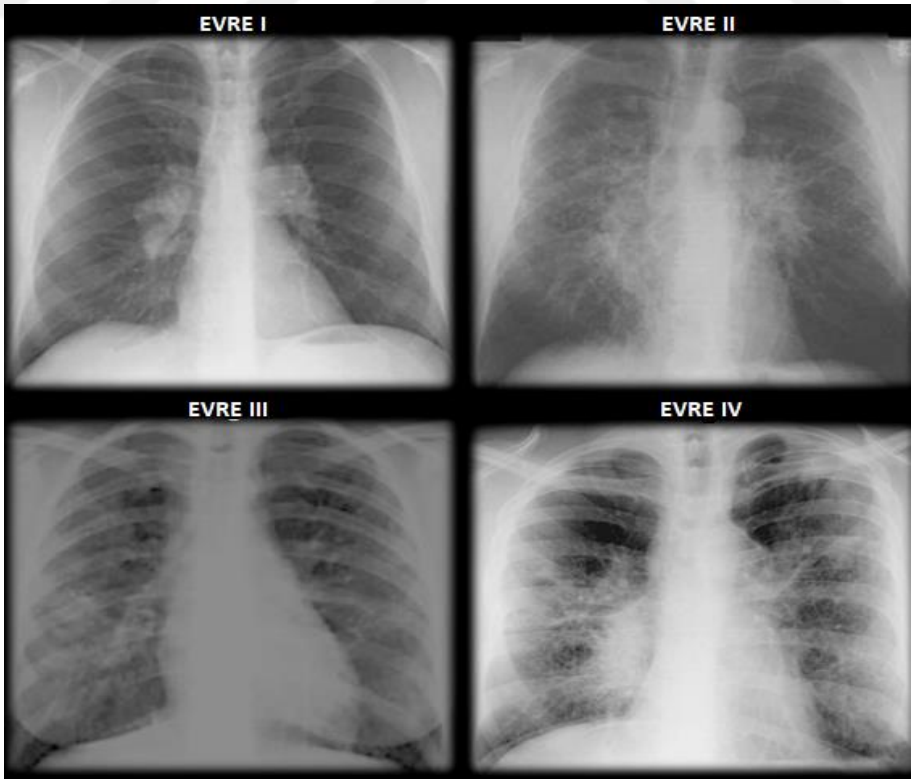
Evre III: Hiler lenfadenopati olmadan akciğer tutulumu olması olarak tanımlanır. Tutulum genellikle üst loblarda görülür.

Evre IV: Pulmoner fibrozis ile karakterizedir. Grafide yoğunlukla üst loblarda görülen fakat tüm loblarda dağınık şekilde yerleşimli retiküler

opasitelerle karakterizedir. Traksiyon bronşektazisi veya yaygın kalsifikasyon, kavitasyon veya kist oluşumuyla birlikte adenopatik kümeler gibi bulgular da görülebilir. Bu evrede morbidite ve mortalite gelişimi diğer evrelere göre belirgin derecede yüksektir. Evre IV hastaların büyük bir kısmında DLCO değeri %80'in altına düşmüştür ve restriktif paternde akciğere sahiptirler. Bu hastalarda ayrıca fırsatçı enfeksiyon ve pulmoner hipertansiyon gelişme sıklığı da artmıştır (28).

PA evresi	Radyolojik bulgu
Evre 0	Normal akciğer grafisi
Evre 1	Bilateral hiler lenfadenopati
Evre 2	Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon
Evre 3	Sadece parankimal infiltrasyon
Evre 4	Parankimal fibrozis

Tablo 1: Akciğer grafisine göre sarkoidoz evrelemesi



Şekil 2: Pulmoner sarkoidoz evrelerinin akciğer grafisinde görüntüsü (28)

Atipik klinik veya radyolojik bulgular saptandığında veya normal akciğer grafisi bulgularına rağmen sarkoidoz şüphesi yüksekse toraks BT çekilebilir. Sarkoidoz hastalarının toraks BT'lerinde farklı birçok anormallikler görülebilir (25,29). Hiler ve mediastinal lenfadenopati, bronkovasküler yapılarda düzensiz kalınlaşma, bronşlar, damarlar ve subplevral bölgeler boyunca nodüller, bronş duvarında kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri, parankimal kitleler veya konsolidasyon , parankimal bantlar, kistler, traksiyon bronşektazisi, akciğer yapısının bozulmasıyla birlikte fibrozis gibi bulgularla karşılaşılabilir (24,25,29).

Yüksek çözünürlüklü BT'nin, ince parankim ayrıntılarını değerlendirme ve pulmoner sarkoidozlu hastalarda inflamasyon ile fibrozis arasında ayrım yapma konusunda geleneksel BT'den üstün olduğu kanıtlanmıştır (24,25). Yüksek çözünürlüklü BT görüntüleri oluşturmak için kullanılan ince kesit kolimasyonu (1 ila 1,5 mm kesit kalınlığı) ve kullanılan yeniden yapılandırma algoritmaları, nodüler ve retiküler opasitelerin, kalınlaşmış interlobüler septaların ve buzlu cam opasitelerinin daha iyi tespit edilmesine olanak tanıyarak sarkoidozun tespit edilmesine ve yönetilmesine büyük ölçüde yardımcı olur (24,29).

Yüksek çözünürlüklü BT, evre 2 veya 3 sarkoidozlu hastalarda aktif inflamasyonu geri dönüşümsüz fibrozdan ayırmada özellikle yararlı olabilir. Nodüller, buzlu cam opasiteleri ve alveoler opasiteler, tedaviden fayda görebilecek reversibl granülomatöz inflamasyonu düşündürür (30). Buna karşılık bal peteği benzeri kistler, büller, geniş ve kaba septal bantlar, akciğer mimarisinde bozulma, hacim kaybı ve traksiyon bronşektazisi gibi agresif bulgular geri dönüşümsüz hasarın göstergesidir (31). Yüksek çözünürlüklü BT, atipik klinik belirtileri veya olağandışı radyografik özellikleri olan hastalarda spesifik tanıların doğrulanması için de yararlı olabilir. Uygun klinik bağlamda, sarkoidozun tipik görüntüleme özelliklerinin (örn. perilenfatik mikronodüler paternle birlikte bilateral hiler lenfadenopati) gözlemlenmesi ve bu anormalliklerin anatomik dağılımı (örneğin, üst lob baskınlığı) oldukça spesifik bir tanıya işaret edebilir. Bununla birlikte görüntülemedeki atipik belirtiler; tüberküloz ve diğer granülomatöz enfeksiyonlar, silikozis, maligniteler ve pnömokonyozu içeren daha geniş bir ayırıcı tanıyı gerektirebilir (30,31).

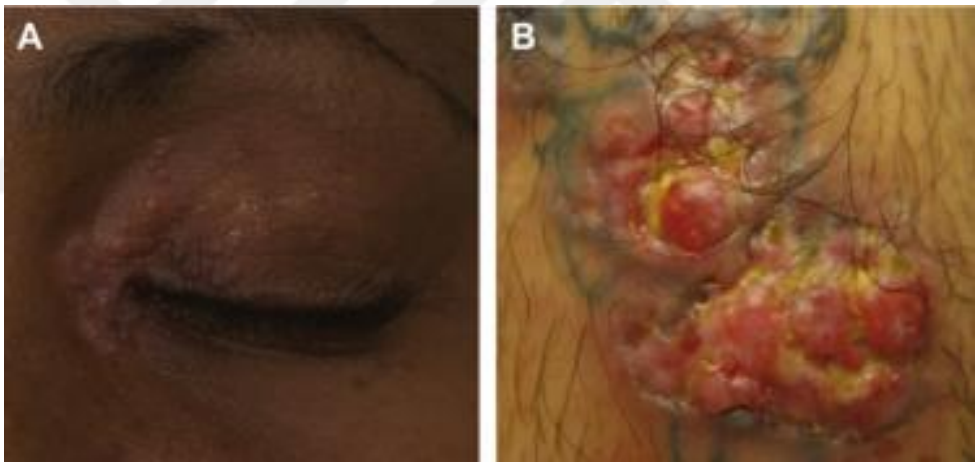
Sarkoidozlu hastalarda yapılan solunum fonksiyon testleri tipik olarak azalmış DLCO ile restriktif patern gösterir. Granülomun havayoluna yerleştiği veya gelişen fibrozisin hava yollarında tıkanıklığa yol açtığı durumlarda obstrüktif patern de görülebilir. Ancak solunum fonksiyon testleri kimi hastalarda normal olabilir. Solunum fonksiyon testlerinin en büyük faydası, ardışık ölçümlerle hastalığın gidişatının bireysel olarak takip edilebilmesidir. Buna rağmen solunum fonksiyon testi pulmoner sarkoidozu tespit edilmesi veya parankimal hastalığın boyutu konusunda güvenilir bir tahmin sağlayamayaz (29,30,31).

Bronkoalveoler lavaj (BAL), sarkoidoz teşhisini desteklemek için kullanılabilir. CD8 hücrelerinin sayısında azalma, CD4/CD8 oranında artış ve BAL sıvısındaki CD4 T lenfosit ve immünglobülin seviyesinde artış görülür. BAL ayrıca ayırıcı tanıda enfeksiyonları dışlamak için de yararlı olabilir (28).

2.3.2. Deri Sarkoidozu

Cilt tutulumu sarkoidozlu hastaların %20 ila %35'ini etkiler ve genellikle ilk prezentasyonda da görülür (32,33). Granülomların sebep verdiği cilt lezyonlarına sarkoidoz spesifik lezyonlar denilirken, diğer lezyonlara nonspesifik denilir. En sık görülen nonspesifik lezyon eritema nodozum olup akut sarkoidoz döneminde alt ekstremitelerde ağrılı kızarık lezyonlar şeklinde prezente olur. Eritema nodozum kadın hastalarda daha sık görülür ve iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Kutanöz sarkoidozun spesifik lezyonları birçok formda görülebilmekte olup en sık formlar papüler, makülopapüler ve plak şeklindeki lezyonlardır. Papüler lezyonlar sıklıkla yüzde ve yüzde de göz çevresinde yerleşir. Makülopapüler lezyonlar ise boyun ve gövdede daha sık görülür (Resim 3). Her iki lezyon tipi de daha hafif pulmoner sarkoidoz ve daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir fakat plak şeklindeki lezyonlar steroid tedavisi gerektiren kronik hastalık ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (35). Sarkoidoz lezyonları psöriazis, liken planus, verrüköz hastalıklar ve lupus gibi birçok hastalığı taklit edebilir (32). Sarkoidozun lupus perniö ismi verilen spesifik lezyonu pembe-kırmızı renkli, sıklıkla burun, alın ve yanak bölgesini tutan ve endürasyon yapan lezyonlardır. Bu lezyonlar cilt altı yumuşak doku ve kemik dokuda kalıcı hasara

yol açarak nazal ülserasyon, septal perforasyon, kemik kistleri gibi deformitelere neden olabilir. Lupus perniö kadınlarda daha sık görülür ve daha yaygın ve agresif akciğer tutulumuyla ilişkilidir (36). Cilt lezyonları ayrıca darbe, delinme veya tatuaj gibi cilt travmaları tarafından da tetiklenebilir. Dövmelere karşı olan reaksiyon genellikle dövme için kullanılan boyalara karşı olur ve dövme yapıldıktan yıllar sonra bile gelişebilir. Granülomlar ayrıca normal görülen cildin altındaki subkutan dokuda gelişip ağrısız veya hafif ağrılı nodüllere yol açabilir. Biyopside görülen granülom ile sarkoidoz tanısı konulur. Subkutan sarkoidozu olan hastaların çoğunda hiler lenfadenopati ve farklı ekstrapulmoner organ tutulumları görülür (37,38). Sarkoidozun cilt bulgularını tanıyabilmek önemlidir, çünkü deri biyopsisiyle hastalığın tanısının konulması daha invaziv tanı yöntemlerine gereksinimi ortadan kaldırır.



Şekil 3: Cilt sarkoidozu bulguları (11)

2.3.3. Göz Sarkoidozu

Göz, sarkoidozda üçüncü en sık olarak etkilenen organdır ve hastaların %10'u ile %60'ında göz tutulumu görülmektedir. Göz tutulumunda göz küresinin kendisi veya komşu yapılar etkilenebilir. Kadın hastalar, Afrikalılar ve Japonlarda göz tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39). En sık göz tutulumu üveit şeklindedir ve körlüğe kadar gidebilen görme kayıplarına yol

açmaktadır, bu sebeple sarkoidoz tanısı konulan tüm hastalara göz muayenesi yapılması önerilmektedir.

Üveit semptomları gözde sulanma, fotofobi, ağrı ve batma şeklinde kendini gösterebilse de sarkoidoza bağlı üveit geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde herhangi bir bulgu görülmez. Üveit insidansında iki pik görülür: ilk pik üçüncü dekadda görülür ve akut üveit tablosuyla ortaya çıkar. İkinci pik ise altıncı ve yedinci dekadda görülüp kronik üveit şeklinde seyreder (40). Göz tutulumu sıklıkla bilateral olur ve vakaların %70-85'inde ön kamara tutulur. Arka kamara tutulumu daha nadir görülür, beyaz ırk, ileri yaş ve kadınlarda daha sıktır. Ayrıca arka kamara tutulumu olan hastalar sinir sistemi tutulumu açısından da risk altındadır (41). Bulanık görme, görme alanı defektleri, uçuşma gibi bulgular retinal vaskülit açısından şüphelendirmelidir. Üveitle beraber ateş, parotis tutulumu ve fasyal sinir felcinin görüldüğü sendroma üveoparotid ateş veya Heerfodt sendromu adı verilir.

Göz tutulumu sarkoidozun ilk bulgusu olabilir, ancak gözde histolojik olarak granülomatöz hastalığı göstermek, üveit olan hastalarda rutin olarak biyopsi yapılmadığı için pek mümkün değildir. Göz tutulumuyla ilgili histolojik kanıtın nadir olması sebebiyle uluslararası bir konsensus ile oküler sarkoidoz olasılığı için göz muayenesi, laboratuar bulguları ve görüntüleme bulgularını içeren bazı tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2) (39).

Orbita ve komşu yapıların tutulumu üveitten daha nadirdir, hastaların %8 ila %27'sinde görülür ve üveitten bağımsızdır. Komşu yapılardan en sık olarak lakrimal gland etkilenir ve %5-16 hastada tutulur (42). Lakrimal gland tutulumu olan hastalar genellikle göz kapağında ödem, eritem ve göz kuruluğu tablosuyla semptom verir. İlerleyici hastalıkta yetersiz gözyaşı üretimi olur ve daha ileri evrelerde göz kapağında kitle gelişebilir. Orbital tutulum olan hastaların bir kısmında palpabl orbital kitle gelişimi görülebilir fakat izole, soliter orbital granülomların sarkoidoz olarak mı yoksa farklı bir klinik durum olarak mı değerlendirilmesi gerektiği tartışmalıdır.

Göz Sarkoidozu Olasılığı	Bulgular
Kesin	-Sarkoidozla uyumlu üveit -Başka bir organdan alınan biyopsi ile sarkoidoz tanısının doğrulanması
Yüksek İhtimalle Olası	-Sarkoidozla uyumlu üveit -Biyopsi bulgusu yok -Akciğer görüntülemesinde bilateral hiler dolgunluk
Olası	-Sarkoidoz üveitiyle uyumlu en az 3 bulgu -Aşağıdaki destekleyici bulgulardan en az ikisi: -Anormal toraks BT bulguları -Artmış ACE veya lizozim seviyesi -Artmış karaciğer enzim testleri -BCG aşısı olan veya daha önce PPD pozitif olan hastada PPD negatifliği
Düşük İhtimalle Olası	-Sarkoidoz üveitiyle uyumlu en az 4 bulgu -Negatif akciğer biyopsisi -Aşağıdaki destekleyici bulgulardan en az ikisi: -Anormal toraks BT bulguları -Artmış ACE veya lizozim seviyesi -Artmış karaciğer enzim testleri -BCG aşısı olan veya daha önce PPD pozitif olan hastada PPD negatifliği

Tablo 2: Göz Sarkoidozunda Tanı Kriterleri (39)

2.3.4. Kardiyak Sarkoidoz

Klinik olarak aşikar kardiyak sarkoidozun bildirilen insidansı %5 civarındadır. Fakat post-mortem otopsi ve radyolojik görüntüleme çalışmalarında sarkoidoz hastalarında kardiyak tutulum oranı %25-30 olarak bildirilmiştir. Kardiyak tutulum, sarkoidoz hastalarında Evre IV akciğer tutulumuna bağlı ölümden sonra ikinci en sık ölüm nedenidir (43,44).

Kalp tutulumunun histolojik bulguları inflamasyon, ödem, granülom oluşumu veya fibrozis şeklinde görülebilir. Perikard, miyokard, endokard veya kalp kapakçıkları da dahil kalbin herhangi bir kısmı tutulabilir. En sık tutulan bölge miyokarddır ve genellikle sol ventrikül serbest duvarı ile septumda lokalizedir (44).

Kardiyak sarkoidozun klinik bulguları değişkendir ve miyokardiyal inflamasyonun lokalizasyonu ve süresine göre farklılık gösterir. Hastaların bir kısmında tutulum subklinik düzeyde seyreder ve hastalar asemptomatiktir. İlerleyen kardiyak tutulumda iletim bozuklukları, aritmiler, konjestif kalp yetersizliği, kor pulmonale, ventrikül anevrizmaları, perikardiyal efüzyon veya ani kardiyak ölüm gibi çeşitli ve hayatı tehdit edici sonuçlar ortaya çıkabilir (45). Kalp tutulumu akciğer tutulumuyla beraber veya tamamen bağımsız olarak görülebilir. Daha önceden sağlıklı olan ve kardiyak semptomlarla başvuran genç bireylerde ve daha önceden bilinen sarkoidoz tanısı olup iletim bozukluğu, aritmi, kalp yetmezliği gibi klinik tablolar ortaya çıkan kişilerde kardiyak sarkoidoz akılda tutulmalıdır.

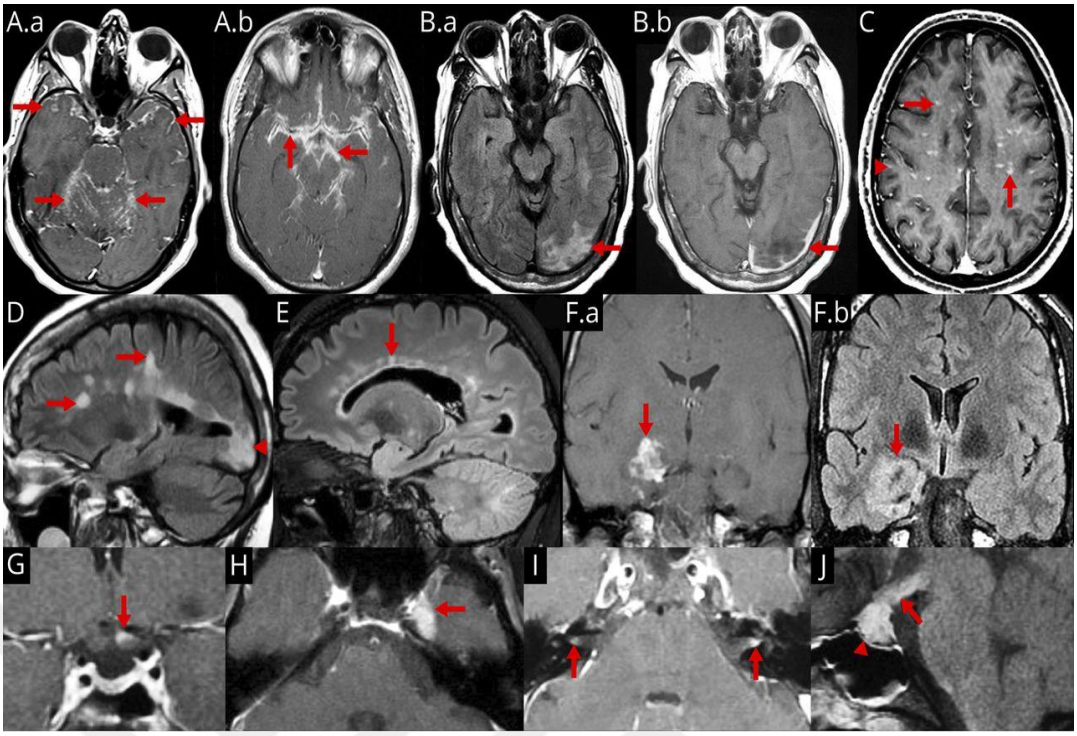
Ölümcül komplikasyonlara yol açması ve tedaviden belirgin fayda görülmesi nedeniyle sarkoidoz tanısı olan hastalar kardiyak açıdan tarama altında olmalıdır. Taramada ekokardiyografi, PET, miyokard perfüzyon sintigrafisi, kardiyak MRG gibi yöntemler denenmiştir. Kardiyak MRG ve PET, sarkoidoz hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonu en isabetli şekilde değerlendiren iki görüntüleme yöntemidir. Kardiyak MRG serileri ayrıca tutulumu gösterebilmesinin yanında kardiyak hastalık aktivitesini ve tedavi sonrası miyokard iyileşmesini de gösterebilmesi açısından değerlidir (46).

2.3.5. Nörosarkoidoz

Klinik olarak semptomatik nörolojik tutulum, hastaların %5-10'unda görülür. Subklinik seyreden ve gözden kaçan vakalar göz önüne alındığında bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir ve otopsi çalışmalarında sarkoidoz hastalarının %15-25'inde nörolojik tutulum saptanmıştır (47). Nörosarkoidozda beyin parankimi, beyin sapı, kranial sinirler, periferik sinir, nöroendokrin sistem veya meninksler gibi sinir sisteminin herhangi bir kısmını tutulabilir. En sık olarak kranial sinir tutulumu görülür. Kranial sinirlerden ise en sık unilateral veya bilateral olarak fasial sinir tutulumu ve buna bağlı fasial paralizi görülür. Fasial paralizi spontan olarak veya kortikosteroid tedavisi ile gerileyebilir fakat tekrar etme riski vardır.

Yüz felci dışında ani görme kaybı, parezi, mononöritis multipleks, sensöryel nöropatiler görülebilir (48). Nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık %15'inde periferik sinir tutulumu görülür ve mononöritis multipleks veya periferik duyu kaybı şeklinde ortaya çıkar. Daha nadir olarak psikoz, menenjit, ensefalopati veya nöroendokrin disfonksiyon gibi farklı birçok klinik tablo ortaya çıkabilir (49).

Nörosarkoidoz teşhisi bir ekartasyon tanısıdır. Başka bir organda sarkoidoz tutulumunun histolojik olarak ispat edilmesi ve diğer nörolojik hastalıkların dışlanması sonucu nörosarkoidoz tanısı konulur. Nörosarkoidoz şüphesi olan olgularda BT veya MRG ile görüntüleme yapılır. Gerekli durumlarda BOS örneği incelenir. BOS'ta genellikle pleositoz, lenfositoz ve hafif protein yüksekliği görülür. Bunun dışında BOS'ta CD4/CD8 lenfosit oranı ve ACE seviyesinde artış olduğunu ifade eden çalışmalar da yapılmış olsa da BOS'ta ACE artışı nörosarkoidoz için spesifik, ancak yeterince sensitif değildir (47).



Şekil 4: Beyin MRG'nde çeşitli lokalizasyonlarda sarkoidoz tutulumu (47)

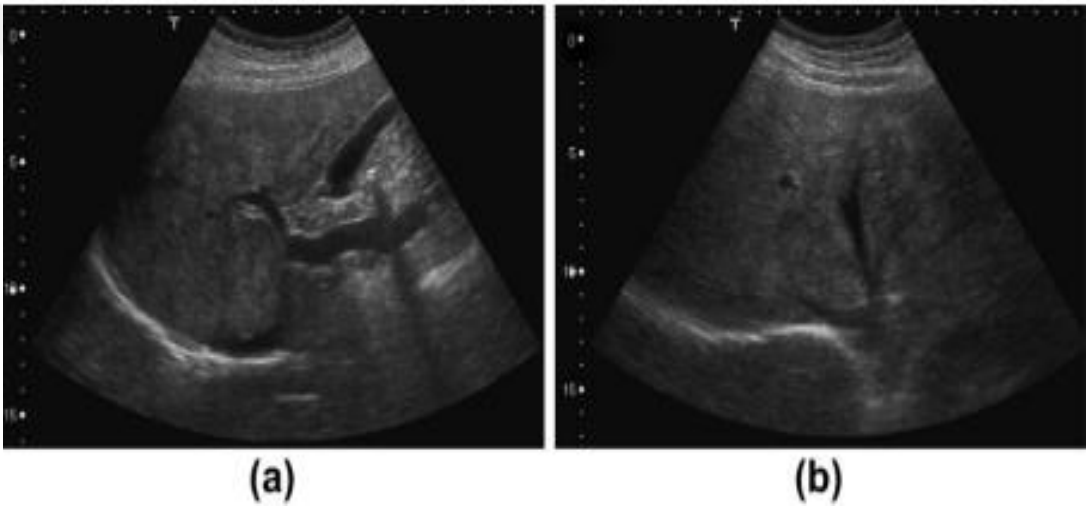
2.3.6. Karaciğer ve Dalak Sarkoidozu

Karaciğer ve dalak tutulumu biyopside sık görülür ve biyopsi yapılan vakaların %80'e varan kısmında bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak semptomatik vakalar nadirdir ve hastaların yaklaşık %5-15'inde görülür (50,51). Tutulum erkek hastalarda daha sıktır.

Hepatik sarkoidozlu hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Hastalık genellikle karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların araştırılması sırasında tesadüfen teşhis edilir. Semptomatik hastalarda karın ağrısı ve kaşıntı semptomları ortaya çıkabilir (52). Ultrason, BT ve MRG karaciğer ve dalak tutulumu araştırılırken en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Karaciğer tutulumunda görüntülemede en sık görülen bulgu hepatomegalidir. Bunun dışında eğer hastanın karaciğerinde kümelenme gösteren granülomlar mevcutsa hepatik nodül görüntüsü de görülebilir. Bu nodüller genellikle çok sayıda, belirgin görünümlü ve hiperekoik lezyonlardır. Görüntüleme çoklu metastastatik

lezyonlarla çok benzer olduğundan metastaz ile ayırıcı tanı yapılması gerekebilir. İlerlemiş tutulumda safra kanalı dilatasyonu ve portal hipertansiyon gelişimi rapor bildirilmiştir. Karaciğer tutulumunda radyolojik bulguların nonspesifik olduğu ve kesin tanı için biyopsi gerektiği unutulmamalıdır (51).

Splenik tutulum da karaciğer tutulumu gibi sıklıkla asemptomatiktir. Sol kadranlarda karın ağrısı veya kan sayımı anormallikleri ile bulgu verebilir. Kullanılan görüntüleme yöntemleri karaciğer tutulumunda kullanılanlar ile aynıdır. Splenomegali hepatomegaliye göre daha sık görülür. Multipl nodüler tutulum da karaciğerde görülme sıklığına kıyasla daha fazladır, fakat fokal granülomlar dalak tutulumunda daha nadir görülür (52).



Şekil 5: Ultrasonda hepatik sarkoidozun hepatomegali ve hiperekoik nodülarite bulguları (51)

2.3.7. Gastrointestinal Sarkoidoz

Gastrointestinal sistem tutulumu hastaların %10'undan daha azında görülür. En yaygın görülen tutulum bölgesi midedir ve hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup rastlantısal olarak gastroskopide tutulum görülür. Semptom genellikle epigastrik ağrı şeklindedir ve tutulum lokalize infiltrasyona bağlı ülser veya linitis plastika benzeri diffüz tutulum şeklinde görülür (50,52). Pankreatik tutulum oranı %1-2 ile çok daha düşüktür ve büyük çoğunlukla asemptomatiktir.

Radyolojik görüntüde pankreasta diffüz nodülarite veya pankreatik kitle görülür ve lezyonların maligniteden ayrılması güçtür. Batın içi lenf nodu tutulumu da gastrik sarkoidoza nadiren eşlik edebilir. Gastrointestinal sarkoidozun spesifik herhangi bir bulgusu yoktur ve kesin tanı için biyopsi gerekir (50).

2.3.8. Renal ve Genitoüriner Sarkoidoz

Sarkoidozun en sık renal tutulum formu, anormal kalsiyum metabolizmasına bağlı hiperkalsemiye sekonder olarak gelişen nefrokalsinozistir. Nefrokalsinozise bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. Direkt böbrek tutulumu hastaların %5'inden daha azında görülmekte olup nadiren klinik bulgu verir. (50). Biyopsi ve kontrastlı BT'deki nefrogram bulguları interstisyel nefrit şeklinde görülür. Bunun haricinde tümörü taklit eden multiple hipodens lezyonlar da görülebilir (52).

Kadınlarda genital sistemde en çok uterus ve over tutulumu görülür, tutulum klasik olarak asemptomatiktir. Erkeklerde en sık skrotum ve skrotumda da genellikle epididim tutulumu görülür. Epididimit unilateral veya bilateral olabilir ve orşit eşlik edebilir. Epididimit sıklıkla asemptomatiktir. Testis tutulumu daha az görülür ve çoğu zaman epididimitle birliktedir. Radyolojik görüntülemede tek veya çoklu hipodens lezyonlar görülür, bundan dolayı tümör ile ayırımı zordur. Radyolojik bulgulara ek olarak anamnezde sarkoidoz öyküsü veya orşite epididimit eşlik etmesi sarkoidoza yönlendirebilir (53). Fakat çok nadir de olsa aynı anda hem sarkoidoz hem de testis kanserinin rastlantısal olarak birlikte görülebileceği ihtimali unutulmamalıdır.

2.3.9. Kas-İskelet Sistemi Sarkoidozu

Sarkoidoz, kas-iskelet sistemin herhangi bir kısmını tutabilir ve birçok farklı semptoma neden olabilir. Sarkoidozdaki artrit tutulumu akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut artrit, büyük sıklıkla Löfgren sendromu olarak adlandırılan ve bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodozum ve artrit şeklinde ortaya çıkan klinik tablonun bir komponenti olarak görülür. Löfgren

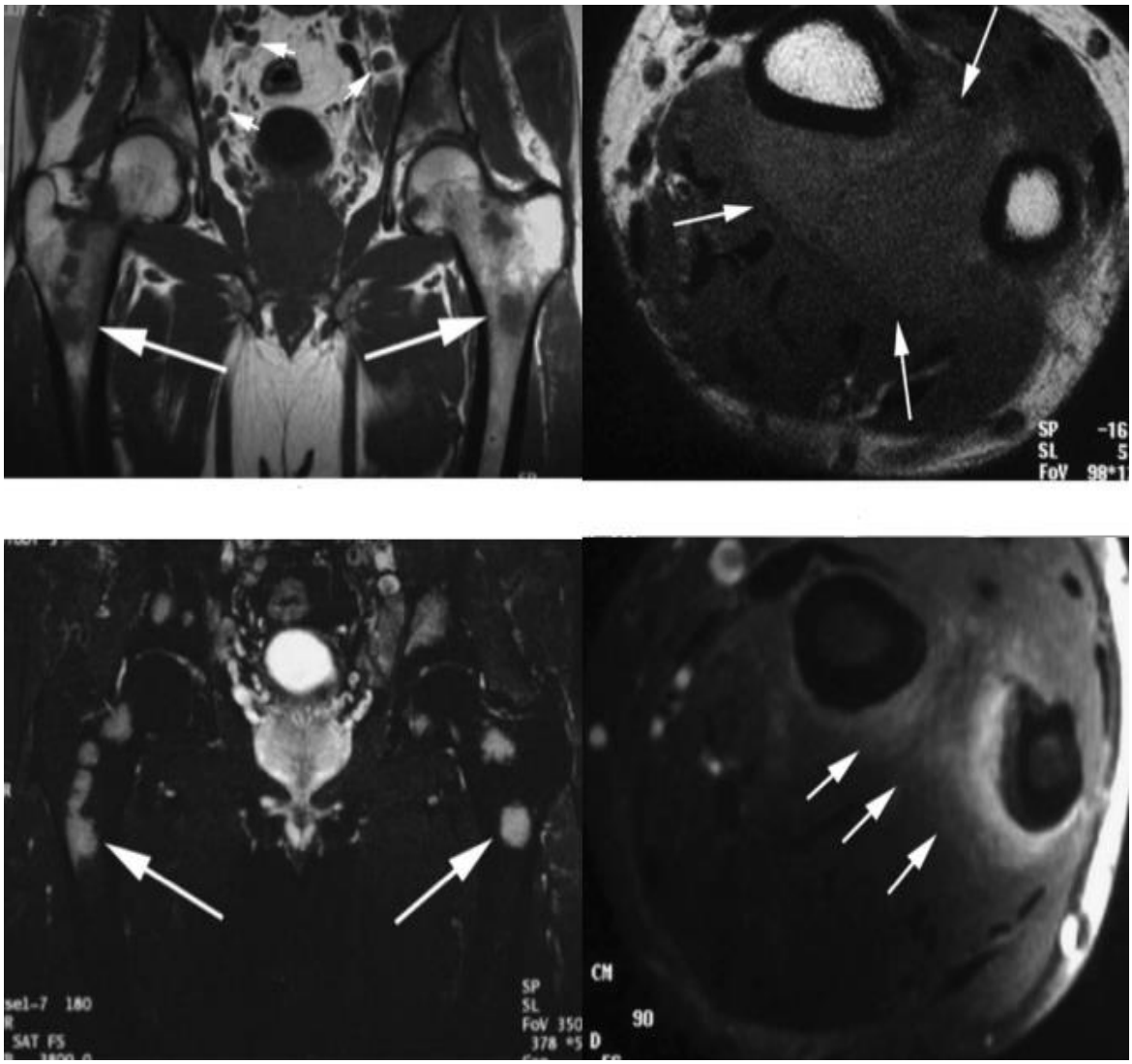
sendromunda en sık ayak bilekleri etkilenir, bunu dizler, bilekler, dirsekler, ve metakarpofalangeal eklemler takip eder (54). Ultrasonda genellikle eklemin kendisinden ziyade çevresindeki yumuşak dokuda ödem görülür, bu da gerçek bir artritten ziyade periartrit tablosuna işaret etmektedir (55). Löfgren sendromunda eklem semptomları eritema nodozum gelişiminden önce veya aynı anda ortaya çıkma eğilimindedir. Löfgren sendromu sarkoidoz tanısı için oldukça sensitif ve spesifiktir. Buna ek olarak prognozu çok iyidir. Semptomlar genellikle tedaviye gerek kalmadan düzelir ve eklem tahribatı meydana gelmez; ancak hastaların çok az bir kısmında, akut tablo düzeldikten sonra artralji bir süre daha devam edebilir (54).

Kronik artrit, akut artritin aksine genellikle daha yaygın organ tutulumunda ortaya çıkar. Ayak bileği, diz, el bileği, dirsek ve el eklemleri tutulabilir (56, 57). Tutulan eklemden alınan biyopsilerde sinovyal granülomlar, spesifik olmayan mononükleer infiltrasyonlar veya sinovyal hipertrofi görülür (58,59). Kronik artritte, çok sık olmamakla birlikte ekleme komşu kemik yapılarda eroziv değişiklikler de görülebilir.

Sarkoidozlu hastaların %3-13'ünde kemik lezyonları görülür (60). Kemik tutulumu olan hastaların yaklaşık yarısında ağrı görülürken hastaların diğer yarısı asemptomatiktir. En sık el ve ayak kemikleri tutulur (61). Direkt grafideki lezyonlar litik, permeatif ve destrüktif olmak üzere üç farklı paternde görülebilir. Bunlardan destrüktif patern en nadir ve en şiddetli kemik hasarına neden olan formdur ve kırıklara neden olabilir. Kemik tutulumunu göstermek için MRG görüntüleme yöntemi de kullanılabilir ama sarkoidozdaki çoğu tutulumun radyolojik görüntüsünde olduğu gibi burada da görüntünün metastatik kemik lezyonları ile karışabileceği unutulmamalıdır.

Kas tutulumu klinik olarak hastaların %5'inden daha azında vardır, ancak sarkoidozlu hastaların çoğunda histolojik olarak kas dokusunda granülom saptanabilir (62). Kas tutulumu akut, kronik veya nodüler miyopati şeklinde ortaya çıkar. Bunlardan en yaygın form kronik miyopatidir ve bu tip miyopatide simetrik proksimal kas güçsüzlüğü görülür. Kreatin kinaz seviyeleri genellikle normaldir, ancak akut miyopatide artış görülebilir (63). MRG’nde kas ödemi

veya yağ atrofisini gibi nonspesifik bulgular vardır ancak tanı koydurucu olmasa da, biyopsi yapılacak bölgenin seçimine yardımcı olması açısından görüntüleme yapılabilir (64). Histolojik örneklemede granülomlar diğer organlardakine benzer şekilde nonkazeifiyedir. Sarkoidozdaki kas histolojisinde, diğer polimiyozit tablolarında görülen CD8+ T Lenfosit yüksekliğinin aksine CD4+ yüksekliği görülmesi tanı için oldukça yardımcıdır (65).



Şekil 6: Sarkoidozda kemik ve kas tutulumlarının MR görüntüleri (51)

2.3.10. Diğer Organ Tutulumları

Multisistemik bir hastalık olan sarkoidoz, yukarıda bahsedilen organ ve sistemlerin dışında semptomatik veya asemptomatik olarak birçok organ ve dokuyu tutabilir. Bunlar arasında üst solunum yolları, endokrin ve ekzokrin bezler, kulak ve işitme sistemi, ve kemik iliği tutulumundan bahsedilebilir. Organ tutulumu farketmeksizin en sık görülen semptomlar halsizlik ve ağrıdır. Halsizlik pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidozun birlikte görüldüğü hastalarda daha sıktır. Biyopsiyle tanı doğrulanırken hastaların yalnızca %50-65'inde histolojik bulgu saptandığı ve tanıda histoloji kadar klinik şüphe ve aile öyküsünün önemi, ayrıca sarkoidoz tanısının her zaman bir dışlama tanısı olduğu asla unutulmamalıdır.

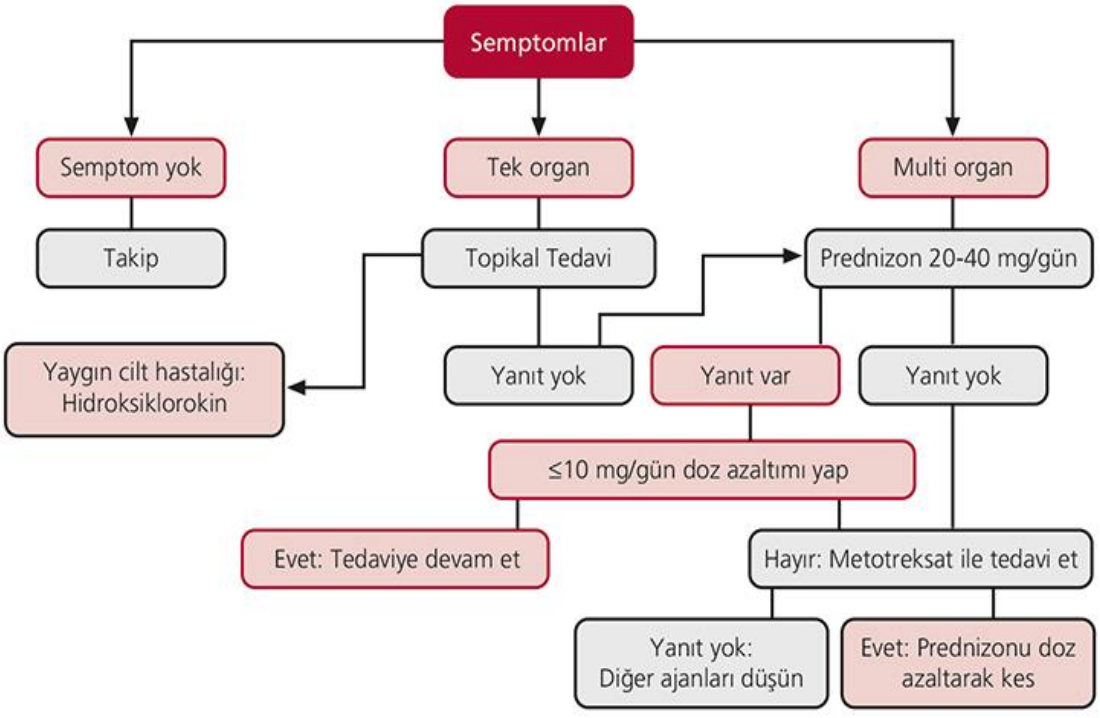
2.4. TEDAVİ

Sarkoidoz hastaları tedavi için değerlendirilirken her hastaya immünsüpresif tedavi verilmesi gerekmediği akılda tutulmalıdır. Özellikle Löfgren sendromu olan hastaların oldukça büyük bir kısmında spontan olarak remisyon görülür ve sadece NSAİİ ve semptomatik tedavi verilmesi yeterlidir. Solunum fonksiyonlarında bozulma olmayan ve kardiyak, nörolojik veya göz gibi kritik organlarda tutulumu olmayan hastalar tedavisiz olarak yakın izleme alınabilir ve bu hastalarda klinik seyir çoğu zaman stabildir (66). Öte yandan, ilerleyici pulmoner tutuluma olan veya kardiyak, nörolojik veya göz tutulumu olan hastaların ivedilikle tedavi altına alınması önerilir.

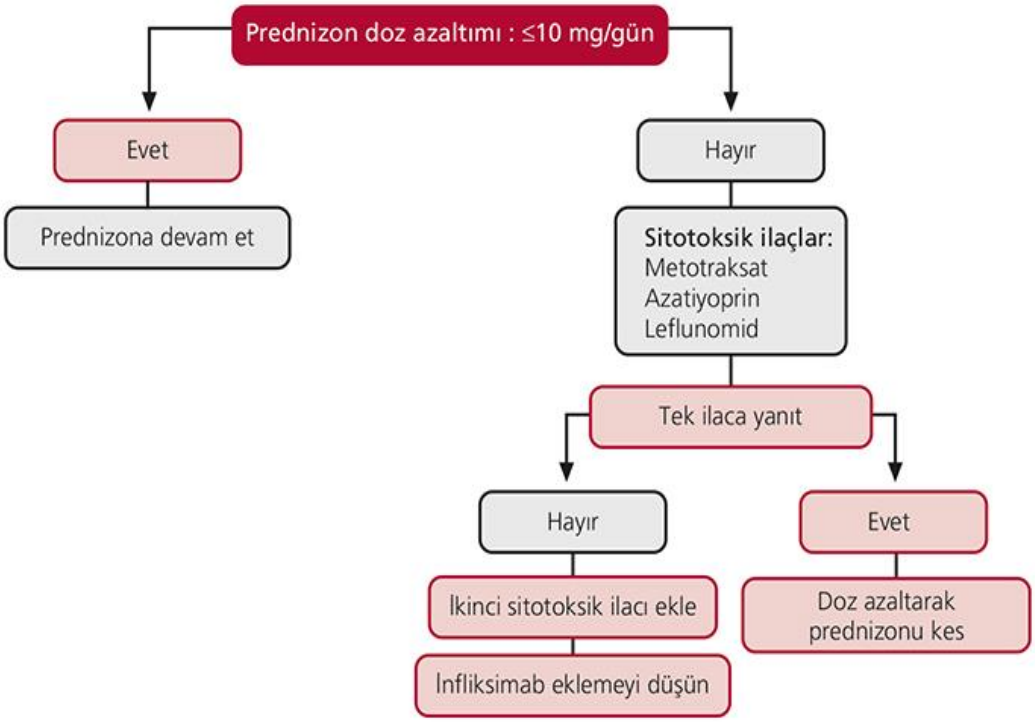
Tedavide kullanılan ana ilaç glukokortikoid türevleridir. Steroidler sarkoidozun tüm tutulum türlerinde tedavi için kullanılabilir, fakat uzun dönem prognozuna olumlu etkisi olup olmadığı kesin değildir (67). Kardiyak ve nörolojik tutulum için diğer organ ve sistem tutulumlarına göre daha yüksek doz kullanılır. Steroid tedavisi verilirken komplikasyon riskini azaltmak için efektif olan dozda tedavi vermeye, mümkünse lokal steroid tedavisi kullanılması, ve

kemik kaybı ve fırsatçı enfeksiyon gibi yan etkileri önlemek için destek tedavisi vermeye dikkat edilmelidir.

Steroid dozu kesildiğinde rekürrens gelişen veya steroid tedavisini tolere edemeyen hastalarda immünsüpresif veya sitotoksik ilaçlar, steroidden koruyucu tedavi olarak verilebilir. Bu ilaçlardan en sık olarak metotreksat kullanılmaktadır ve hem pulmoner hem de ekstrapulmoner hastalıkta oldukça etkilidir (68). Antimalaryal ilaçlar olan klorokin ve hidroksiklorokin özellikle cilt tutulumu ve hiperkalsemi tedavisinde çok etkili olup bu durumların tedavisinde ilk tercihtir (69). Azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklofosfamid gibi immünsüpresifler, anti-TNF ajanlar olan infliximab ve adalimumab ve daha yeni olarak ritüksimab, tedavide kullanılan diğer ilaçlardır (70,71,72).



Şekil 7: Akut sarkoidoz tedavisi (71)



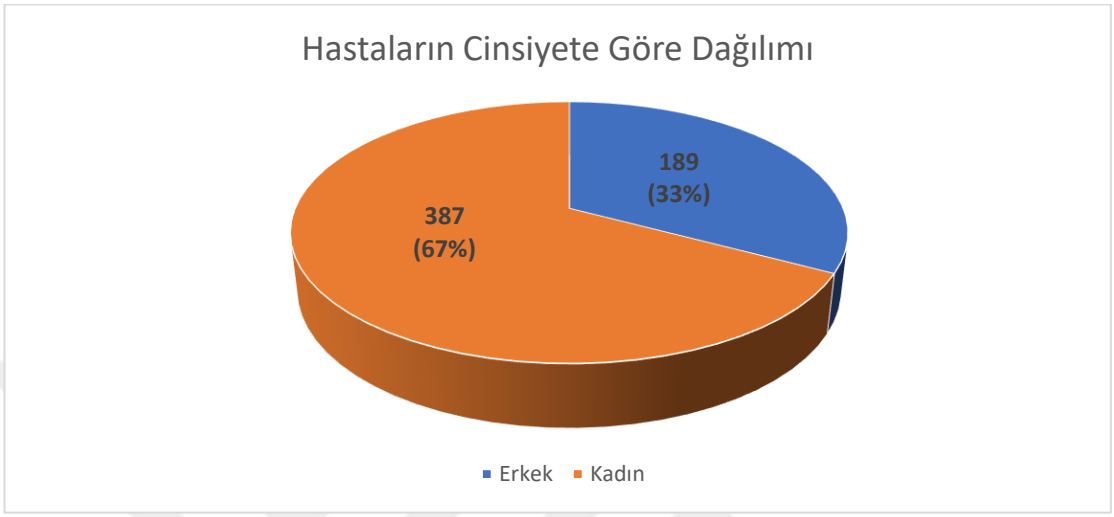
Şekil 8: Kronik sarkoidoz tedavisi (71)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1964 ile 2022 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı Akciğer Birimi'nde sarkoidoz tanısıyla takip edilen 724 hastanın retrospektif olarak dosyalarının incelenmesi ile gerçekleştirildi. Bu hastaların arasından dosya bilgileri tam olan ve ekstrapulmoner tutulum açısından değerlendirilmiş olan 576 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetleri, tanı esnasındaki yaşları, geliş semptomları, sarkoidoz tanısı konulurken biyopsi alınan bölge, hastalığın radyolojik evresi, ekstrapulmoner tutulum görülen organlar, ve eğer yapılmışsa Kveim ve PPD testi sonuçları çalışmaya alınmıştır. Hastalık akciğer radyolojisi baz alınarak evrelendirilmiştir. Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 14.07.2023 tarihli toplantısında 666328 sayılı kararla onay verildi. Ayrıca İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi dekanlığı ve başhekimliğinden hasta verilerine erişim için izin alındı.

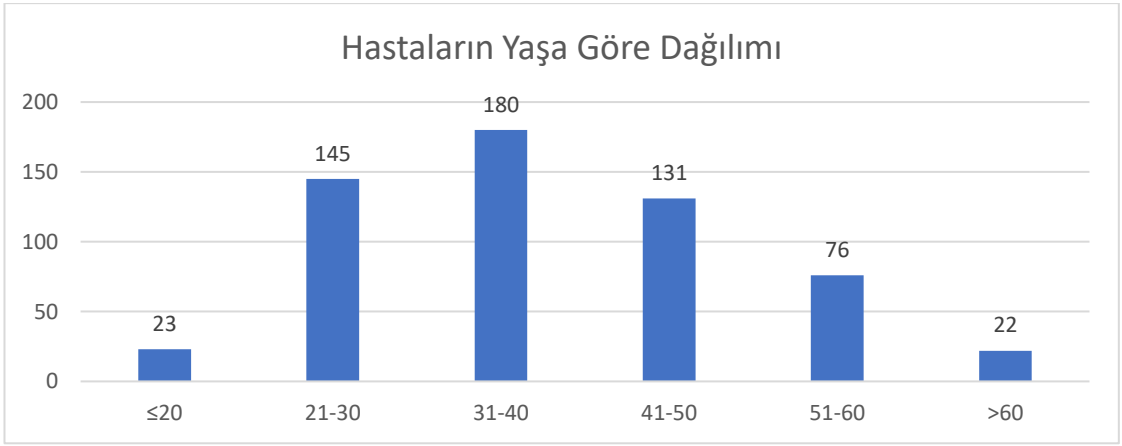
4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 576 hastanın 387 (%67.2)'si kadın iken 189 (%32.8)'u erkek idi.



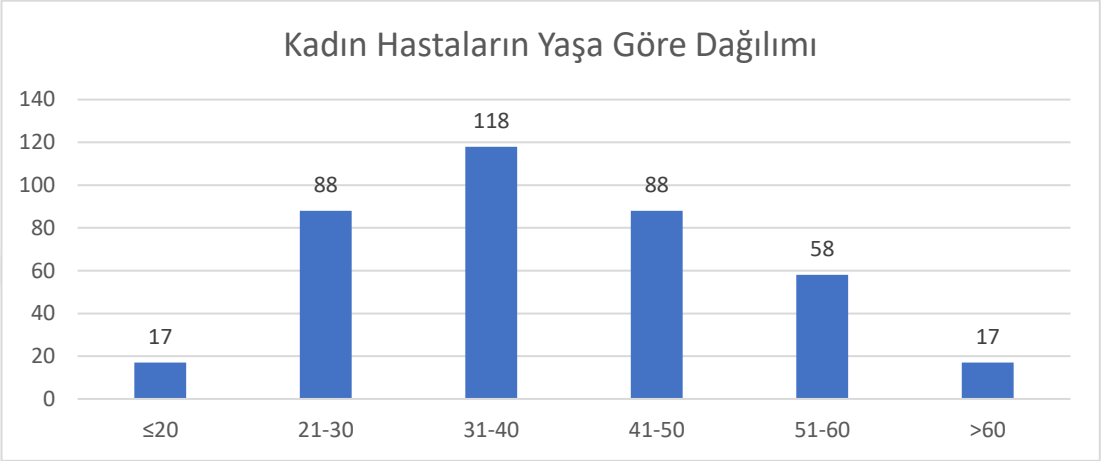
Şekil 9: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastaların tanı anındaki yaş aralığı incelendiğinde en genç hasta 9, en yaşlı hasta 71 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 37.85 olarak bulundu. Tanı anındaki yaş dağılımı incelendiğinde 20 yaş ve altı 23 (%4) hasta, 21-30 yaş arası 145 (%25.2) hasta, 31-40 yaş arası 180 (%31.2) hasta, 41-50 yaş arası 131 (%22.7) hasta, 51-60 yaş arası 76 (%13.2) hasta ve 60 yaş üzeri 22 (%3.8) hasta şeklinde dağılım gösterdiği görüldü.



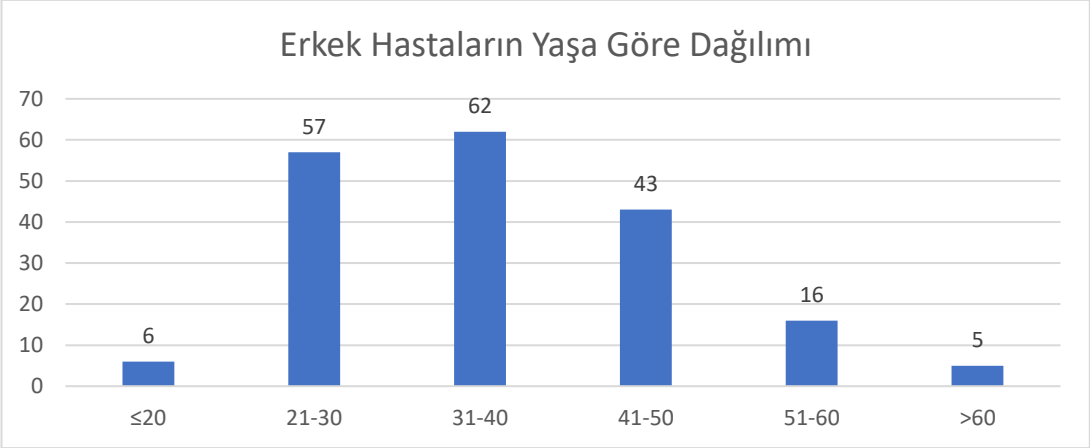
Şekil 10: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Kadın hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 20 yaş ve altı 17 (%4.4) hasta, 21-30 yaş arası 88 (%22.7) hasta, 31-40 yaş arası 118 (%30.5) hasta, 41-50 yaş arası 88 (%22.7) hasta, 51-60 yaş arası 58 (%15) hasta ve 60 yaş üzeri 17 (%4.4) hasta şeklinde dağılım gösterdiği görüldü.



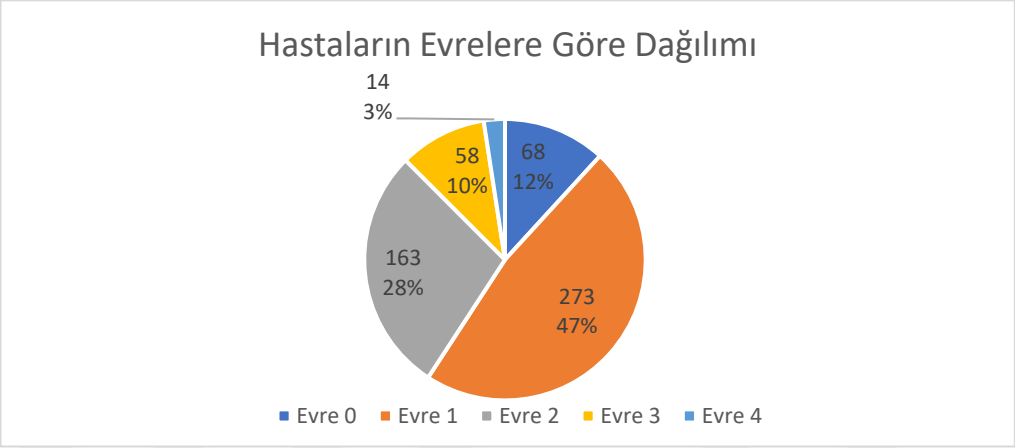
Şekil 11: Kadın Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Erkek hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 20 yaş ve altı 6 (%3.2) hasta, 21-30 yaş arası 57 (%30.1) hasta, 31-40 yaş arası 62 (%32.8) hasta, 41-50 yaş arası 43 (%22.8) hasta, 51-60 yaş arası 16 (%8.5) hasta ve 60 yaş üzeri 5 (%2.6) hasta şeklinde dağılım gösterdiği görüldü.

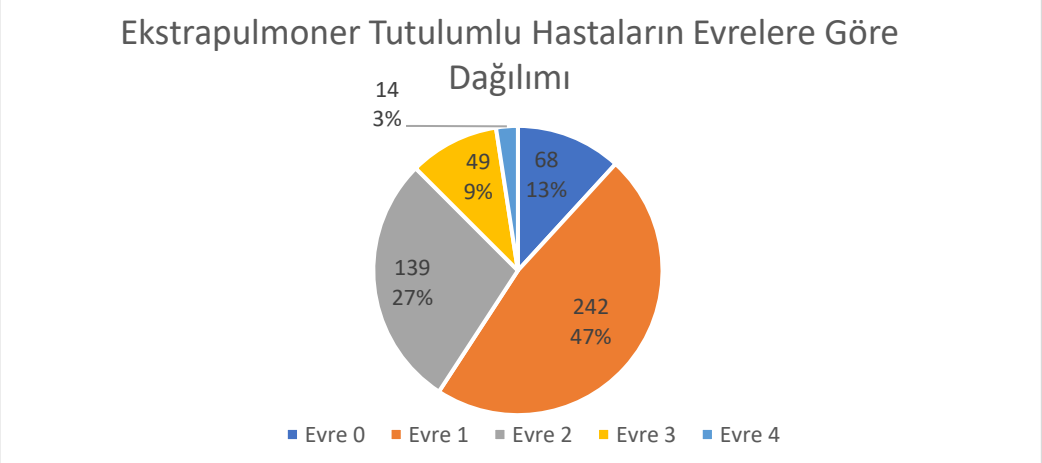


Şekil 12: Erkek Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların radyolojik evrelerine göre değerlendirilmesine baktığımızda ise 68 (%11.8) hastanın evre 0, 273 (%47.4) hastanın evre 1, 163 (%28.3) hastanın evre 2, 58 (%10.1) hastanın evre 3 ve 14 (%2.4) hastanın ise evre 4 hasta olduğu tespit edilmiştir. Ekstrapulmoner tutulumu olmayan 64 hasta dışlandığında ise, geriye kalan 512 hasta hastalık evresine göre değerlendirildiğinde 68 (%13.2) hastada evre 0, 242 (%47.2) hastada evre 1, 139 (%27.1) hastada evre 2, 49 (%9.5) hastada evre 3 ve 14 (%2.7) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu görüldü.

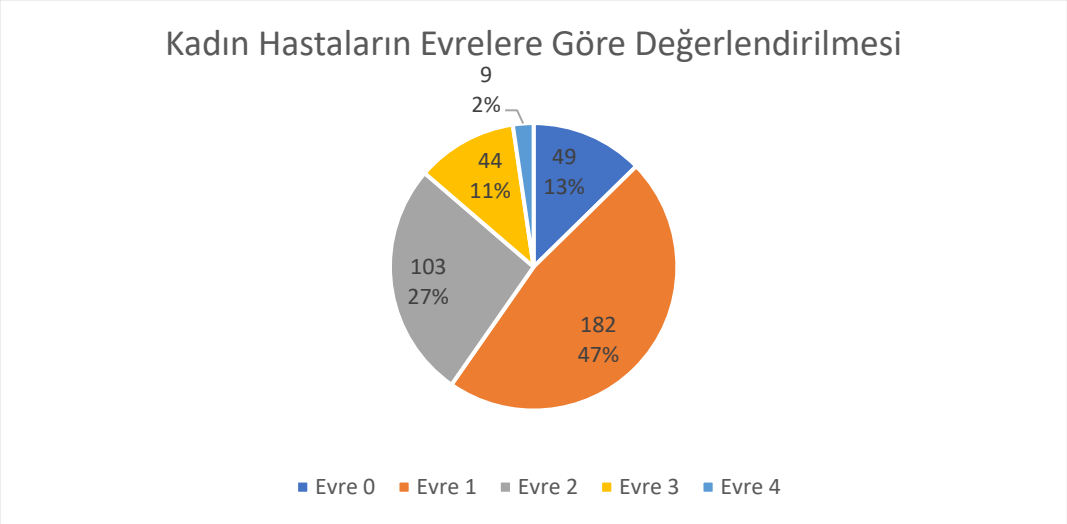


Şekil 13: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı



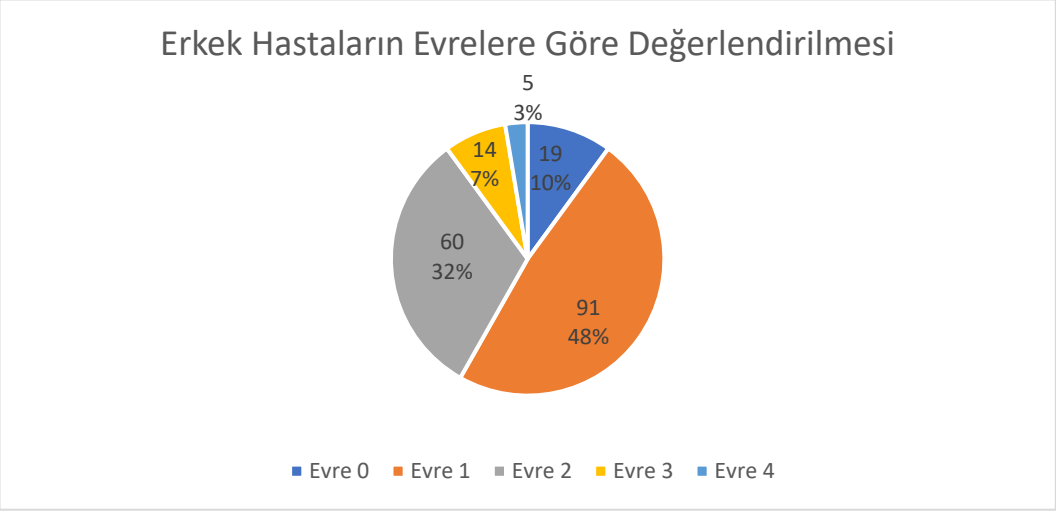
Şekil 14: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Hastaların evreleri, cinsiyetlere göre ayrılmış şekilde değerlendirildiğinde kadın hastaların 49 (%12.6)'unda evre 0, 182 (%47)'sinde evre 1, 103 (%26.6)'ünde evre 2, 44 (%11.3)'ünde evre 3 ve 9 (%2.3)'unda evre 4 hastalık saptanmıştır.



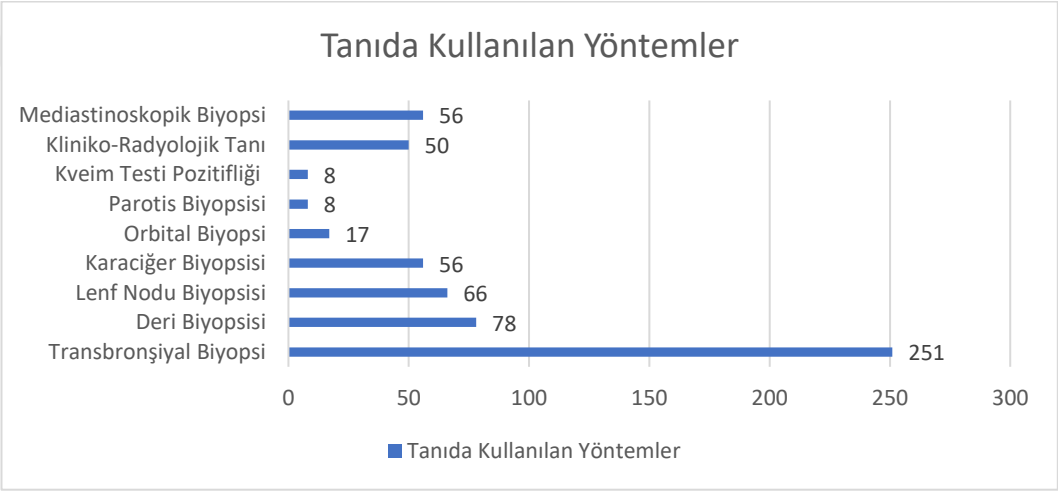
Şekil 15: Kadın Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Erkek hastalara bakıldığında ise 19 (%10) hastada evre 0, 91 (%48.1) hastada evre 1, 60 (%31.7) hastada evre 2, 14 (%7.4) hastada evre 3, ve 5 (%2.6) hastada evre 4 hastalık saptanmıştır.

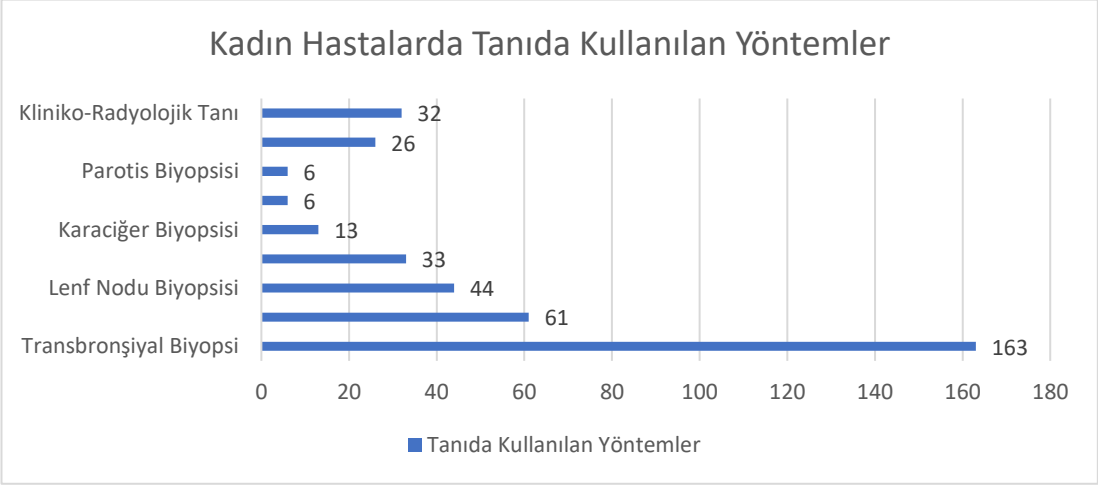


Şekil 16: Erkek Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

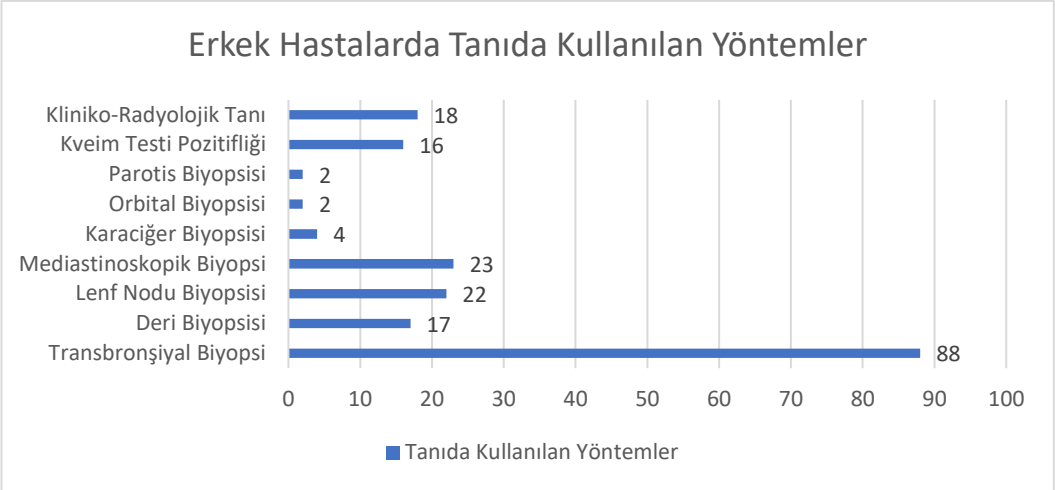
Bu çalışmadaki sarkoidoz hastalarının histopatolojik tanısında kullanılan yöntemler incelendiğinde en çok kullanılan yöntem 251 (%43.6) hastanın tanısında kullanılan transbronşial biyopsi idi. İkinci en sık yöntem 78 (%13.5) hasta için tanı koydurucu olan cilt biyopsisi idi. Bunun ardından sırayla 66 (%11.5) hastaya lenf nodu biyopsisi, 56 (%9.7) hastaya mediastinoskopik biyopsi, 17 (%3) hastaya karaciğer biyopsisi, 8 (%1.4) hastaya orbital biyopsi, 8 (%1.4) hastaya parotis bezi biyopsisi ile tanı konuldu. Bunun dışında 42 (%7.3) hastaya Kveim testi pozitifliği ile ve 50 (%8) hastaya kliniko-radyolojik olarak tanı konuldu.



Şekil 17: Tanıda Kullanılan Yöntemler

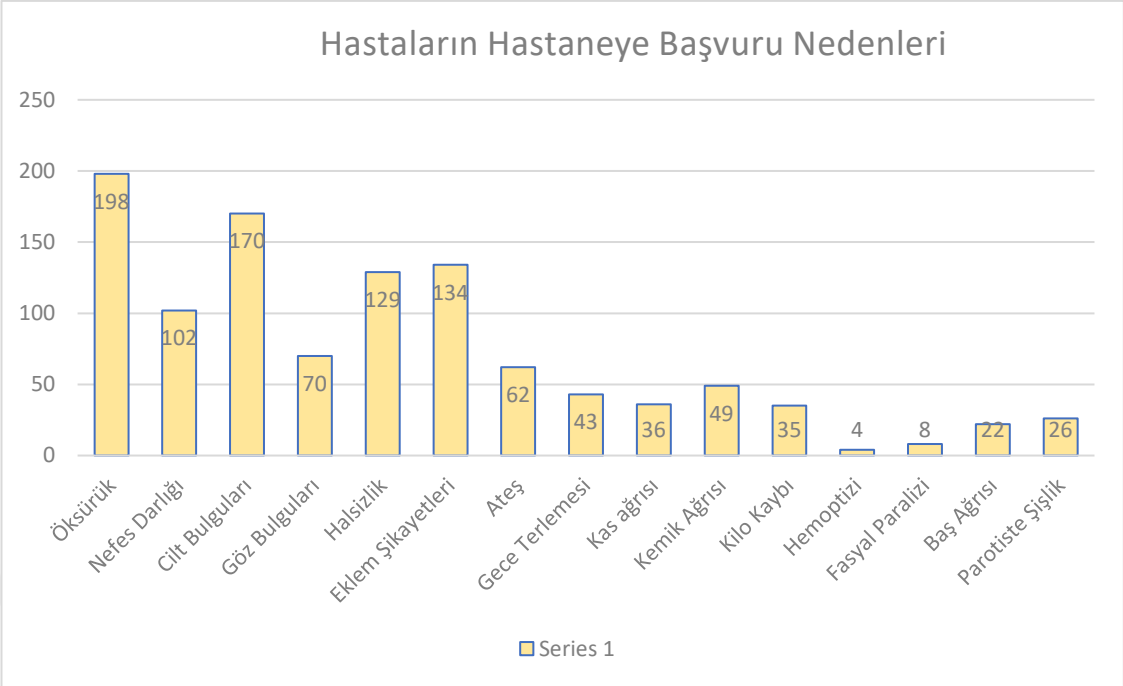


Şekil 18: Kadın Hastalarda Tanıda Kullanılan Yöntemler



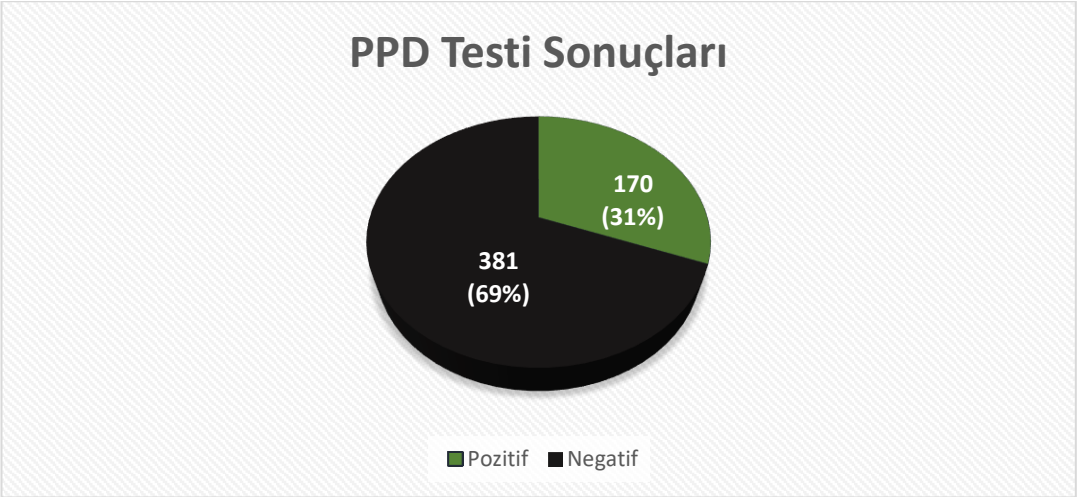
Şekil 19: Erkek Hastalarda Tanıda Kullanılan Yöntemler

Çalışmadaki hastaların hastaneye başvuru nedenleri ve semptomları değerlendirildiğinde, 576 hastanın 94 (%16.3)'ü tanı anında asemptomatik olup tesadüfen saptanan akciğer görüntülemesi bulguları ile sarkoidoz tanısı konulmuştu. Hastaların 482 (%83.6)'si semptomatik ve bu hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 482 hastanın 198 (%41)'inde öksürük, 102 (%21.1)'sinde nefes darlığı, 170 (%35.2)'inde cilt bulguları, 70 (%14.5)'inde göz bulguları, 129 (%26.7)'unda halsizlik, 134 (%27.8)'ünde artrit ve/veya artralji, 62 (%12.8)'sinde ateş, 43 (%8.9)'ünde gece terlemesi, 36 (%7.4)'sında kas ağrısı, 49 (%10.1)'unda kemik ağrısı, 35 (%7.2)'inde kilo kaybı, 4 (%0.8)'ünde hemoptizi, 8 (%1.6)'inde fasyal paralizi, 26 (%5.3)'sında parotiste şişlik ve/veya ağrı ve 22 (%4.5)'sinde baş ağrısı şikayeti vardı. Burada belirtilmelidir ki semptomatik hastaların büyük bir kısmında çoklu semptomlar mevcuttu. Semptomatik hastaların 98 (%17)'inde klinik prezentasyon Löfgren Sendromu şeklindeydi. Bu hastaların 71 (%72.4)'inde eritema nodosum ve 50 (%51)'sinde artrit veya artralji vardı.



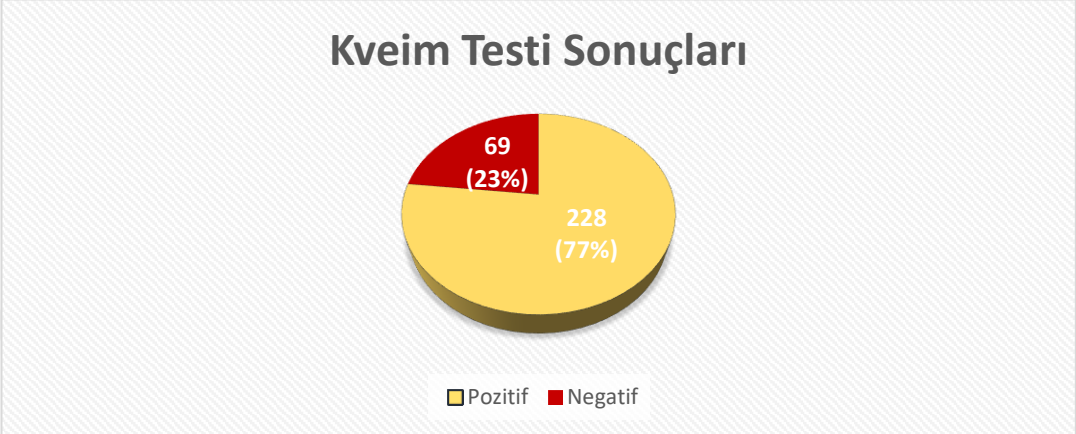
Şekil 20: Hastaların Hastaneye Başvuru Nedenleri

Çalışmadaki hastalardan 551 kişiye hastaneye başvuru esnasında tüberküloz tanısını dışlamak ve sarkoidoz tanısını desteklemek amacıyla PPD testi yapılmıştı. Yapılan PPD testinin sonuçlarında 551 hastanın 381 (%69.1)'inde PPD sonucunun negatif, 170 (%30.8)'inde ise pozitif olduğu görüldü.



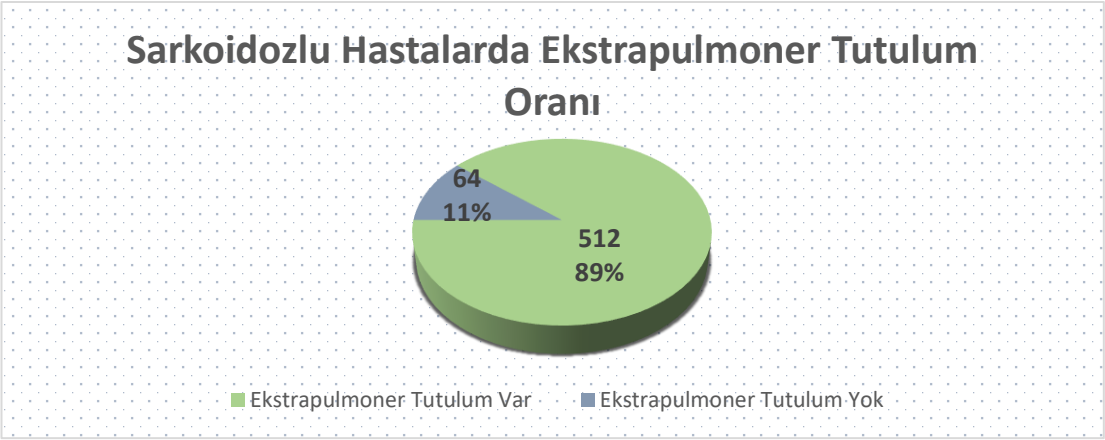
Şekil 21: PPD Testi Sonuçları

Hastaların sarkoidoz tanısında kullanılan Kveim testi sonuçları incelendiğinde ise, Kveim testi yapılan 297 hastadan 228 (%76.7)'sinin sonucu pozitif, 69 (%23.2)'sinin ise negatif olduğu görülmüştür.

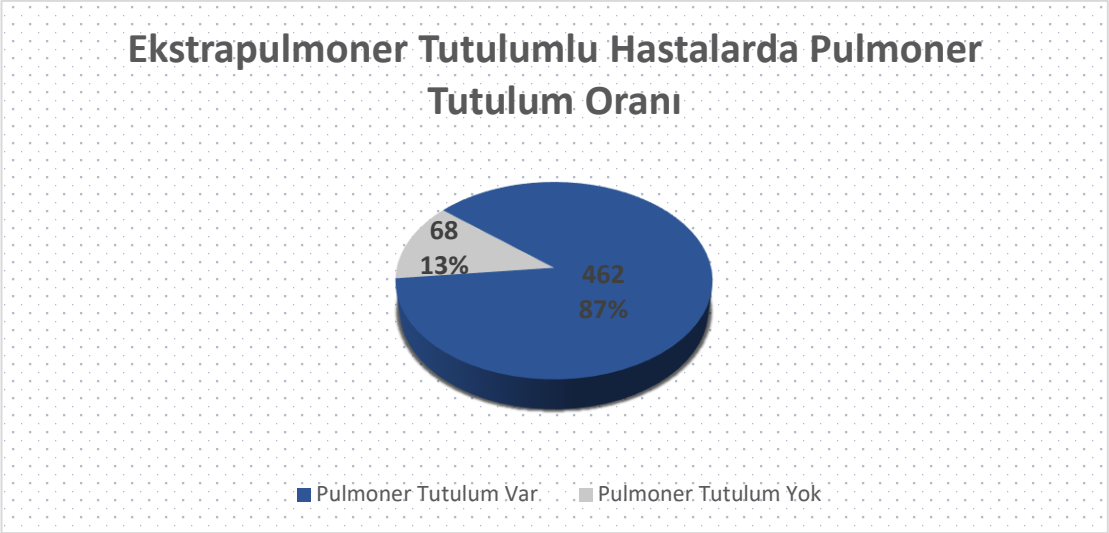


Şekil 22: Kveim Testi Sonuçları

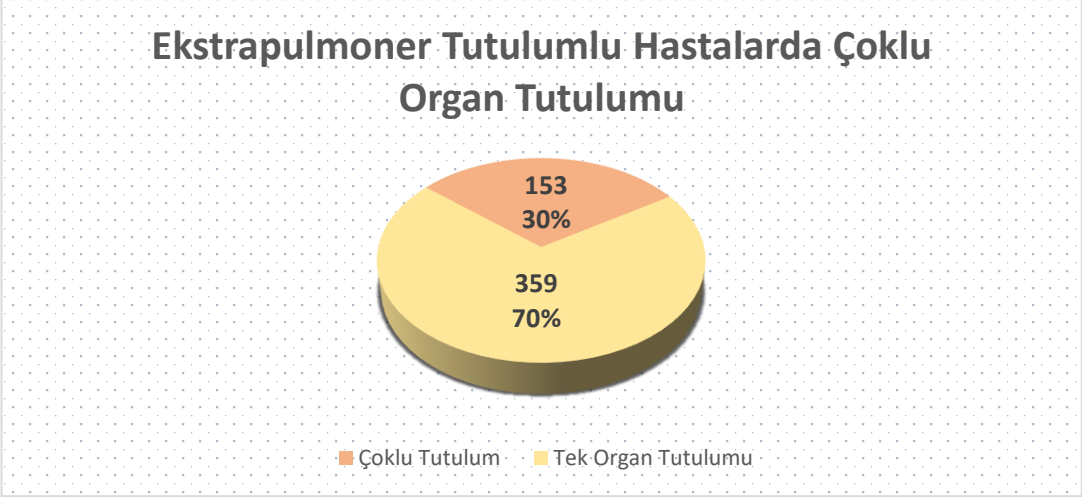
Hastalar ekstrapulmoner tutulum açısından değerlendirildiğinde, 576 hastanın 512 (%88.8)'sinde ekstrapulmoner tutulum olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulumu olan 512 hastanın 153 (%29.8)'ünde birden çok akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu. Ekstrapulmoner tutulum olan hastaların 68 (%13.2)'inde torasik tutulum olmayıp sadece ekstrapulmoner sarkoidoz mevcuttu. Ekstrapulmoner tutulum olan 512 hasta hastalık evresine göre değerlendirildiğinde 68 (%13.2) hastada evre 0, 242 (%47.2) hastada evre 1, 139 (%27.1) hastada evre 2, 49 (%9.5) hastada evre 3 ve 14 (%2.7) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu görüldü.



Şekil 23: Sarkoidozlu Hastalarda Ekstrapulmoner Tutulum Oranı



Şekil 24: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastalarda Pulmoner Tutulum Oranı



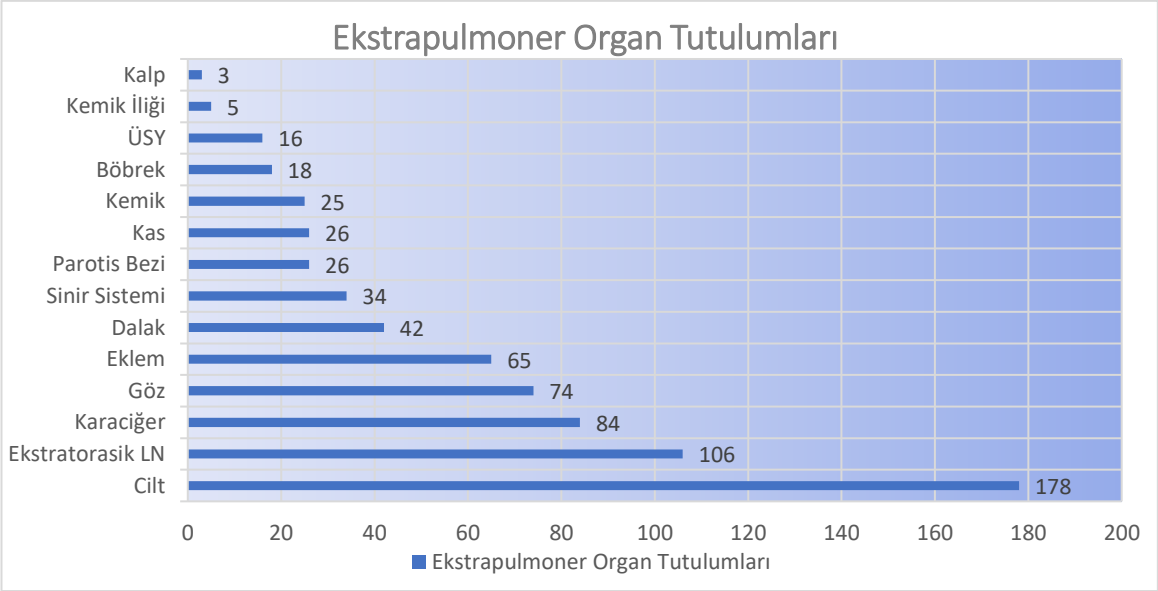
Şekil 25: Ekstrapulmoner Tutulumlu Hastalarda Çoklu Tutulum Oranı

Ekstrapulmoner tutuluma sahip olan hastalar, farklı organ tutulumları açısından tüm hastalara oranlandığında en sık görülen ekstrapulmoner tutulum 178 (%30.9) hastada görülen cilt tutulumu idi. İkinci en sık tutulum 106 (%18.4) hastada görülen ekstratorasik lenf nodu tutulumu, üçüncü en sık tutulum ise 84 (%14.5) hastada görülen karaciğer tutulumu idi. Diğer organ tutulumları incelendiğinde 74 (%12.8) hastada göz tutulumu, 65 (%11.3) hastada eklem tutulumu, 42 (%7.3) hastada dalak tutulumu, 34 (%5.9) hastada sinir sistemi tutulumu, 26 (%4.5) hastada

parotis tutulumu, 26 (%4.5) hastada kas tutulumu, 25 (%4.3) hastada kemik tutulumu, 18 (%3.1) hastada böbrek tutulumu, 16 (%2.7) hastada üst solunum yolu tutulumu, 5 hastada (%0.8) kemik iliği tutulumu, 3 (%0.5) hastada kalp tutulumu görüldü. Ekstrapulmoner tutulumlu 512 hastanın 153 (%29.8)'ünde multipl akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu.

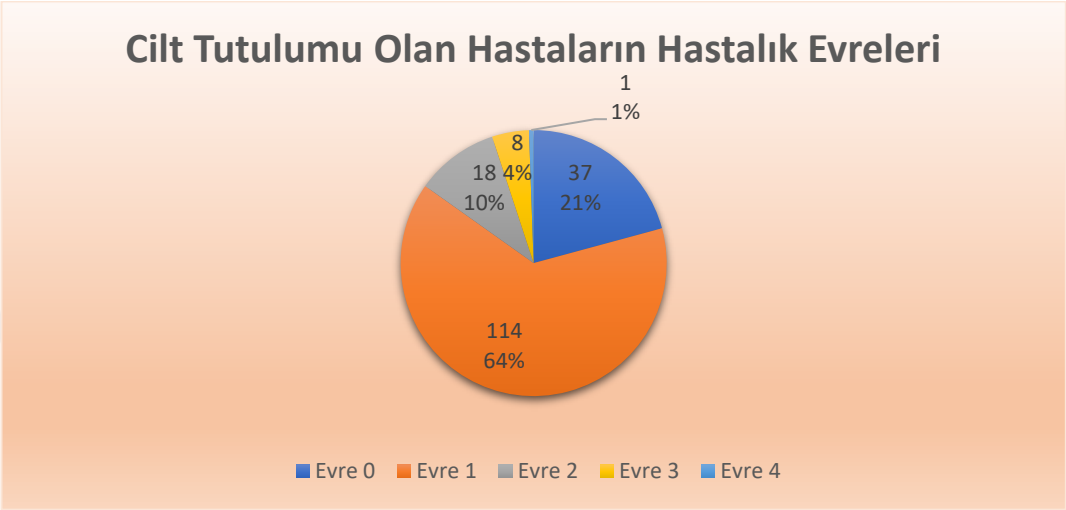
Hastalar farklı organ tutulumları açısından, ekstrapulmoner tutulumu olan tüm hastalara oranlandığında ise %34.7 hastada cilt, %20.7 hastada ekstratorasik lenf nodu, %16.4 hastada karaciğer, %14.4 hastada göz, %12.6 hastada eklem, %8.2 hastada dalak, %6.6 hastada sinir sistemi, %5 hastada parotis, %5 hastada kas, %4.8 hastada kemik, %3.5 hastada böbrek, %3.1 hastada üst solunum yolu, %0.9 hastada kemik iliği, %0.5 hastada kalp tutulumu saptandı.

Farklı evrelere göre en sık görülen ekstrapulmoner tutulum incelendiğinde 68 evre 0 hasta arasında en sık ekstrapulmoner tutulum 37 (%54.4) hastada görülen cilt tutulumuydu. Evre 1 hastalarda 273 hasta arasından 114 (%41.7) hasta ile yine en sık cilt tutulumu olduğu görüldü. Evre 2 sarkoidozu olan 163 hastada en sık ekstrapulmoner tutulum 33 (%20.2) hasta ile göz tutulumu oldu. 58 evre 3 hastasında da yine en sık 20 (%34.4) hasta ile göz tutulumu vardı. Evre 4 hastalarda ise 14 hasta arasından 5 (%35.7) hasta ile dalak tutulumu en sık ekstrapulmoner tutulum oldu.



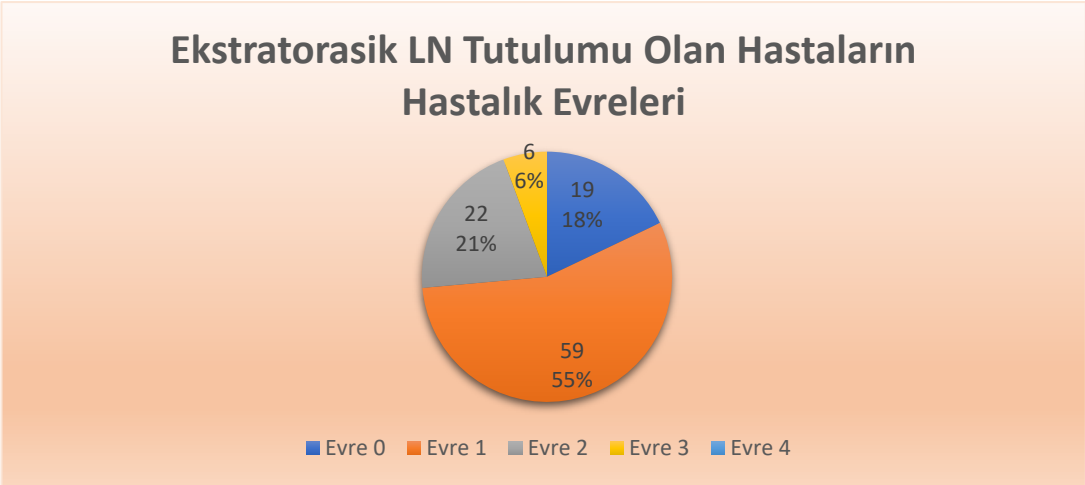
Şekil 26: Ekstrapulmoner Organ Tutulumları

Cilt tutulumu olan 178 hasta hastalık evrelerine göre kıyaslandığında 37 (%20.8) hastada evre 0, 114 (%64) hastada evre 1, 18 (%10.1) hastada evre 2, 8 (%4.5) hastada evre 3, 1 (%0.5) hastada ise evre 4 sarkoidoz mevcuttu.



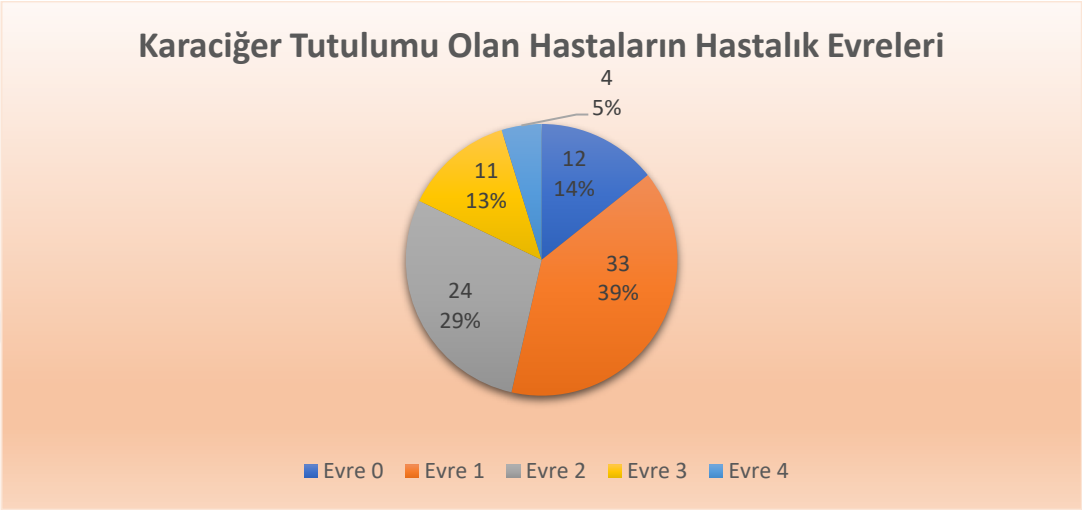
Şekil 27: Cilt Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Ekstratorasik lenf nodu tutulumu olan 106 hastadan 19 (%17.9)'unda evre 0, 59 (%55.6)'sında evre 1, 22 (%20.8) hastada evre 2, 6 (5.6) hastada evre 3 hastalık vardı.



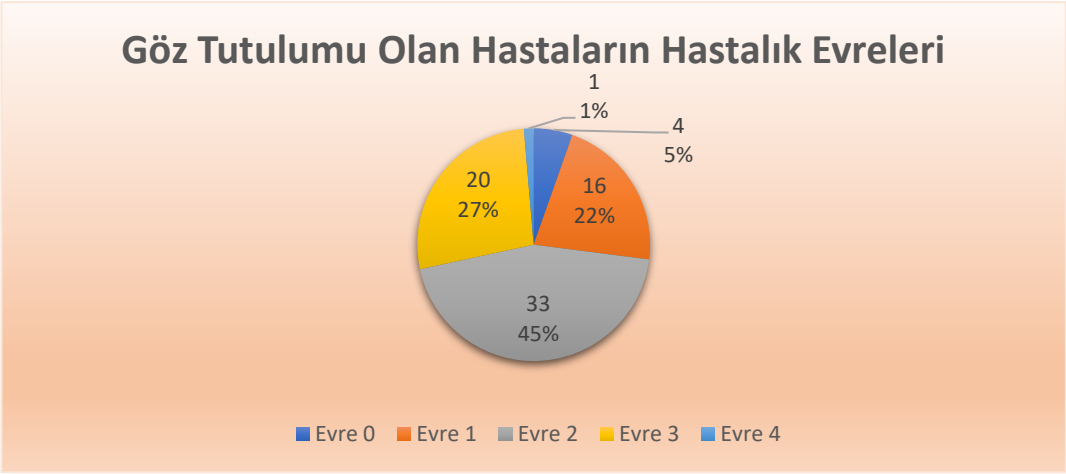
Şekil 28: Ekstratorasik LN Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Karaciğer tutulumu olan 84 hastadan 12 (%14.3) hastada evre 0, 33 (%39.2) hastada evre 1, 24 (%28.5) hastada evre 2, 11 (%13.1) hastada evre 3, 4 (%4.8) hastada evre 4 hastalık saptandı.



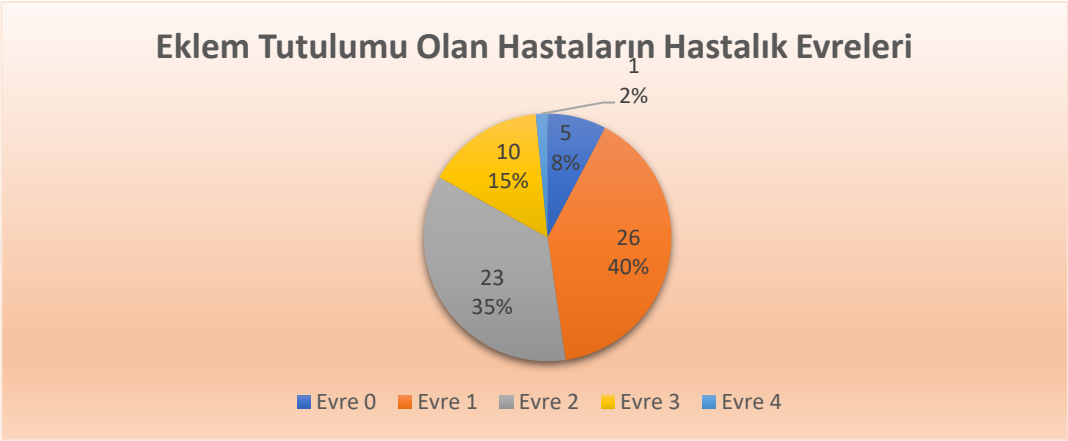
Şekil 29: Karaciğer Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Göz tutulumu olan 74 hastanın 4 (%5.4)'ünde evre 0, 16 (%21.6)'sında evre 1, 33 (%44.6)'sında evre 2, 20 (%27)'sinde evre 3, 1 (%1.3)'ünde evre 4 sarkoidoz vardı.



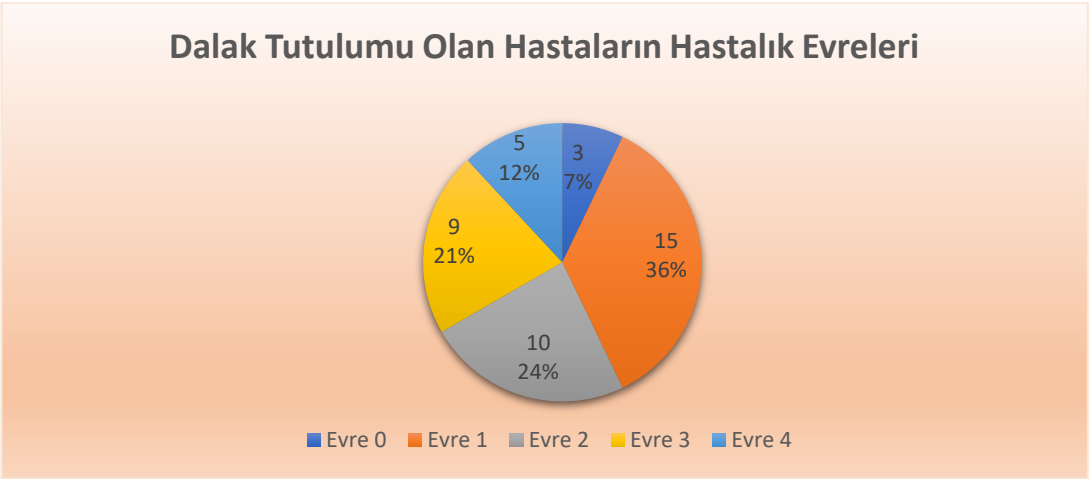
Şekil 30: Göz Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Eklem tutulumu olan 65 hastadan 5 (%7.7) hastada evre 0, 26 (%40) hastada evre 1, 23 (%35.3) hastada evre 2, 10 (%15.4) hastada evre 3, ve 1 (%1.5) hastada evre 4 hastalık saptandı.



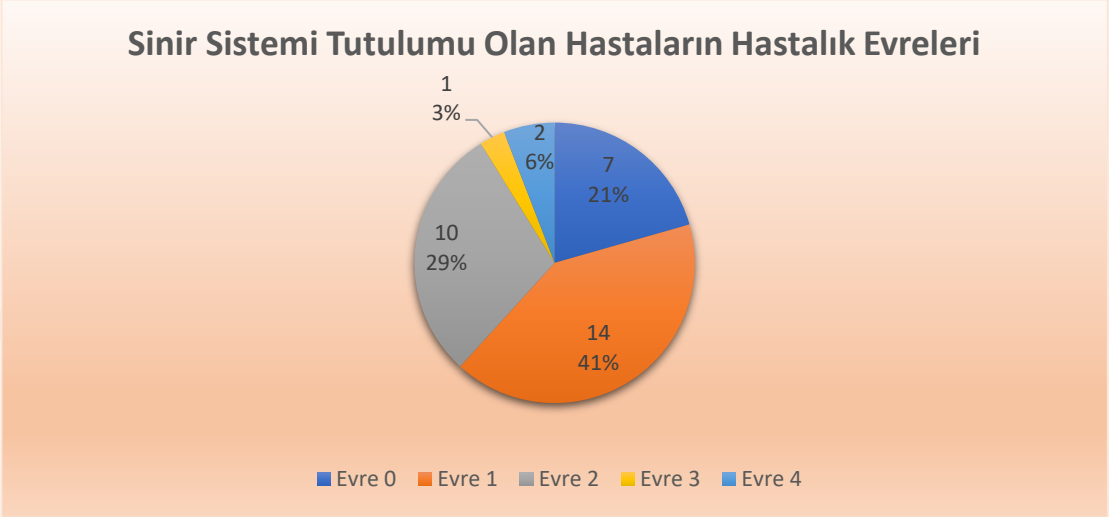
Şekil 31: Eklem Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Dalak tutulumu olan 42 hastadan 3 (%7.1)'inde evre 0, 15 (%35.7) hastada evre 1, 10 (%23.8) hastada evre 2, 9 (%21.4) hastada evre 3, 5 (%11.9) hastada evre 4 hastalık görüldü.



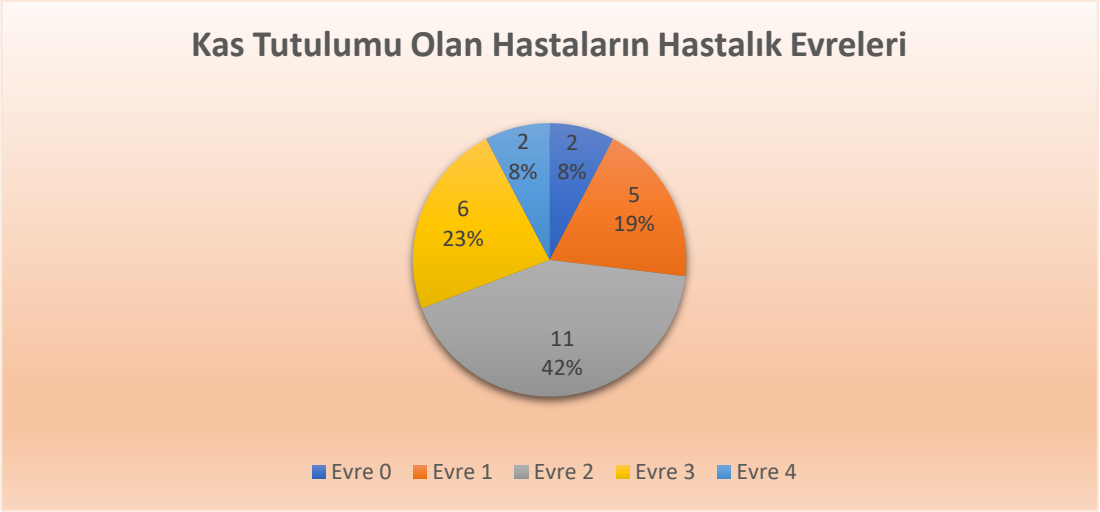
Şekil 32: Dalak Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Sinir sistemi tutulumu olan 34 hasta arasında, 7 (%20.6) hastada evre 0, 14 (%41.1) hastada evre 1, 10 (%29.4) hastada evre 2, 1 (%2.9) hastada evre 3, 2 (%5.9) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu görüldü.



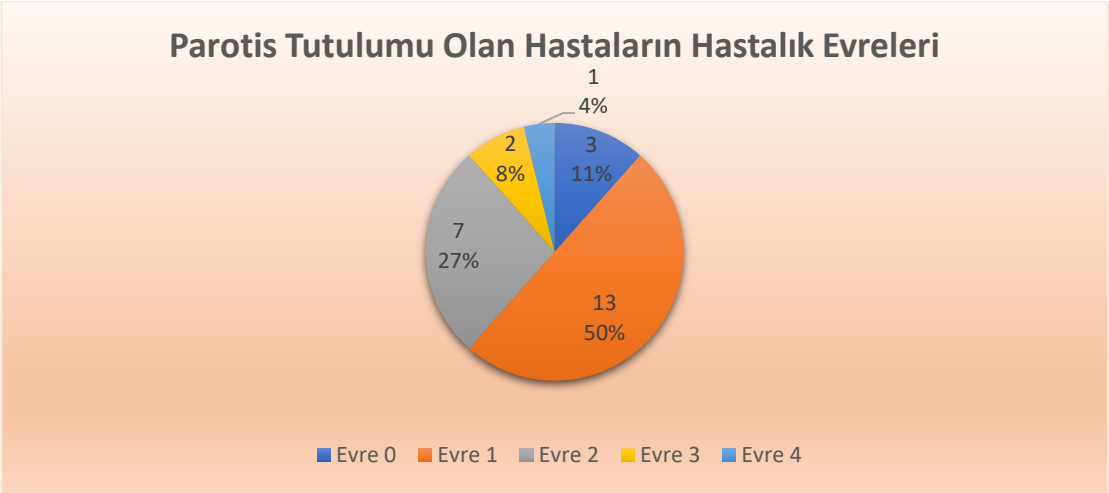
Şekil 33: Sinir Sistemi Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Kas tutulumu olan 26 hasta arasında 2 (%7.7) hastada evre 0, 5 (%19.2) hastada evre 1, 11 (%42.3) hastada evre 2, 6 (%23) hastada evre 3, 2 (%7.7) hastada evre 4 hastalık vardı.



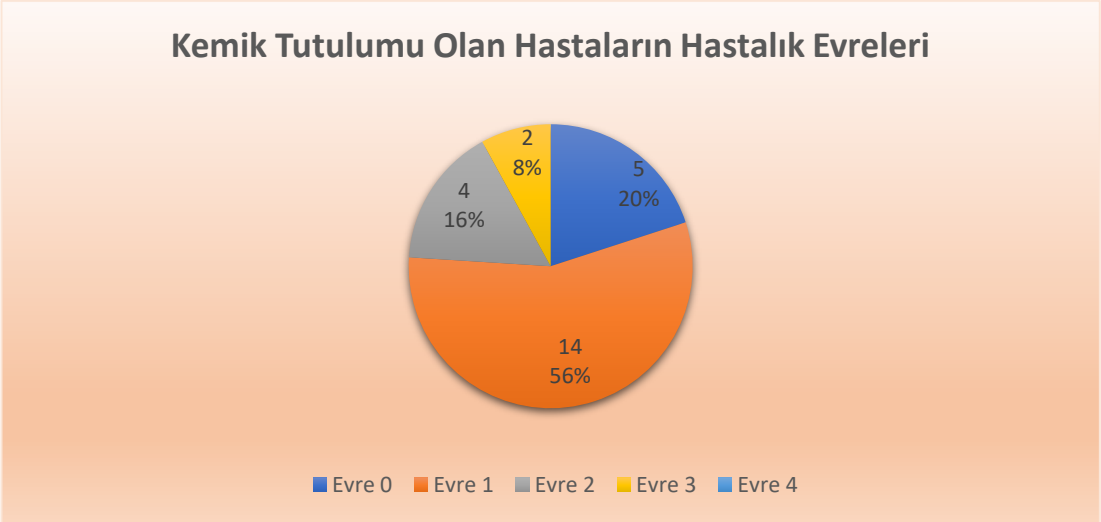
Şekil 34: Kas Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Parotis tutulumu olan 26 hasta arasından 3 (%11.5) hastada evre 0, 13 (%50) hastada evre 1, 7 (%26.9) hastada evre 2, 2 (%7.6) hastada evre 3, 1 (%3.8) hastada evre 4 tutulum vardı.



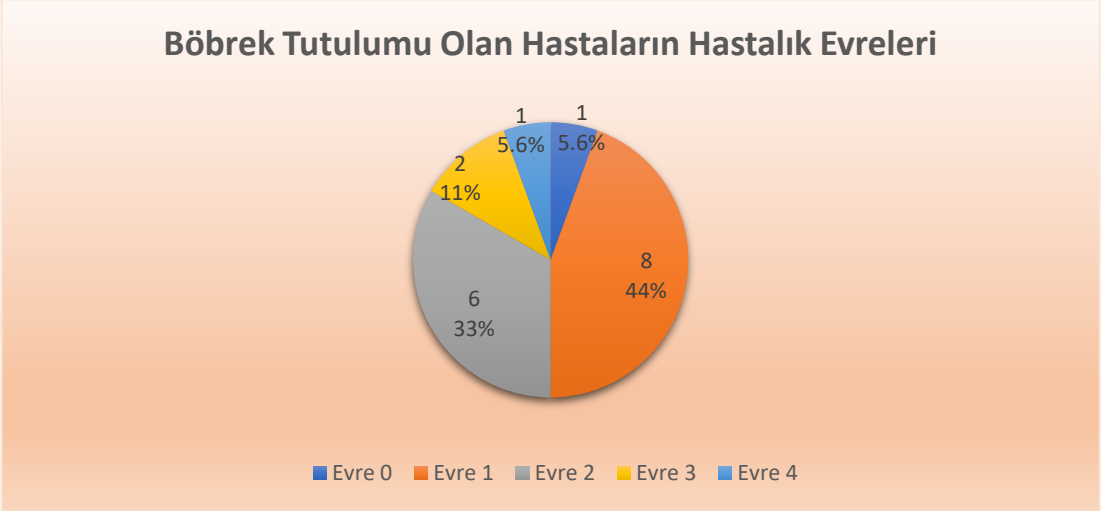
Şekil 35: Parotis Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Kemik tutulumu olan 25 hasta arasında 5 (%20) hastada evre 0, 14 (%56) hastada evre 1, 4 (%16) hastada evre 2 ve 2 (%8) hastada evre 3 tutulum vardı.



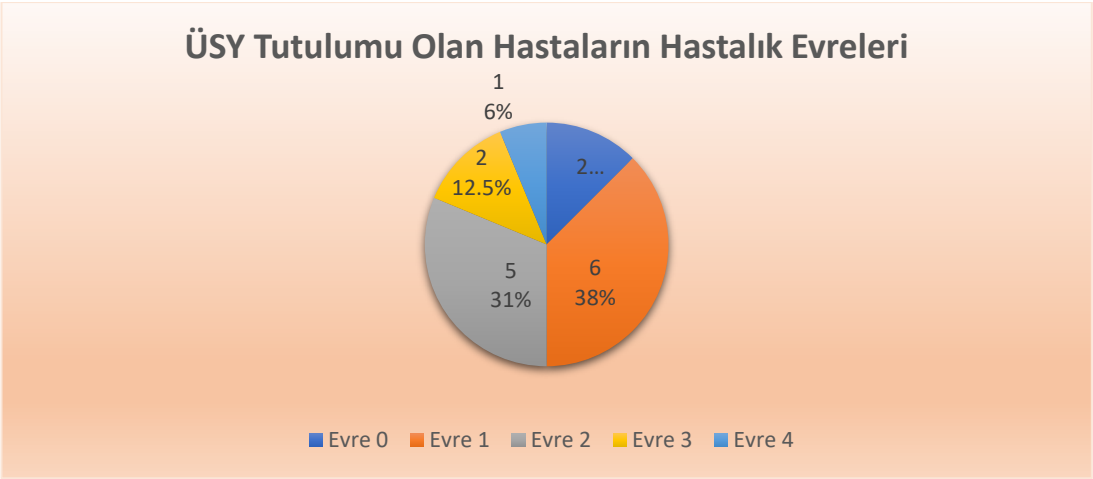
Şekil 36: Kemik Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Böbrek tutulumu olan 18 hasta arasından 1 (%5.6) hastada evre 0, 8 (%44.4) hastada evre 1, 6 (%33.3) hastada evre 2, 2 (%11.1) hastada evre 3, 1 (%5.6) hastada evre 4 tutulum vardı.



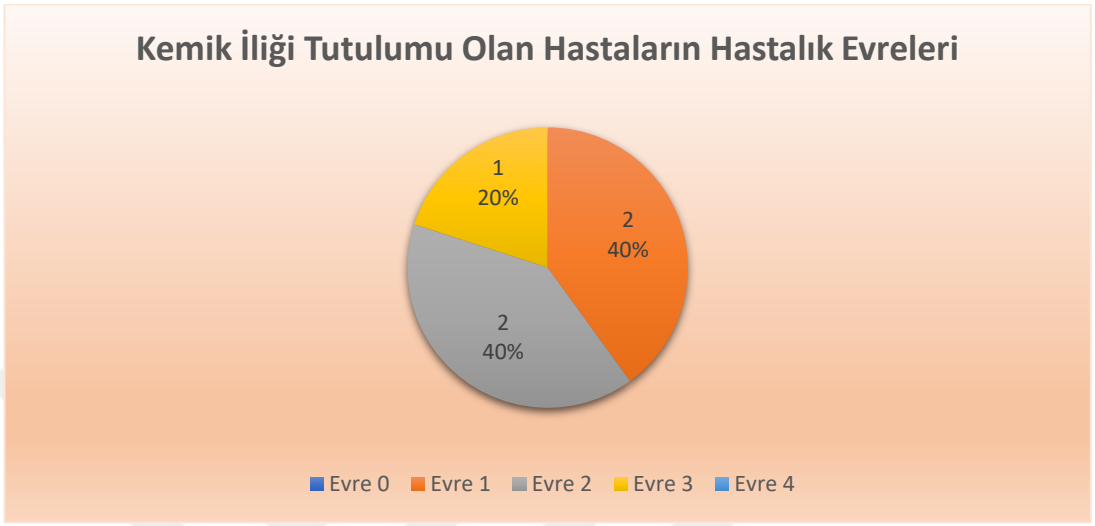
Şekil 37: Böbrek Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Üst solunum yolu tutulumu olan 16 hastadan 2 (%12.5)'sinde evre 0, 6 (%37.5)'sında evre 1, 5 (%31.2)'inde evre 2, 2 (%12.5)'sinde evre 3, 1 (%6.2)'inde evre 4 hastalık saptandı.



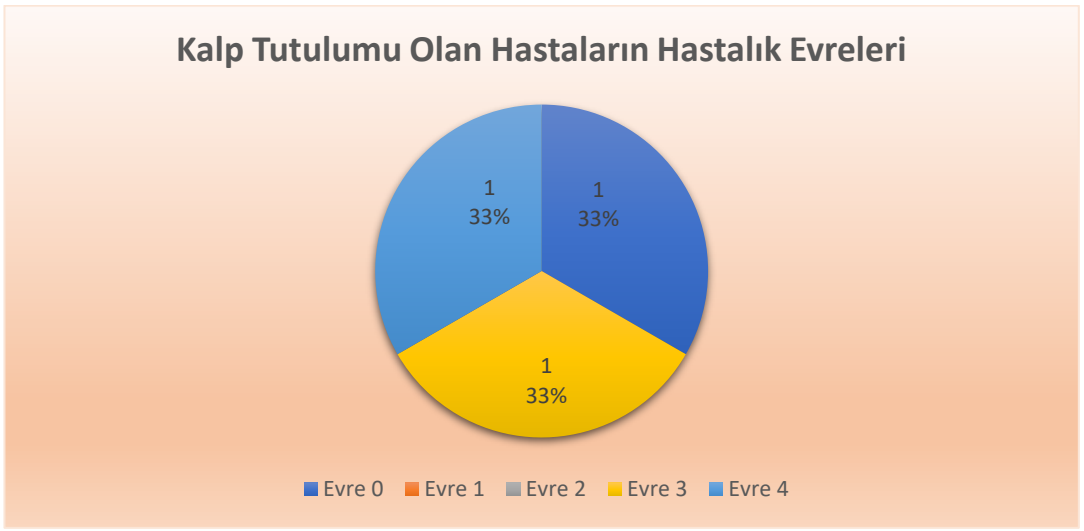
Şekil 38: ÜSY Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Kemik iliği tutulumu olan 5 hastadan 2 (%40) hastada evre 1, 2 (%40) hastada evre 2, 1 (%20) hastada evre 3 tutulum bulundu.



Şekil 39: Kemik İliği Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

Kalp tutulumu olan hastalardan 1 (%33.3)'inde evre 0, 1 (%33.3)'inde evre 3, 1 (%33.3)'inde evre 4 hastalık tespit edildi.



Şekil 40: Kalp Tutulumu Olan Hastaların Hastalık Evreleri

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, etkilenen organlarda nonkazeifiye granülom oluşumuyla seyreden bir inflamatuar hastalıktır ve hem pulmoner hem de ekstrapulmoner organları tutabilir. Yaptığımız tek merkezli çalışmamızdaki 576 sarkoidoz hastası demografik bilgileri, başvuru nedenleri, kullanılan tanı yöntemleri, akciğer dışı organ tutulumları ve pulmoner radyolojik evrelerine göre değerlendirilmiştir.

Kuzey Avrupa'da sarkoidoz insidansı 100.000'de 5 ila 40 vaka arasındadır; Japonya'da ise bu oran 100.000'de 1-2 olarak tespit edilmiştir (5). A.B.D'nde, siyahi hastalarda yaşa göre ayarlanmış yıllık sarkoidoz insidansı 100.000'de 35,5 olup, beyaz hastalardaki sarkoidoz insidansına göre 3 kat daha fazladır (100.000'de 10,9). Çalışmamızın amacı insidans veya prevalansı incelemek üzerine olmadığı ve hasta popülasyonumuzda siyahi ırktan hasta bulunmadığı için için bahsedilen değerlerle ilgili bir sonuç vermek mümkün değildir.

Çalışmamızdaki 576 sarkoidoz hastasının yaş ortalaması 37.85 ve yaş aralığı 9-71 olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda sarkoidozun her yaş ve cinsiyette görülebildiği belirtilmekle birlikte hastalığın sıklıkla 25-45 yaş arasında başladığı, 15 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük kişilerde nadiren başlangıç gösterdiği belirtilmektedir (9). Bizim çalışmamızdaki yaş verileri incelendiğinde de 21-30 yaş arası 145 (%25.2) hasta, 31-40 yaş arası 180 (%31.2) hasta, 41-50 yaş arası 131 (%22.7) hasta mevcut olup hastaların %79.1'i 20-50 yaş aralığındadır ve yaş ortalaması da göz önüne alındığında en sık 25-45 yaş aralığında başlangıç gösterdiği söylenebilmektedir, bu sonuçlar da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Buna ek olarak çalışmamızda 15 yaş ve altında 5, 70 yaş ve üzerinde 2 hasta olup toplam 15 yaş ve altı hasta ile 70 yaş ve üstü hasta sayısı 7 (%1.2)'dir ve bu sonuç da literatürde bahsedilen bilgiler ile uyumludur (9).

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde %67.2 (n=387)'si kadın iken %32.8 (n=189)'i erkek idi. Türkiye'de 1269 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %68.7'si kadın, %31.3'ü erkek olarak bulunmuş olup (1) çalışmamızdaki veriler ile uyumludur. A.B.D.'de 536 hasta üzerinde yapılan

ACCESS çalışmasında hastaların cinsiyet dağılımı %66.4 kadın ve %33.6 erkek hasta şeklinde bulunmuştur (51) ve yine çalışmamızdaki sonuçlar ile uyum göstermektedir.

İspanya'da Pérez-Alvarez ve arkadaşları tarafından 1230 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 98 (%8) hastada evre 0, 395 (%32) hastada evre I, 500 (%41) hastada evre II, 195 (%16) hastada evre III ve 42 (%3) hastada evre IV hastalık saptanmıştır (73). Japonya'da Morimoto ve arkadaşlarının 1027 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise 143 (%14.3) hastada evre 0, 405 (%40.5) hastada evre 1, 293 (%29.3) hastada evre 2, 79 (%7.9) hastada evre 3 ve 81 (%8.1) hastada evre 4 hastalık tespit edilmiştir (74). Türkiye'de Kıter ve arkadaşlarının 293 hastada yaptığı bir çalışmaya göre 14 (%4.8)'ünde evre 0, 152 (%51.9)'sinde evre 1, 93 (%31.7)'ünde evre 2, 15 (%5.1)'inde evre 3, 2 (%0.7)'sinde evre 4 hastalık tespit edilmiştir (75). Çalışmamızdaki hastaların radyolojik evrelerine göre değerlendirilmesine baktığımızda ise 68 (%11.8) hastanın evre 0, 273 (%47.4) hastanın evre 1, 163 (%28.3) hastanın evre 2, 58 (%10.1) hastanın evre 3 ve 14 (%2.4) hastanın ise evre 4 hasta olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda Kıter ve Morimoto'nun çalışmasındakine benzer bir şekilde en sık olarak evre 1 sarkoidoz görülmüştür.

Morimoto ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyete göre hastalık evresi incelendiğinde, kadın hastaların 99 (%15.4)'unda evre 0, 292 (%45.4)'sinde evre 1, 157 (%24.4)'sinde evre 2, 43 (%6.7) hastada evre 3, 52 (%8.1) hastada ise evre 4 sarkoidoz tespit edilmiştir. Erkek hastaların ise 44 (%12.3)'ünde evre 0, 113 (%31.6)'ünde evre 1, 136 (%38.0)'sında evre 2, 36 (%10.1)'sında evre 3, 29 (%8.1)'unda evre 4 hastalık tespit edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda ise, kadın hastaların 49 (%12.6)'unda evre 0, 182 (%47)'sinde evre 1, 103 (%26.6)'ünde evre 2, 44 (%11.3)'ünde evre 3 ve 9 (%2.3)'unda evre 4 hastalık saptanmıştır. Erkek hastalarda ise 19 (%10) hastada evre 0, 91 (%48.1) hastada evre 1, 60 (%31.7) hastada evre 2, 14 (%7.4) hastada evre 3, ve 5 (%2.6) hastada evre 4 hastalık saptanmıştır. Çalışmamızda hem erkek hem de kadın hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür. Diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki evre dağılımları arasındaki farklılıklar, sarkoidozun coğrafi ve ırk dağılımına bağlı olarak değişiklik göstermesiyle açıklanabilir.

Literatürde sarkoidoz hastalarında histopatolojik tanı için kullanılan yöntemlerin dağılımı incelendiğinde, Kıter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 (%43.3) hastanın tanısında transbronşial biyopsi, 95 (%32.4) hastanın tanısında bronşial mukoza biyopsisi, 90 (%30.7) hastada mediastinoskopik biyopsi, 68 (%23.2) hastada transbronşial aspirasyon biyopsisi, 28 (%9.6) hastada cilt biyopsisi, 30 (%10.2) hastada lenf nodu biyopsisi, 9 (%3.1) hastada açık akciğer biyopsisi, 5 (%1.7) hastada mediastinotomi, ve 2 (%0.7) hastada transtorasik biyopsi yöntemi kullanıldığı görüldü (75). Bizim çalışmamızda histopatolojik tanıda kullanılan yöntemler incelendiğinde en çok kullanılan yöntem 251 (%43.6) hastanın tanısında kullanılan transbronşial biyopsi idi. İkinci en sık yöntem 78 (%13.5) hasta için tanı koydurucu olan cilt biyopsisi idi. Bunun ardından sırayla 66 (%11.5) hastaya lenf nodu biyopsisi, 56 (%9.7) hastaya mediastinoskopik biyopsi, 17 (%3) hastaya karaciğer biyopsisi, 8 (%1.4) hastaya orbital biyopsi, 8 (%1.4) hastaya parotis bezi biyopsisi ile tanı konuldu. Bunun dışında 42 (%7.3) hastaya Kveim testi pozitifliği ile ve 50 (%8) hastaya kliniko-radyolojik olarak tanı konuldu. Her iki çalışmada da en sık kullanılan tanısal yöntemin transbronşial biyopsi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda cilt biyopsisinin tanısal değeri Kıter ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi, bizim çalışmamızın dahiliye polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapılması ve ilk başvuruda cilt tutulumu ile dahiliye polikliniğine müracaat eden hasta oranının göğüs hastalıkları polikliniğine göre daha fazla olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızdaki hastaların hastaneye başvuru nedenleri ve semptomları değerlendirildiğinde, 576 hastanın 94 (%16.3)'ü tanı anında asemptomatik olup tesadüfen saptanan akciğer görüntülemesi bulguları ile sarkoidoz tanısı konulmuştu. Hastaların 482 (%83.6)'si semptomatik ve bu hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 482 hastanın 198 (%41)'inde öksürük, 102 (%21.1)'sinde nefes darlığı, 170 (%35.2)'inde cilt bulguları, 70 (%14.5)'inde göz bulguları, 129 (%26.7)'unda halsizlik, 134 (%27.8)'ünde artrit ve/veya artralji, 62 (%12.8)'sinde ateş, 43 (%8.9)'ünde gece terlemesi, 36 (%7.4)'sında kas ağrısı, 49 (%10.1)'unda kemik ağrısı, 35 (%7.2)'inde kilo kaybı, 4 (%0.8)'ünde hemoptizi, 8 (%1.6)'inde fasyal paralizi, 26 (%5.3)'sında parotiste şişlik ve/veya ağrı ve 22 (%4.5)'sinde baş ağrısı şikayeti vardı. Semptomatik hastaların 98 (%17)'inde klinik prezentasyon

Löfgren Sendromu şeklindeydi. Semptom dağılımı ile ilgili diğer çalışmalar incelendiğinde; Morimoto ve arkadaşlarının çalışmasında semptom sorgusu yapılan 1001 hastanın 262 (%26.2)'si asemptomatik ve 739 (%73.8)'u semptomatik olup, 301 (%30.1)'inde göz bulguları, 183 (%18.3)'ünde öksürük, 124 (%12.4)'ünde nefes darlığı, 96 (%9.6)'sında cilt bulguları, 66 (%6.6)'sında halsizlik, 61 (%6.1)'inde ateş, 41 (%4.1)'inde göğüs ağrısı, 34 (%3.4)'ünde kas bulguları, 15 (%1.5)'inde eklem ağrısı ve 8 (%0.8)'inde kilo kaybı olduğu tespit edildi (74). Kıter ve arkadaşlarının çalışmasında ise 156 (%53.2) hastada öksürük, 118 (%40.3) hastada nefes darlığı, 113 (%38.6) hastada halsizlik, 110 (%37.5) hastada cilt bulguları, 78 (%26.6) hastada eklem bulguları, 66 (%22.5) hastada göğüs ağrısı, 53 (%18.1) hastada kilo kaybı, 48 (%16.4) hastada sırt ağrısı, 39 (%13.3) hastada ateş, 14 (%4.8) hastada kas bulguları, 9 (%3.1) hastada baş ağrısı, 9 (%3.1) hastada göz bulguları ve 6 (%2) hastada kemik ağrısı vardı (75). Bu veriler incelendiğinde hem bizim çalışmamızda hem de Kıter ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen semptomlar öksürük ve nefes darlığı olup, en sık ekstrapulmoner semptom cilt bulguları idi. Morimoto ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık oküler semptomlar görülmüş olup aradaki fark, hastalık prezentasyonunun çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermesine bağlanabilir. Ayrıca hastaların önemli bir kısmının tanı anında asemptomatik olduğu ve hastalığın sessiz seyredebileceği de unutulmamalıdır.

Çalışmamızdaki hastalardan 551 tanesine PPD testi yapılmıştı. Yapılan PPD testinin sonuçlarında 551 hastanın 381 (%69.1)'inde PPD negatif, 170 (%30.8)'inde ise pozitif olarak sonuçlandı. Kıter ve arkadaşlarının çalışmasında PPD testi yapılan 227 hastadan 152 (67%)'sinde negatif, 75 (%33)'inde pozitif olup çalışmamızdaki ile benzerdi (75). Yine Demirkök ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 492 hastanın 364 (%73.9)'unda negatif ve 128 (%26.1)'inde pozitif olduğu görüldü (76).

Hastaların Kveim testi sonuçları incelendiğinde ise, çalışmamızda Kveim testi yapılan 297 hastadan 228 (%76.7)'sinin sonucu pozitif, 69 (%23.2)'sinin ise negatif olduğu görülmüştür. Demirkök ve arkadaşlarının çalışmasında Kveim testi yapılan 248 hastanın 198 (%79.8)'inde pozitif ve 50 (%20.1)'inde negatif bulunmuş ve çalışmamızdaki verilerle uyumlu görülmüştür (76). Kveim ve PPD testi sonuçlarına göre Kveim pozitifliği ve PPD negatifliği, sarkoidoz tanısında destekleyici olarak kullanılabilir.

Hastalar ekstrapulmoner tutulum açısından değerlendirildiğinde, 576 hastanın 512 (%88.8)'sinde ekstrapulmoner tutulum olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulumu olan 512 hastanın 153 (%29.8)'ünde birden çok akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu. Ekstrapulmoner tutulum olan hastaların 68 (%13.2)'inde torasik tutulum olmayıp sadece ekstrapulmoner sarkoidoz mevcuttu. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında 1230 sarkoidoz hastasının 867 (%70.5)'sinde ekstrapulmoner tutulum vardı ve bu 867 hastanın 409 (%47.1)'unda çoklu ekstrapulmoner tutulum mevcuttu. Hastaların 98 (%8)'inde torasik tutulum olmayıp yalnızca ekstrapulmoner tutulum vardı (73). Çalışmamızda ekstrapulmoner tutulum oranlarının genel literatüre kıyasla yüksek saptanmasını, çalışmadaki hastaların dahiliye kliniğine başvuran hastalardan oluşması ve bu hastalarda, göğüs hastalıkları kliniğine başvuran hastalara kıyasla ekstrapulmoner semptom ve prezentasyonların daha sık görülmesine bağlamak mümkündür.

Çalışmamızdaki hastaların ekstrapulmoner tutulum sıklıkları incelendiğinde, en sık tutulum 178 (%30.9) hastada görülen cilt tutulumu idi. Bunun ardından sırayla 106 (%18.4) hastada ekstratorasik lenf nodu tutulumu, 84 (%14.5) hastada karaciğer, 74 (%12.8) hastada göz, 65 (%11.3) hastada eklem, 42 (%7.3) hastada dalak, 34 (%5.9) hastada sinir sistemi, 26 (%4.5) hastada parotis, 26 (%4.5) hastada kas, 25 (%4.3) hastada kemik, 18 (%3.1) hastada böbrek, 16 (%2.7) hastada üst solunum yolu, 5 hastada (%0.8) kemik iliği, 3 (%0.5) hastada kalp tutulumu olduğu tespit edildi. Ekstrapulmoner tutulumlu 512 hastanın 153 (%29.8)'ünde multipl akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu. Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında 437 (%35.5) hastada cilt, 226 (%18.4) hastada ekstratorasik lenf nodu, 166 (%13.5) hastada karaciğer, 124 (%10.1) hastada göz, 95 (%7.7) hastada dalak, 80 (%6.5) hastada sinir sistemi, 79 (%6.4) hastada kemik-eklem, 62 (%5) hastada tükürük bezi-parotis, 54 (%4.4) hastada kemik iliği, 52 (%4.2) hastada böbrek, 27 (%2.2) hastada üst solunum yolu, 24 (%2) hastada kalp ve 16 (%1.3) hastada kas tutulumu tespit edildi. 409 (%33.3) hastada çoklu ekstrapulmoner tutulum vardı (73). Hem bizim çalışmamızda hem de Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında en sık ekstrapulmoner tutulum bölgesi cilt olarak bulunmuştur.

Ekstrapulmoner tutulumu olan hastalar kendi içinde oranlandığında ise %34.7 hastada cilt, %20.7 hastada ekstratorasik lenf nodu, %16.4 hastada karaciğer, %14.4

hastada göz, %12.6 hastada eklem, %8.2 hastada dalak, %6.6 hastada sinir sistemi, %5 hastada parotis, %5 hastada kas, %4.8 hastada kemik, %3.5 hastada böbrek, %3.1 hastada üst solunum yolu, %0.9 hastada kemik iliği, %0.5 hastada kalp tutulumu saptandı.

Farklı evrelere göre en sık görülen ekstrapulmoner tutulum dağılımlarına bakıldığında evre 0 hastalarda 37 (%54.4) hasta ile cilt tutulumu, evre 1 hastalarda 114 (%41.7) hasta ile cilt tutulumu, Evre 2 hastalarda 33 (%20.2) hasta ile göz tutulumu, evre 3 hastalarda 20 (%34.4) hasta ile göz tutulumu, evre 4 hastalarda ise 14 hastadan 5 (%35.7) hasta ile dalak tutulumu en sık görülen ekstrapulmoner tutulum bölgeleri oldu.

Çalışmamızdaki cilt tutulumu olan 178 hasta hastalık evrelerine göre kıyaslandığında 37 (%20.8) hastada evre 0, 114 (%64) hastada evre 1, 18 (%10.1) hastada evre 2, 8 (%4.5) hastada evre 3, 1 (%0.5) hastada ise evre 4 sarkoidoz mevcuttu. Diğer çalışmalar incelendiğinde Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında kutanöz tutulumu olan 437 hastadan 53 (%12.1) hastada evre 0, 170 (%38.9) hastada evre 1, 154 (%35.2) hastada evre 2, 49 (%11.2) hastada evre 3, 11 (%2.5) hastada ise evre 4 sarkoidoz mevcuttu (73). Brezilya'da Torquato ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 72 cilt tutulumlu hastanın 16'sında (%22.2) Evre 0, 25'inde (%34.7) Evre 1, 21'inde (%29.1) Evre 2, 2'sinde (%2.7) Evre 3, 9'unda (%12.5) Evre 4 sarkoidoz vardı (77). Hem bizim hem de literatürdeki diğer çalışmalarda cilt tutulumu olan hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızdaki cilt tutulumlu hastalarda evre 4 tutulum oranının (%0.5), çalışmadaki tüm hastaların (%2.4) ve ekstrapulmoner tutulumlu hastaların (%2.7) geneline göre belirgin derecede düşük olması dikkat çekmektedir ve cilt tutulumunun iyi prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ekstratorasik lenf nodu tutulumu olan hastalar incelendiğinde, çalışmamızdaki ekstratorasik lenf nodu tutulumlu 106 hastadan 19 (%17.9)'unda evre 0, 59 (%55.6)'sında evre 1, 22 (%20.8) hastada evre 2, 6 (5.6) hastada evre 3 hastalık vardı. Evre 4 tutulumlu hasta ise bulunmamaktaydı. Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında ekstrapulmoner LN tutulumu olan 226 kişiden 24 (%10.6) hastada evre 0, 73 (%32.3) hastada evre 1, 84 (%37.1) hastada evre 2, 33

(%14.6) hastada evre 3, 12 (%5.3) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu görüldü (73). Hem bizim hem de literatürdeki örnek çalışmalara bakıldığında ekstratorasik lenf nodu tutulumu olan hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür. Ayrıca çalışmadaki tüm hastaların (%2.4) ve ekstrapulmoner tutulumlu hastaların (%2.7) evre 4 tutulum oranlarına kıyaslanılacak olursa ekstratorasik LN tutulumlu hastalarda evre 4 tutulumunun hiç görülmemesi (%0) dikkat çekicidir ve ekstratorasik LN tutulumunun iyi prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda karaciğer tutulumu olan 84 hastadan 12 (%14.3) hastada evre 0, 33 (%39.2) hastada evre 1, 24 (%28.5) hastada evre 2, 11 (%13.1) hastada evre 3, 4 (%4.8) hastada evre 4 hastalık saptanmış ve en sık evre 1 tutulum görülmüştür. Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında ise 166 karaciğer tutulumlu hasta arasından 18 (%10.8) hastada evre 0, 33 (%19.8) hastada evre 1, 81 (%48.7) hastada evre 2, 28 (%16.8) hastada evre 3, 6 (%3.6) hastada evre 4 hastalık tespit edilmiş olup evre 2 tutulum ilk sıradadır (73). Yanardağ ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada, karaciğer tutulumu olan 124 hastadan 18 (%14.5) hastada evre 0, 48 (%38.7) hastada evre 1, 34 (%27.4) hastada evre 2, 16 (%12.9) hastada evre 3, 8 (%6.4) hastada evre 4 tutulum tespit edilmiş olup (78) bu açıdan çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir ve her iki çalışmada da karaciğer tutulumu olan hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz tespit edilmiştir.

Göz tutulumu olan hastalar incelenecek olursa, bizim çalışmamızdaki oküler tutulumlu 74 hastanın 4 (%5.4)'ünde evre 0, 16 (%21.6)'sında evre 1, 33 (%44.6)'sında evre 2, 20 (%27)'sinde evre 3, 1 (%1.3)'ünde evre 4 sarkoidoz vardı. Yanardağ ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 4 (%5) hastada evre 0, 18 (%22.5) hastada evre 1, 26 (%32.5) hastada evre 2, 24 (%30) hastada evre 3, 8 (%10) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu tespit edilmişti (79). Hem bizim hem de literatürdeki örnek çalışmalara bakıldığında göz tutulumu olan hastalarda en sık evre 2 sarkoidoz görülmüş olup genel hasta popülasyonunun evre dağılım sıklığına göre farklılık göstermesi açısından dikkat çekmektedir.

Çalışmamızdaki eklem tutulumu olan 65 hastadan 5 (%7.7) hastada evre 0, 26 (%40) hastada evre 1, 23 (%35.3) hastada evre 2, 10 (%15.4) hastada evre 3, ve 1 (%1.5) hastada evre 4 hastalık saptandı. Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının

çalışmasında eklem tutulumu olan 81 hastadan 7 (%8.6) hastada evre 0, 32 (%39.5) hastada evre 1, 27 (%33.3) hastada evre 2, 13 (%16) hastada evre 3, 2 (%2.4) hastada evre 4 sarkoidoz vardı (73). Bulunan sonuçlar bu açıdan bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir ve her iki çalışmada da eklem tutulumu olan hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür.

Çalışmamızdaki dalak tutulumu olan 42 hastadan 3 (%7.1)'inde evre 0, 15 (%35.7) hastada evre 1, 10 (%23.8) hastada evre 2, 9 (%21.4) hastada evre 3, 5 (%11.9) hastada evre 4 hastalık görüldü. Tetikkurt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise dalak tutulumu olan 42 hastadan 13 (%30.9) hastada evre 1, 15 (%35.7) hastada evre 2, 9 (%21.4) hastada evre 3, 5 (%11.9) hastada evre 4 hastalık tespit edilmiş idi (80). Bu açıdan çalışmamız Tetikkurt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan farklılık göstermektedir ve bizim çalışmamızda dalak tutulumu olan hastalarda en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür. Ayrıca dalak tutulumu olan hastalarda evre 4 hasta oranının %11.9 ile hem genel ortalamaya (%2.4) hem de diğer ekstrapulmoner organ tutulumlarının evrelemesine göre daha yüksek olması dikkat çekmektedir.

Hastalar sinir sistemi tutulumu açısından incelendiğinde, çalışmamızdaki 34 hasta arasında, 7 (%20.6) hastada evre 0, 14 (%41.1) hastada evre 1, 10 (%29.4) hastada evre 2, 1 (%2.9) hastada evre 3, 2 (%5.9) hastada evre 4 sarkoidoz olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, İspanya'da Ramos-Casals ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile kıyaslandığında ise nörolojik tutulumlu 85 hastadan 15 (%17.6) hastada evre 0, 28 (%32.9) hastada evre 1, 31 (%36.4) hastada evre 2, 9 (%10.5) hastada evre 3, 2 (%2.3) hastada evre 4 hastalık saptanmış olup Ramos-Casals ve arkadaşlarının çalışmasında nörolojik tutulumlu hastalarda en sık evre 2 sarkoidoz görüldüğü bulunmuş iken bizim çalışmamızda ise en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür. Aradaki farklılık, bölgesel ve genetik faktörlere bağlı düşünülmüştür.

Evrelere göre kas tutulumuna bakıldığında, bizim çalışmamızda kas tutulumu tespit edilen 26 hasta arasında 2 (%7.7) hastada evre 0, 5 (%19.2) hastada evre 1, 11 (%42.3) hastada evre 2, 6 (%23) hastada evre 3, 2 (%7.7) hastada evre 4 hastalık vardı. Yanardağ ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kas tutulumlu 25 hastanın 5 (%20)'i evre 1, 10 (%40)'u evre 2, 6 (%24)'sı evre 3, 4 (%16)'sı evre 4

sarkoidoza sahipti (81). Pérez-Alvarez ve arkadaşlarının çalışmasında kas tutulumlu 16 hastadan 1 (%6.2) hastada evre 0, 4 (%25) hastada evre 1, 7 (%43.7) hastada evre 2, 3 (%18.7) hastada evre 3, 1 (%6.2) hastada evre 4 tutulum vardı (73). Hem bizim çalışmamız hem de literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde kas tutulumu olan hastalarda en sık evre 2 sarkoidoz olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki parotis tutulumu olan 26 hasta arasından 3 (%11.5) hastada evre 0, 13 (%50) hastada evre 1, 7 (%26.9) hastada evre 2, 2 (%7.6) hastada evre 3, 1 (%3.8) hastada evre 4 tutulum vardı. Literatürde parotis tutulumu ile ilgili çalışmalar nadir olup, Iko ve arkadaşları tarafından A.B.D.'de yapılan bir çalışmada parotis bezi tutulumu olan 22 hastadan 3 (%13.6)'ünde evre 0, 5 (%22.7)'inde evre 1, 10 (%45.4)'unde evre 2 ve 4 (%18.1)'ünde evre 3 sarkoidoz tespit edildiği görüldü (82). Bizim çalışmamızda Iko ve ark. çalışmasından farklı olarak en sık evre 1 hastalık görülmüştür.

Kemik tutulumu açısından hastalar incelendiğinde, çalışmamızdaki 25 hasta arasında 5 (%20) hastada evre 0, 14 (%56) hastada evre 1, 4 (%16) hastada evre 2 ve 2 (%8) hastada evre 3 tutulum vardı. A.B.D.'de Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kemik tutulumu olan 64 hastadan 12 (%18.7) hastada evre 0, 16 (%25) hastada evre 1, 19 (%29.6) hastada evre 2, 9 (%14) hastada evre 3, ve 8 (%12.5) hastada evre 4 sarkoidoz vardı (83). Zhou ve ark. çalışmasında en sık evre 2 sarkoidoz saptanmıştır, bizim çalışmamızda ise kemik tutulumu olan hasta grubunda en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür.

Böbrek tutulumu olan 18 hasta arasından 1 (%5.6) hastada evre 0, 8 (%44.4) hastada evre 1, 6 (%33.3) hastada evre 2, 2 (%11.1) hastada evre 3, 1 (%5.6) hastada evre 4 tutulum saptanmıştır ve en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür.

Üst solunum yolu tutulumu olan 16 hastadan 2 (%12.5)'sinde evre 0, 6 (%37.5)'sında evre 1, 5 (%31.2)'inde evre 2, 2 (%12.5)'sinde evre 3, 1 (%6.2)'inde evre 4 tutulum saptanmıştır ve en sık evre 1 sarkoidoz görülmüştür.

Kemik iliği tutulumu olan 5 hastadan 2 (%40) hastada evre 1, 2 (%40) hastada evre 2, 1 (%20) hastada evre 3 tutulum bulunmuştur.

Kalp tutulumu olan hastalardan 1 (%33.3)'inde evre 0, 1 (%33.3)'inde evre 3, 1 (%33.3)'inde evre 4 hastalık tespit edilmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları ve güçlü yönleri vardır. Çalışmamızdaki katılımcı sayısı sarkoidoz ile ilgili yapılmış olan birçok araştırmaya kıyasla daha fazladır. Çalışmadaki hastaların tek bir merkezden ve ülkeden olması, ve sadece genel dahiliye kliniğindeki hastalardan oluşması, sarkoidozun farklı coğrafi ve etnik dağılımlara göre farklı klinik özellikler göstermesi sebebiyle çalışmamız tüm populasyona genellenemez. Ancak İstanbul, Türkiye'nin tüm bölgelerinden insanların yaşadığı veya yaşamasa da tedavi için başvurduğu bir ildir. Dolayısıyla hasta popülasyonumuzun, tam olarak bilgi vermese de ülke popülasyonunu önemli ölçüde yansıttığı kanaatindeyiz. Ayrıca, çalışmanın retrospektif olması ve hastalar hakkındaki tüm bilgilerin hastane sisteminden veya hasta dosyalarından alınması sınırlılıklar arasında sayılabilir. Çalışmamızın, sarkoidozun ekstrapulmoner tutulum özelliklerini çoklu yönlerden incelemesi, farklı birçok organ tutulumunu bir arada ve ayrı olarak incelemesi ve evrelere göre ayırması, literatürde bu konu hakkında çalışmanın sınırlı sayıda bulunması nedeniyle rehber bir çalışma olması, güçlü yönlerinden sayılabilir.

Sonuç olarak, günümüzde etyopatogenezi halen tam anlaşılamamış olan, klinik olarak birçok farklı hastalığı taklit edebilen ve klinik prezentasyonu coğrafi ve genetik olarak değişiklik gösteren bir hastalık olan sarkoidozu daha iyi tanımak ve anlamak önem arz etmektedir. Biz de çalışmamızda sarkoidozun hem demografik ve klinik özelliklerini, hem de radyolojik evrelemeyi ve ekstrapulmoner organ tutulum bölgesine göre evre dağılımının nasıl değişim gösterdiğini inceledik. Çalışmamızdaki demografik veriler incelendiğinde yaş ortalaması 37.85 olup literatürle benzer olarak sarkoidoz en sık 25-45 yaş aralığında saptanmıştır ve kadınlarda daha sık görüldüğü bulunmuştur. Başvuru nedenleri ve semptomları arasında sırasıyla en sık öksürük, cilt bulguları, artrit/artralji ve halsizlik bulundu. Tanıda en sık kullanılan yöntem transbronşial biyopsi idi. Endemik olarak PPD pozitifliğinin yüksek olduğu ülkemizde hastaların büyük bir kısmında PPD negatifliği ve bununla birlikte Kveim pozitifliği görüldü, bu da bize bu testlerin tanıda destekleyici olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ekstrapulmoner tutulum oranlarına bakıldığında çalışmamızdaki hastaların %90'a yakınında ekstrapulmoner tutulum

mevcuttur ve bunların yaklaşık üçte birinde çoklu ekstrapulmoner tutulum vardır. En sık ekstrapulmoner tutulum bölgesi, hastaların yaklaşık üçte birinde görülen cilt tutulumu olmuştur. Diğer sık görülen ekstrapulmoner tutulumlar sırasıyla ekstratorasik lenf nodu, karaciğer, göz ve eklem tutulumuydu. Hastaların radyolojik evrelerine bakıldığında çalışmamızda ülkemiz literatürüne benzer olarak en sık evre 1 sarkoidoz görüldü, ardından sıklık sırasına göre evre 2, evre 0, evre 3 ve evre 4 görüldü. Cinsiyete göre evre dağılımında bir değişiklik saptanmadı. Çalışmamız ayrıca sarkoidozda farklı organ tutulumlarına göre hastalık evre dağılımının değişiklik gösterip göstermediğini incelemeyi amaçlamaktaydı. Bilindiği üzere sarkoidozda evreleme akciğer radyolojisine göre yapılmaktadır ve her evrede farklı torasik tutulum paternleri vardır. Biz de farklı ekstrapulmoner organ tutulumuna göre bu paternin değişiklik gösterip göstermediğini inceledik. Bulduğumuz sonuçlara göre cilt, ekstrapulmoner LN, karaciğer, eklem, dalak, sinir sistemi, parotis ve kemik tutulumu olan hastalarda, çalışmadaki hastaların genel evrelemesi ile benzer şekilde en sık evre 1 sarkoidoz görüldü. Göz ve kas tutulumu olan hastalarda ise çalışmadaki genel evreleme oranlarından farklı olarak en sık evre 2 sarkoidoz olduğunu saptadık. Bu hastalarda hem en sık evre 2 sarkoidoz görülmesi hem de evre 2 hasta oranının %50'ye yakın olmasının dikkat çekici ve önemli bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca dalak tutulumu olan hastalarda mortalite ile yakından ilişkili olan evre 4 sıklığının, çalışmadaki genel hasta popülasyonuna göre belirgin derecede yüksek olması ve evre 4 hastaların geneli incelendiğinde de en sık ekstrapulmoner tutulum bölgesinin dalak olması da dikkat çekici bulgular arasındaydı. Buna ek olarak, cilt ve ekstrapulmoner LN tutulumu olan hastalarda evre 4 tutulum oranının yok denecek kadar düşük olması, bu organ tutulumlarının iyi prognozla ilişkili olabileceğine dair fikir vermektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar, bazı ekstrapulmoner organ tutulumlarının, hastalığın radyolojik evresi, dolayısıyla pulmoner tutulum paterni, ve belki prognozuyla bile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamız bu konuda Türkiye'de yapılan az sayıdaki çalışmalardan biri olması, çok geniş bir hasta popülasyonu ile yapılmış olması ve bu sayede hem Türkiye hem de dünya literatürüne katkı sağlaması açısından önem taşımaktadır. Son olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların bu konuda gelecekte yapılacak olan çalışmalara yol göstermesi açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1) Kocak, Nagihan & Gungor, Sinem & Aka, Ulku & Yalçınsoy, Murat & Kavas, Murat & Oztas, Selahattin & Akkaya, Mevhibe & Aksoy, Emine & Agca, Meltem & Duman, Dildar & Karakurt, Zuhal. (2017). Analysis of Age Distribution and Disease Presentation of 1269 Patients with Sarcoidosis. The Eurasian Journal of Medicine. 49. 161-166. 10.5152/eurasianjmed.2017.17181.

2) Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-9. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046. PMID: 11734441.

3) Kobak, Senol. "Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis." Lung India : official organ of Indian Chest Society vol. 37,5 (2020): 425-432. doi:10.4103/lungindia.lungindia_380_19

4) Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, Naccache JM, Valeyre D, Nunes H. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. Eur Respir J. 2011 Dec;38(6):1368-73. doi: 10.1183/09031936.00187410. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22075486.

5) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007; 357:2153–65. [PubMed:18032765]

6) Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. Sarcoidosis. 1995 Mar;12(1):61-7. PMID: 7617979.

7) Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol. 1997 Feb 1;145(3):234-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096. PMID: 9012596.

8) Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, Nunes H. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. Semin Respir Crit Care Med. 2014 Jun;35(3):336-51. doi: 10.1055/s-0034-1381229. Epub 2014 Jul 9

9) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:736–55. [PubMed: 10430755]

10) Gerke, Alicia K. “Morbidity and mortality in sarcoidosis.” Current opinion in pulmonary medicine vol. 20,5 (2014): 472-8. doi:10.1097/MCP.0000000000000080

11) Rao, Deepak A, and Paul F Dellaripa. “Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis.” Rheumatic diseases clinics of North America vol. 39,2 (2013): 277-97. doi:10.1016/j.rdc.2013.02.007

12) R.M. du Bois, P.A. Beirne, S.E. Anevlavis. Genetics. Eur Respir Mon; 2005: 32: 64–81

13) Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, Lammers JW, Van Den Bosch JM, Welsh KI, Du Bois RM. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002 Oct;27(4):406-12. doi: 10.1165/rcmb.4782. PMID: 12356573.

14) Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007;30:508-16

15) Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1324-30.

16) Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2005 Jul;89(4):817-28.

17) Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. N. Eng. J. Med. 2007;357:2153–2165. doi: 10.1056/NEJMra071714.

18) Mathew S., Bauer K.L., Fischoeder A., Bhardwaj N., Oliver S.J., Saladino K. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function1. J. Immunol. 2008;181:746–755. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.746.

19) Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. J Clin Med. 2020 Jul 24;9(8):2363. doi: 10.3390/jcm9082363. PMID: 32722050; PMCID: PMC7465477.

20) Ringkowski S., Thomas P.S., Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. Front. Pharmacol. 2014;5:233. doi: 10.3389/fphar.2014.00233.

21) Rappl G., Pabst S., Riemann D., Schmidt A., Wickenhauser C., Schütte W., Hombach A., Seliger B., Grohe C., Abken H. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. Clin. Immunol. 2011;140:71–83. doi: 10.1016/j.clim.2011.03.015.

22) Chevalet P, Clément R, Rodat O, Moreau A, Brisseau JM, Clarke JP. Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases. Chest. 2004 Nov;126(5):1423-30. doi: 10.1378/chest.126.5.1423. PMID: 15539708.

23) Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 1997;18(4):755–785.

24) Brauner MW, Grenier P, Mompoint D, Lenoir S, de Crémoux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology 1989;172(2): 467–471.

25) Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. AJR Am J Roentgenol 1989; 152:1179-1182.

26) Navaneethan SD, Venkatesh S, Shrivastava R, Mehta J, Israel R. Recurrent pleural and pericardial effusions due to sarcoidosis. PLoS Med. 2005 Mar;2(3):e63. doi: 10.1371/journal.pmed.0020063. Epub 2005 Mar 29. PMID: 15783254; PMCID: PMC1069661.

27) Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. Radiographics. 2004 Jan-Feb;24(1):87-104. doi: 10.1148/rg.241035076. PMID: 14730039.

28) Jara-Palomares, L., Caballero-Eraso, C., Gutierrez, C., Donate, A., & Antonio, J. (2013). Clinical Manifestations of Sarcoidosis. InTech. doi: 10.5772/55556

29) Müller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. Radiology. 1989 Jun;171(3):613-8. doi: 10.1148/radiology.171.3.2717730. PMID: 2717730.

30) Müller NL, Miller RR. Ground-glass attenuation, nodules, alveolitis, and sarcoid granulomas. Radiology 1993;189(1):31–32.

31) Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997;14(2): 154–158.

32) Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. J Am Acad Dermatol. 2012 May;66(5):699.e1-18; quiz 717-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.965. PMID: 22507585.

33) Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, Hosoda Y, Mikami R, Odaka M. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med. 1974 Dec;57(6):847-52. doi: 10.1016/0002-9343(74)90160-0. PMID: 4432869.

34) Honeybourne D. Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in South-East London. Br J Dis Chest. 1980; 74:63–9. [PubMed: 7356915]

35) Marcoval J, Mana J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. Clin Exp Dermatol. 2011; 36:739–44. [PubMed: 21790725]

36) Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS, James DG. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. Br J Dermatol. 1985 Mar;112(3):315-22. doi: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb04859.x. PMID: 2983750.

37) Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. Arch Dermatol. 2005; 141:869–72. [PubMed: 16027303]

38) Vainsencher D, Winkelmann RK. Subcutaneous sarcoidosis. Arch Dermatol. 1984; 120:1028–31. [PubMed: 6465908]

39) Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). Ocul Immunol Inflamm. 2009; 17:160–9. [PubMed: 19585358]

40) Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. Br J Ophthalmol. 2000; 84:110–6. [PubMed: 10611110]

41) Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. Am J Ophthalmol. 1978 Nov;86(5):648-55. doi: 10.1016/0002-9394(78)90184-8. PMID: 568886.

42) Demirci H, Christianson MD. Orbital and adnexal involvement in sarcoidosis: analysis of clinical features and systemic disease in 30 cases. Am J Ophthalmol. 2011; 151:1074–1080.e1. [PubMed: 21457924]

43) Jukka Lehtonen, Valtteri Uusitalo, Pauli Pöyhönen, Mikko I Mäyränpää, Markku Kupari, Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis, European Heart Journal, Volume 44, Issue 17, 1 May 2023, Pages 1495–1510, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad067

44) Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT Jr, Prystowsky EN, Prystowsky S. Cardiac sarcoidosis. Am Heart J. 2009 Jan;157(1):9-21. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.009. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19081391.

45) Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, Crijns HJ. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. Chest. 2005 Jul;128(1):30-5

46) Judson MA. A proposed solution to the clinical assessment of sarcoidosis: the sarcoidosis three-dimensional assessment instrument (STAI). Med Hypotheses 2007;68:1080e7

47) Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Oct 4;8(6):e1084. doi: 10.1212/NXI.0000000000001084. PMID: 34607912; PMCID: PMC8495503.

48) Stern BJ, Aksamit A, Clifford D, Scott TF; Neurosarcoidosis Study Group. Neurologic presentations of sarcoidosis. Neurol Clin. 2010 Feb;28(1):185-98. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.012.

49) Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Presse Med. 2012 Jun;41(6 Pt 2):e331-48. doi: 10.1016/j.lpm.2011.12.017. Epub 2012 May 15. Review

50) Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. Radiographics. 2004 Jan-Feb;24(1):87-104. doi: 10.1148/rg.241035076. PMID: 14730039.

51) Vardhanabhuti V, Venkatanarasimha N, Bhatnagar G, Maviki M, Iyengar S, Adams WM, Suresh P. Extra-pulmonary manifestations of sarcoidosis. Clin Radiol. 2012 Mar;67(3):263-76. doi: 10.1016/j.crad.2011.04.018. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22094184.

52) MacArthur KL, Forouhar F, Wu GY. Intra-abdominal complications of sarcoidosis. J Formos Med Assoc 2010;109:484e92

53) Heldmann M, Behm W, Reddy MP, Bozeman C, Welman G, Abreo F, Minagar A. Pseudotumoral renal sarcoid: MRI, PET, and MDCT appearance with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 2005 Sep;185(3):697-9. doi: 10.2214/ajr.185.3.01850697. PMID: 16120920.

54) Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. Scand J Rheumatol. 1996; 25:70–3. [PubMed: 8614769]

55) Kellner H, Spathling S, Herzer P. Ultrasound findings in Lofgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or periarthritis? J Rheumatol. 1992; 19:38–41. [PubMed: 1556697]

56) Pettersson T. Rheumatic features of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol. 1997; 9:62–7. [PubMed: 9110136]

57) Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:51–5. [PubMed: 14673389]

58) Palmer DG, Schumacher HR. Synovitis with non-specific histological changes in synovium in chronic sarcoidosis. Ann Rheum Dis. 1984; 43:778–82. [PubMed: 6524979]

59) Sokoloff L, Bunim JJ. Clinical and pathological studies of joint involvement in sarcoidosis. N Engl J Med. 1959; 260:841–7. [PubMed: 13644599]

60) Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol. 2000; 12:321–30. [PubMed: 10910186]

61) Neville E, Carstairs LS, James DG. Sarcoidosis of bone. Q J Med. 1977; 46:215–27. [PubMed: 866575]

62) Silverstein A, Siltzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. Arch Neurol. 1969; 21:235–41. [PubMed: 5802453]

63) Le Roux K, Streichenberger N, Vial C, Petiot P, Feasson L, Bouhour F, Ninet J, Lachenal F, Broussolle C, Sève P. Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. Muscle Nerve. 2007 Feb;35(2):171-7. doi: 10.1002/mus.20683. PMID: 17068767.

64) Moore SL, Teirstein A, Golimbu C. MRI of sarcoidosis patients with musculoskeletal symptoms. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185:154–9. [PubMed: 15972416]

65) Tews DS, Pongratz DE. Immunohistological analysis of sarcoid myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 59:322–5. [PubMed: 7673968]

66) Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, Merchant R, Wilson J, Galvin J, Schwartz D. Outcome of the treatment for sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Apr;149(4 Pt 1):893-8. doi: 10.1164/ajrccm.149.4.8143052. PMID: 8143052.

67) Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. JAMA. 2002; 287:1301–7. [PubMed: 11886322]

68) Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. Thorax. 1999; 54:742–6. [PubMed: 10413729]

69) Baughman RP, Lower EE. Steroid-sparing alternative treatments for sarcoidosis. Clin Chest Med. 1997; 18:853–64. [PubMed: 9413663]

70) Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2008; 25:76–89. [PubMed: 19382527]

71) Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008 Sep;29(3):533-48, ix-x. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.012. PMID: 18539243.

72) Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):313-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.003. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147181.

73) Pérez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Kostov B, Feijoo-Massó C, Fraile G, Gómez-de-la-Torre R, De-Escalante B, López-Dupla M, Alguacil A, Chara-Cervantes J, Pérez-Conesa M, Rascón J, Garcia-Morillo JS, Perez-Guerrero P, Fonseca-Aizpuru E, Akasbi M, Bonet M, Callejas JL, Pallarés L, Ramos-Casals M; SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. Eur J Intern Med. 2019 Nov;69:77-85. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.025. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521474.

74) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):372-9. doi: 10.1183/09031936.00075307. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17959635.

75) Kıter G, Müsellim B, Cetinkaya E, Türker H, Kunt Uzaslan AE, Yentürk E, Uzun O, Sağlam L, Özdemir Kumbasar Ö, Celik G, Okumuş G, Arbak PM, Altıay G, Tabak L, Sakar Coşkun A, Erturan S, Türktaş H, Yalnız E, Akkoçlu A, Öğüş C, Doğan ÖT, Özkan M, Özkan S, Uzel FI, Öngen G; Sarcoidosis Working Group of Turkish Thoracic Society. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). Tuberk Toraks. 2011;59(3):248-58. PMID: 22087521.

76) Demirkok SS, Basaranoglu M, Coker E, Karayel T. Seasonality of the onset of symptoms, tuberculin test anergy and Kveim positive reaction in a large cohort of patients with sarcoidosis. Respirology. 2007 Jul;12(4):591-3. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01062.x. PMID: 17587428.

77) Mariana Fernandes Torquato, Marcella Karen Souza da Costa, Marcello Menta Simonsen Nico, Cutaneous sarcoidosis: clinico–epidemiological profile of 72 patients at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil, Anais Brasileiros de Dermatologia, Volume 95, Issue 1, 2020, Pages 57-62, ISSN 0365-0596, https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.06.004.

78) Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Demirci S. (2016). Clinical Features and Prognostic Significance of Liver Involvement in Sarcoidosis. European Respiratory & Pulmonary Diseases. 02. 26. 10.17925/ERPD.2016.02.01.26.

79) Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Pazarlı H (2018) Clinical features and the prognostic significance of ocular sarcoidosis. Arch Pulmonol Respir Care 4(1): 006-011. DOI: 10.17352/aprc.000032

80) Tetikkurt C, Yanardag H, Pehlivan M, Bilir M. Clinical features and prognostic significance of splenic involvement in sarcoidosis. Monaldi Arch Chest Dis. 2017 Dec 21;87(3):893. doi: 10.4081/monaldi.2017.893. PMID: 29424195.

81) Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M. Clinical and prognostic significance of muscle biopsy in sarcoidosis. Monaldi Arch Chest Dis. 2018 Apr 30;88(1):910. doi: 10.4081/monaldi.2018.910. PMID: 29741079.

82) Benny O. Iko, Christian E. Chinwuba, Ernest M. Myers, James S. Teal, Sarcoidosis of the parotid gland, British Journal of Radiology, Volume 59, Issue 702, 1 June 1986, Pages 547–552, https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-702-547

83) Ying Zhou, Elyse E. Lower, Huiping Li, Yolanda Farhey, Robert P. Baughman, Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis, Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 47, Issue 1, 2017, Pages 143-148, ISSN 0049-0172, https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.004.