



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2.GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DR. NAGİHAN ORHAN ÖZER

(UZMANLIK TEZİ)

SARKOİDOZ TANISI İLE EN AZ 5 YIL TAKİP EDİLEN HASTALARDA NÜKS ORANLARI VE NÜKSÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÜNGÖR ÇAMSARI

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

UZ. DR. ELİF YELDA NİKSARLIOĞLU

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevazılığı, disiplini, hasta yaklaşımı ve etik değerlere yaklaşımı ile bize her zaman örnek olan değerli hocam, klinik şefim Sn. Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya,

Başhekimimiz, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan sayın hocalarım; Doç.Dr.İbrahim Dinçer, Doç.Dr.Ayşe Filiz Koşar, Prof.Dr.Esra Yazar, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya,Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik, Doç. Dr. Mehmet Akif Özgül, Doç.Dr.Sinem Nedime Sökücü, Doç.Dr.Mehmet Atilla Uysal, Doç.Dr.Mediha Gönenç Ortaköylü, Doç. Dr. Ayşe Bahadır, Doç.Dr. Esin Tuncay, Uz. Dr. Firdevs Atabey, Prof. Dr. Pınar Yıldız, Doç. Dr. Halit Çınarka, Uzm.Dr.Murat Kıyık,Doç.Dr.Cengiz Özdemir, Doç. Dr. Seda Tural Önür, Doç. Dr. Füsun Şahin, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a,

Rotasyonlarım sürecinde değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Kliniğimizde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, hastanede çalıştığım süre boyunca bana her zaman destek olan ve arkadaşlığını esirgemeyen Uzm.Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu, Uzm. Dr. Ayşe Yeter, Uzm.Dr. Şule Gül, Uzm.Dr. Esma Seda Akalın Karaca, Uzm. Dr. Fadime Keleşoğlu, Uz. Dr. Abdullah Kansu'ya

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Uz. Dr. Deniz Bilici, Uz. Dr. Serpil Şahin, Uz. Dr. Gülten Emel Taş, Uz. Dr. Ali Çetinkaya, Dr. Ayşe Sinem Durna, Dr. Emine Şahin, Dr. Gülçehre Oğuztürk, Dr. Nihan Kurt, kliniğimizin tüm hemşire ve çalışanlarına,

Tez çalışmamın istatistiksel analizi ile bizzat ilgilenen, bilgi birikimi ve yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Elif AltundaşHatman'a,

Beni özveriyle yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili annem, babam ve ablama,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmalarım boyunca da her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Dr. Emre Özer'e ve biricik oğlum Enes Özer'e teşekkür ederim.

Dr. Nagihan Orhan Özer

İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER …….....ii
KISALTMALAR LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ.....ix
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ……...1
2.GENEL BİLGİLER…… 2
2.1. Tanım ve Sınıflama……2
2.2. Tarihçe……..2
2.3. Epidemiyoloji……..3
2.4. Etyoloji……4
2.4.1. Genetik Faktörler……5
2.5. İmmünoloji ve Patogenez……6
2.6. Klinik bulgular……..10
2.6.1. Akciğer sarkoidozu……10
2.6.2. Lenf Nodları Tutulumu……..12
2.6.3. Deri Tutulumu……..13
2.6.4. Göz Tutulumu ……13
2.6.5. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu....14
2.6.6. Kalp Tutulumu……14

2.6.7. Kas İskelet Sistemi Tutulumu……15

2.6.8. Sinir Sistemi……....15

2.6.9. Üst Solunum Yolu Tutulumu……16

2.6.10. Hematolojik Tutulum……16

2.6.11. Renal Tutulum……...16

2.7. Tanı yöntemleri…….16

2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)……17

2.7.2. Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)…….17

2.7.3. Laboratuvar Testleri……...18

2.7.4. Kweim- Stilzbach Testi……..19

2.7.5. Radyolojik Yöntemler……19

2.7.6. Biyopsi……20

2.8. Tedavi……..22

2.8.1. Kortikosteroid Tedavisi…….……23

2.8.2.Glukokortikoid Tedavisine Alternatif İlaçlar……....24

2.8.2.1. Metotreksat (MTX)…….25

2.8.2.2. Azatiyoprin (AZA)……26

2.8.2.3. Leflunamid……26

2.8.2.4. Siklofosfamid……26

2.8.2.5. Tümör Nekroz Faktör Antagonistleri……..27

2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi……27

2.10. Doğal Seyir ve Prognoz……28

2.11. İZLEM……30

3.GEREÇ VE YÖNTEM……..31

3.1. Hasta Seçimi……..……31

3.2. İstatistiksel Analiz……32

4. BULGULAR……..33

4.1. Demografik Veriler……...34

4.2.Laboratvar……...36

4.3.Tanı Yöntemi……..37

4.4.Organ Tutulumu……38

4.5.Solunum Fonksiyon Testleri……..39

4.6.Evreleme……..40

4.7.Tedavi ve Nüks……..41

5.TARTIŞMA……52

5.1.Epidemiyoloji……..52

5.2. Klinik……...53

5.3.Solunum Fonksiyon Testleri……..54

5.4. Evreleme……54

5.5.Tedavi……..55

5.6.Nüks……..56

5.7. Laboratuvar……58

6. SONUÇ……..63

7.KAYNAKLAR……65

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ADA: Adenozindeaminaz

ALP: Alkalenfosfataz

ALT: Alaninaminotransferaz

AM: Alveolarmakrofajları

AMDGF: Alveolarmakrofaj kaynaklı büyüme faktörü

AST: Aspartataminotransferaz

ATS: AmericanThorasicSociety

AZA: Azatiyoprin

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BB: Bronş biyopsisi

BTS: British ThorasicSociety

Ca: Kalsiyum

CRP: C-reaktif protein

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EN: Eritemanodozum

ERS: EuropeanRespiratorySociety

FDG: 18F-fluoro-2-deoxyglukoz

FEV1: Zorlu Ekspiratuar Volüm 1.saniye

FOB: Fiberoptikbronkoskopi

FVC: Zorlu vital kapasite

GGT: Gama glutamiltransferaza

GLUS: Granülomatous Lesions of Unknown Significance

GM-CSF: Granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör

HLA: İnsan lökosit antijeni

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

IFN-γ: İnterferon gama

IGF: İnsulin benzeri growthfaktor

IL: İnterlökin

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

KS: Kortikosteroid

LDH: Laktatdehidrogenaz

LYM: Lenfosit

M-CSF: Makrofaj koloni stimulan faktör

MDX: Mediastinoskopi

MHC: majör histokompatibilite kompleks

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

MTX: Metotreksat

NEU: Nötrofil

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

NPO: Nötrofilplatelet oranı

PAN: Poliarteritisnodoza

PBS: Primerbiliyer siroz

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PLT: Platelet

PPD: Pürified Protein Derivative

SAA: Serum amiloid A

SFT: Solunum Fonksiyon Testleri

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

SPSS: Statistical Packagefor Social Sciences

TBB: Transbronşiyal biyopsi

TBNA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TGF-β: Transforming growth faktor β

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF- α: Tümör nekroz faktör alfa

TTD: Türk Toraks Derneği

WASOG: The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

VA: Alveolar volüm

VATS: Video yardımlı torasik cerrahi

VK: Vital kapasite

WBC: Beyaz kan hücresi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sarkoidozda tutulan organ ve tutulum oranları

Tablo 2. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi, görülme sıklığı, spontan remisyon oranları ve örnek akciğer grafileri

Tablo 3. Sarkoidozda HRCT bulguları

Tablo 4. Sarkoidoz ile ayırıcı tanısı yapılması gereken granülomatöz hastalıklar

Tablo 5. Glukokortikoid tedavisine alternatif ilaçlar

Tablo 6. Sarkoidozda aktivite belirteçleri

Tablo 7. Sarkoidozda radyolojik evrelere göre remisyon oranları

Tablo 8. Sarkoidoz olgularının demografik özelliklerine göre dağılımları

Tablo 9. Sarkoidoz olgularının tanı anındaki laboratuvar bulguları

Tablo 10. Sarkoidoz olgularının tanı yöntemlerine göre dağılımları

Tablo 11. Sarkoidoz olgularının ekstrapulmoner organ tutulumlarına göre dağılımları

Tablo 12. Sarkoidoz olgularının SFT ve DLCO bulgularına göre dağılımları

Tablo 13. Sarkoidoz olgularının tedavi, remisyon ve nüks parametrelerine göre dağılımları

Tablo 14. Sarkoidoz olgularının ortalama nüks yılları

Tablo 15. Sarkoidoz olgularının nüks sırasında aldıkları tedavilere göre dağılımları

Tablo 16. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Verileri, Solunum Fonksiyonları, Evreleri ve Tedavi Durumlarının Karşılaştırılması

Tablo 17. Nüks olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18. Nüks olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Table 19. Sarkoidozda nüksü etkileyen faktörler (Cox-Regresyon Analizi)

ŞEKiL LiSTESi

Şekil 1. Sarkoidozda makroskopik akciğer görüntüsü

Şekil 2. Sarkoidozda patolojik görüntü

Şekil 3. Sarkoidoz patogenezinin hipotetik modeli

Şekil 4. Sarkoidozda patolojik görüntü: Asteroid cisimcikler, Kalsiyum okzalat kristalleri, Schaumann cisimcikleri

Şekil 5. Çalışma dışı bırakılan hastaların hastalık adı ve sayısı olarak dağılımları

Şekil 6. Sarkoidoz olgularının cinsiyete göre dağılımları

Şekil 7. Sarkoidoz olgularının difüzyon kapasitelerine göre sınıflaması

Şekil 8. Sarkoidoz olgularının hastalık evresine göre dağılımı

Şekil 9. Sarkoidoz hastalarının nüks oranları

Şekil 10. Nüks olan sarkoidoz hastalarının sayılara ve oranlara göre dağılımı

Şekil 11. Sarkoidoz olgularında karbonmonoksit difüzyon kapasitesi'ninnüks ile ilişkisi

Şekil 12. Sarkoidoz olgularının hastalık evresi ile nüks ilişkisine göre dağılımı

Şekil 13. Tedavi alan ve tedavi almayan hastalardaki nüks oranları

Şekil 14. Sarkoidoz olgularının 24 saatlik idrar kalsiyum değerinin nüks ile ilişkisine göre dağılımı

ÖZET

Giriş: Sarkoidoz; etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, otoimmün kökenli, birçok organ ve sistemi tutabilen bir hastalıktır. Spontan remisyonun sık görülmesinden dolayı bütün olgularda tedavi gerekmemesi, tedavi endikasyonlarını tartışmalı hale getirmektedir. Hastaların %60-70'inde spontan remisyon görülür. Kronik ve progresif seyir hastaların %10-30'unda gözlenir. Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğu iyileşmekte ya da stabil kalmaktadır. Doz azaltıldığında ya da tedavi kesildiğinde hastaların %16-74'ünde relaps görülmektedir. Çalışmamızda sarkoidoz tanısı alıp en az 5 yıl takibi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Takibi olan hastaların nüks oranları ve nüks durumuna etki eden faktörlerin araştırılması planlandı.

Materyal ve Metod: 2000-2014 yılları arasında hastanemize başvuran ve sarkoidoz tanısı alan hastaları inceledik. Demografik bilgiler, klinik özellikler, laboratuvar sonuçları, akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri, tedavi bilgileri, nüks oranları ve nükse etki eden faktörler araştırıldı.

Bulgular: Sarkoidoz tanı girişi olan 3074 hasta incelendi. Kesin tanısı veya 5 yıllık takibi olmayan, tetkikleri sonucu sarkoidoz dışında tanı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve 967 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %76,9'u kadındı. Yaş ortalaması 46,5 ± 11,7 saptandı. Hastalar %60,7(n:478) öksürük, %57,4(n:449) dispne, %32,8(n:257) göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1%: 87,4±20,1, FVC%: 89,6±19,0,FEV1/FVC: 79,8±8,1 olarak saptanmıştır.Karbonmonoksit difüzyon testlerinde %4,7'si (18) ağır, %14,4'ü (55) orta, %40,8'i (156) hafif, %40,1'i (153) normal olarak saptanmıştır.Çalışma grubumuzun %0,7'si (n:7) evre 0,%42,5'i (n:401) evre 1, %55,0'i (n:519) evre 2,%1,3'ü (n:12) evre 3, %0,4'ü (n:4) evre 4 hastalardan oluşmuştur.Tanı alan hastaların %24,8'i(n:240) tedavi almış,%74,9'u (n:717) tedavi almamıştır. Tedavi alanların %96,6'sının (n:229) oral kortikosteroid kullandığı saptanmıştır. Hastaların %16,6'sında (n:161) nüks görülmüş, %83,4'ünde (n:806)nüks görülmemiştir. Tedavi alan hastaların %33,3'ünde (n:80) nüks görülürken, tedavi almayan hastaların %10,3'ünde (n:74) nüks görülmüştür. Evre 2-3-4 olan hastaların nüks olma olasılıklarının evre 0-1 olanların nüks olma olasılığına göre 2,7 kat fazla olduğu saptanmıştır (p:0,041). DLCO değeri 80 ve altında olanların nüks olma olasılıklarının 80'in üstünde olanların nüks olma olasılığına göre 2,8 kat fazla olduğu saptanmıştır (p:0,017). Yirmi dört saatlik idrarda

bakılan kalsiyum değeri 300 mg/dl ve üzerinde olanların nüks olma olasılıklarının 300mg/dl'den düşük olanların nüks olma olasılığına göre 2,04 kat fazla olduğu saptanmıştır (p:0,046)

Sonuçlar: Hastalığın ileri evrede olması ve karbonmonoksit difüzyon testinin düşük olması yayınlarla uyumlu olarak nüks ile ilişkili saptandı. Çalışmamızda hiperkalsiüri'nin de nüks ile anlamlı ilişkisi saptandı.

ANAHTAR KELİMELER: Pulmoner sarkoidoz, Nüks, Risk faktörleri.

ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a diseasewith an autoimmune origin, capable of involving many systems. Treatment is not required in most cases due to frequent spontaneous remission which makes treatment indications controversial. Spontaneous remission occurs in 60-70% of patients while chronic and progressive course is observed in 10-30% of patients. The vast majority of patients recover or remain stable with corticosteroid therapy. Reported relapse is observed in the range of 16-74% of patients when corticosteroid is reduced or treatment is stopped. We aimed to investigate the relapse rates and factors affecting the relapse in patients diagnosed with sarcoidosis who are followed in a timeline of at least 5 years.

Material and Method: We examined patients who applied to our hospital between 2000-2014 and diagnosed with sarcoidosis. Demografic informations, clinical features, laboratory results, chest radiographs, pulmonary function tests, treatment information, relapse rates and factors affecting relapse were investigated.

Results: 3074 patients preliminary diagnosed with sarcoidosis were examined. After excluding patients who had nodefinitive diagnosis or 5-year follow-up and were diagnosed rather than sarcoidosis, 967 patients were included in ourstudy. 76,9% of our cases were female. The average age was 46,5 ± 11,7. Patients presented with 60,7% cough, 57,4% dyspnea and 32,8% chestpain. FEV1 was 87,4 ± 20,1%, FVC was 89,6 ± 19,0%, FEV1/FVC was 79,8 ± 8,1.

In DLCO test 4,7%of patients had low,14,4% had moderate, 40,8% had mildand 40,1% had normal lung diffusing capacity measurment.

In our study group, 0,7% (n:7) of patients were at stage 0, 42,5% (n:401) were at stage 1, 55,0% (n:519) were at stage 2, 1,3% (n:12) were at stage 3 and 0,4% (n:4) were at stage 4.

In patients diagnosed with sarcoidosis, 24,8% (n:240) of them received treatment and 74,9% (n:717) of them did not receive treatment. It was determined that 96,6% (n:229) of the treated patients used oral corticosteroids. Recurrence was observed in 16,6% (n:161) of patients and non-recurrence was observed in 83,4% (n:806) of

patients. While recurrence was observed in 33,3% (n: 80) of the patients receiving treatment, recurrence was observed in 10,3% (n: 74) of the untreated patients.

Patients with stage 2-3-4 found to be 2,7 times more likely to have a relapse than those with stage 0-1(p:0,041). Those with a DLCO value of %80 and below were found to be 2,8 times morelikely to have a relapse than those who were above %80(p:0,017). Those with an urine calcium level of 300 mg/dl/day and above were found 2,04 times more likely to have relapse than those with an urine calcium level below 300 mg/dl/day (p:0,046).

Conclussion: Advance stage and low CO difussion capacity were associated with relapse in accordance with the publications. Hypercalciuria was found significant in patients that disease relapsed.

Keywords: Pulmonary sarcoidosis, Relapse, Risk factors.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz; etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, otoimmün kökenli, birçok organ ve sistemi tutabilen ve histopatolojik olarak nonkazeifiye granülomatöz inflamasyonla seyreden bir hastalıktır.

Primer olarak lenfatik sistem ve akciğerleri etkiler. Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltratlar, cilt bulguları ve göz bulguları ile ortaya çıkar (1,2). Tanı, klinik ve radyografik bulguların, histopatolojik olarak 'nonkazeifiye epiteloid hücre granülomu' desteklemesi ve granülamatoz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur (3). Sarkoidozda tedavinin şekli ve süresi konusunda fikir birliği olmayıp tedavi endikasyonları tartışmalıdır. Bunun en önemli nedenlerinden biri spontan remisyonun sık görülmesinden dolayı bütün olgularda tedavi gerekmemesidir (4). Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerler olduğu gibi en sık tedavi endikasyonu da akciğer tutulumuna bağlıdır. Steroid tedavisi boyunca serum ACE düzeyinin azalması tedavinin takibinde kullanılmasını sağlar. Değerin yükselmesi relapsın habercisidir (5). Hastaların %60-70'inde spontan remisyon görülür. Kronik ve progresif seyir hastaların %10-30'unda gözlenir (5). Kortikosteroidler hastalığın doğal seyrini değiştirebilmektedir. Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğu iyileşmekte ya da stabil kalmaktadır. Doz azaltıldığında ya da tedavi kesildiğinde hastaların %16-74'ünde relaps görülmektedir. Ciddi ekstrapulmoner organ tutulumları hastaların %4-7'sinde hastalığın ilk dönemlerinde görülürken, hastalık ilerledikçe bu oranların da arttığı görülmektedir (6).

Çalışmamızda Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2000-31.12.2014 tarihleri arasında patolojik ve/veya klinik-radyolojik sarkoidoz (ICD-10 kodu D86) tanısı ile en az 5 yıl takibi olan hastalarının demografik bilgileri, tanı yöntemi, solunum fonksiyon testleri, karbon monoksit difüzyon testleri, biyokimya tetkikleri, radyolojik ve patolojik bulguları, tedavi bilgileri retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

Birincil sonlanım noktası: Sarkoidoz tanısı alan hastalarda nüks oranlarının tespitidir. İkincil sonlanım noktası: Sarkoidoz tanısı alan hastalarda nüksü etkileyen faktörlerin irdelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflama

Sarkoidoz; etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, otoimmün kökenli, birçok organ ve sistemi tutabilen ve histopatolojik olarak nonkazeifiye granülomatöz inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Primer olarak lenfatik sistem ve akciğerleri etkiler. Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltratlar, cilt bulguları ve göz bulguları ile ortaya çıkar. Bunun yanında karaciğer, dalak, böbrek, kalp, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, ekzokrin bezler ve periferik lenf bezleri de tutulabilir. Sistemik bir hastalık olan sarkoidoz hem tanıda hem de tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (1,2).

Tanı, klinik ve radyografik bulguların, histopatolojik olarak 'nonkazeifiye epiteloid hücre granülomu' desteklemesi ve granülamatoz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur (3). Çoğunlukla görülen immünolojik bozukluk; kütanöz gecikmiş tip hipersensitif immun yanıtının baskılanması ve hastalık bölgesinde T helper (CD4)/T supresör (CD8) oranının artmasıdır. Serum immün kompleks düzeyleri ile birlikte diğer B hücre fonksiyonlarında artış saptanır (7).

Prognoz ve seyir, hastalığın başlangıç şekli ile ilgilidir. Asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati veya eritema nodozum ile ortaya çıkan akut başlangıçlı hastalık genellikle spontan düzelme gösterirken; multiple ekstrapulmoner lezyonlarla sinsi seyreden tipinde progresif fibrozise gidiş görülebilir (8).

2.2. Tarihçe

Sarkoidoz, sarkoid teriminden türetilmiştir. Hastalıkla ilgili ilk bilgiler 1800'lü yılların sonlarına aittir.1882'de el ve ayaklardaki cilt lezyonları ile tarifleyen Jonathon Hutchinson, hastalığa hastanın ismi olan Mortimer hastalığı "Mortimer's malady" adını vererek hastalığı tanımlayan ilk kişidir (9).

1889'da Ernest Besnier cilt sarkoidozunun en belirgin özelliklerden olan "LupusPernio" yu; 1899'da Casar Boeck deri nodülleri ve periferik lenfadenopatisi olan bir hastada "kazeifikasyon içermeyen granülomları" tanımlayan ilk kişidir. 1909 yılında Christian Frederik Heerfordt tarafından 3 hastada üveit, ateş, parotis bezlerinde büyüme ile üveoparotid ateşi tanımlamıştır.

1914 yılında Schaumann sarkoidozu sistemik bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1941'de Ansgar Kweim lenf bezi ekstresi ve L. Siltzbach dalak ekstresi kullanarak, sarkoid lenf dokusunun cilt içine inokulasyonu ile 13 sarkoidozlu hastanın 12'sinde makuler döküntü elde ederek kendi adıyla anılan Kweim-Siltzbach testini tanımlamıştır (10).

Sven Löfgren'in kendi adını verdiği Löfgren sendromu, 1940 lı yıllarda yaptığı çalışmalarla "eritemanodosum ve bilateral hiler lenfadenopati" birlikteliği bulunan 113 hastadan oluşan olgu serisinin yayınlanması ile iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir.

1951 yılında kortikosteroidler ilk defa sarkoidoz tedavisinde kullanılmıştır. 1975 yılında ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) biyokimyasal belirteç olarak tanımlanmıştır.

Fiberoptik bronkoskopinin (FOB) 1970'lerin ortalarından itibaren sarkoidoz hastalarında uygulanmaya başlanması, düşük morbidite ve yüksek duyarlılıkla tanının doğrulanmasını sağlamıştır. Bronkoalveolar lavajın da tanıda kullanımaya başlaması sarkoidoz ve diğer enflamatuar hastalıkların patolojisi hakkında büyük ilerlemeler sağlamıştır.

1963'de kurulan "International Comitee" nin yerini ;1987'de Milano'da "The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders" (WASOG) isminde kurulan bir komisyon almıştır (10,11).

Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu 1954'te Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir (5).

2.3. Epidemiyoloji

Sarkoidoz farklı coğrafyalarda farklı sıklıklarda görülen bir hastalıktır. Dünyada 1950 yılından beri yapılmış çalışmalarda ırk, cinsiyet, yaş ve ailesel geçiş ile ilgili bilgiler elde edilmiştir.

Yıllık insidansının 100.000'de 0.1-81, prevalansının ise 100.000'de 0.1-640 olduğu bildirilmiştir. Ülkemiz için insidans, Müsellim ve arkadaşlarının yaptıkları 2009 yılındaki epidemiyolojik çalışmada 100.000'de 4 olarak belirtilmiştir (12). İnsidansının yüksek olduğu topluluklar; İsveç ve Danimarka gibi kuzey Avrupa Ülkeleri ile Afrika kökenli Amerika'lılardır (13). Amerika'da 1967-1987 yılları arasında insidans 100.000'de 4.8 saptanmıştır (14).

Sarkoidoz 40 yaş altında özellikle de 20-29 yaş arasında sık görülür. İskandinav ülkeleri ve Japonya'da 50 yaş üzeri kadınlarda ikinci pik bildirilmiştir (15,16). Ülkemizde kadın hasta sayısı erkeklerden 2 kat fazla bulunmuştur. "A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis" ACCESS çalışmasında K/E oranı 1,7 olup İngiltere merkezli bir çalışmada bu oran 1,1 olarak bildirilmiştir (17,18,19).

ACCESS çalışmasında; akciğer %95, lenf nodu %15,2, göz %11,8 ve deri (eritema nodosum dışı tutulum) %15,9 oranında tutulmuştur. Ülkemiz verilerine göre sarkoidozlu olgularda akciğer dışı tutulum %40,6 oranında saptanmıştır. En sık tutulumlar eritema nodosum, periferik lenfadenopati ve artrittir (18, 20).

Mortalite %1-5 civarında ve en sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Japonya'da ise en sık mortalite nedeni miyokardiyal tutulumdur (21).

2.4. Etyoloji

Sarkoidoz hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olanlarda, spesifik çevresel ajanlara maruziyet sonrası oluşan anormal immün yanıt hipotezi üzerinde durulmaktadır.

Yeni tanı almış 700'den fazla sarkoidoz hastasını içeren ACCESS çalışması, sarkoidoz için tek bir etyolojik ajan ortaya koyamamıştır. Bu çalışmada sarkoidoz ile sigara içimi arasında önceki çalışmaları destekleyen zıt ilişki tespit edilmiştir.

Kuş tüyü, kedi köpek tüyü ve ev tozu gibi alerjenlere Th2 aracılıklı allerjik reaksiyonu olanlarda; sarkoidoz riskinde azalma saptanmıştır (19).

ACCESS çalışmasının ana sonuçlarından sonra yapılan ek analizlerde bazı mesleksel maruziyetlerin sarkoidoz için riski artırdığı (yapı malzemeleri, ev mobilyaları, hırdavat, endüstriyel organik tozlar, bahçe gereçleri) ve bazılarının ise riski azalttığı (metal tozu ve duman maruziyeti, rehabilitasyon servisi, çocuk bakım) saptanmıştır (22).

11 Eylül 2001 Dünya Ticaret Merkezi'ne yapılan saldırıdan sonra toza maruz kalan New York itfaiyecilerinde ve kurtarma ekibinde sarkoidoz insidansında artış görülmüştür (23).

Bazı çalışmalarda; MikobakteriumTüberkülozis inkatalaz-peroksidaz DNA'sına karşı Th1 yanıtında belirgin artış saptanmıştır. Bu durum patogenezde bir antijenin rol oynadığını desteklemektedir (24).

2.4.1. Genetik Faktörler

Sarkoidoz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar, hastalığın kalıtsal geçişini ortaya koymuştur. Ailesel sarkoidoz ilk kez 1923 yılında Almanya'da iki kız kardeşte bildirilmiştir (25).

Sarkoidozun etyolojisine yönelik yapılan ACCESS çalışmasında çevresel ve mesleki maruziyetin yanında genetik yatkınlığın da önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Çalışmada hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (26).

Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre de değişmektedir. ABD'de yapılan bir araştırmada sarkoidozun siyah ırkta daha sık görülmekte olup çoğu zaman da daha ciddi ve kronik seyretmekte olduğu gösterilmiştir (27).

Türkiye'de 293 sarkoidozlu vakanın epidemiyolojik özelliklerini araştıran çalışmada sadece 3 vakanın birinci derece yakınlarında ailesel sarkoidoz saptanmıştır (12). Schürmann ve arkadaşları 138 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastalık ile ilişkili gen bölgesini aydınlatmaya çalışmışlardır. Çalışma sonucunda 6. kromozomun kısa kolunda bulunan majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II bölgesinin hastalık ile olan ilişkisi ortaya koyulmuştur. Daha sonra yapılan çalışma serileri de insan lökosit antijeni (HLA) olarak da bilinen MHC sınıf II allelleriyle sarkoidoz ilişkisini daha net ortaya koymuştur. Bu çalışmalar neticesinde bazı allellerin (HLA DR 11, 12, 14, 15, 17) hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğu) bazılarının (HLA DR1, DR4 ve muhtemelen DQ*0202) ise koruyucu olabileceği düşünülmüştür (28,29,30).

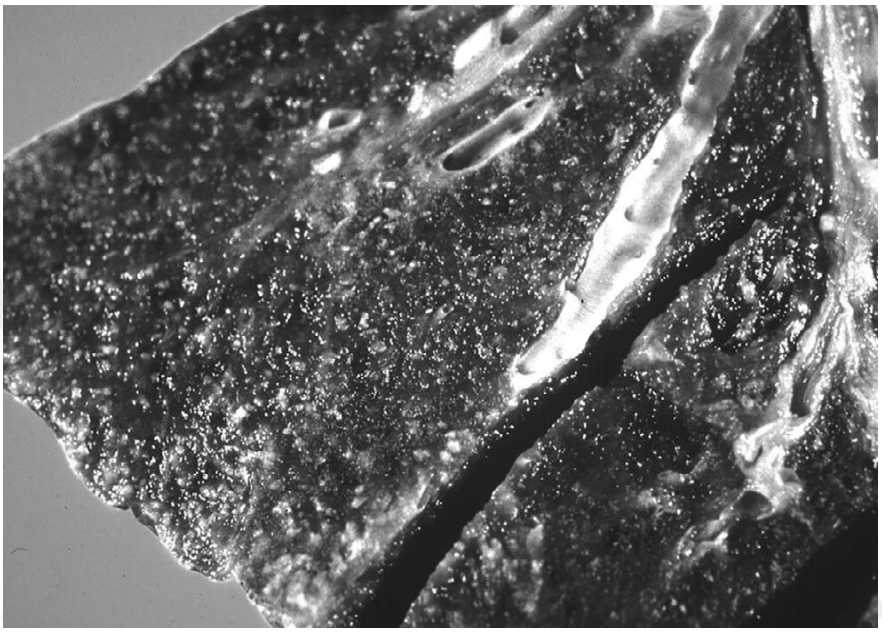
2.5. İmmünoloji ve Patogenez

Sarkoidoz gelişimi granülomların oluşması ve devam eden süreçte granülomların kümelenmesi ile meydana gelmektedir. Granülom oluşumu 3 aşamada gerçekleşir; İmmün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması, T hücrelerinin antijen sunan hücreler tarafından aktive edilmesi ve yoğun sitokin salınımları sonucu olan değişiklikler. Granülom oluşumuna sebep olan etken tam olarak bilinmese de, granülomların patojenik ajanı, inflamasyonu ve doku hasarını sınırlayan oluşumlar olduğu bilinmektedir (31).

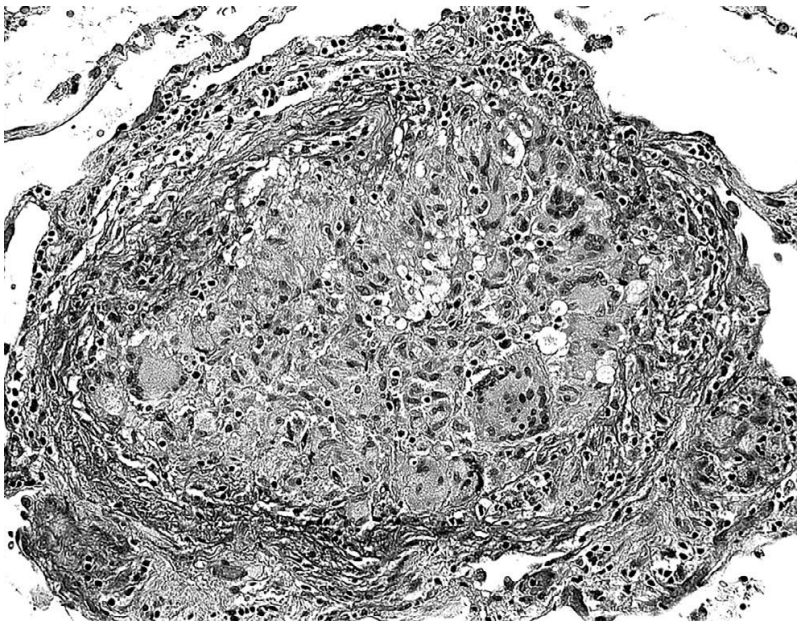
Etyolojisi bilinmeyen bi uyarı alveola rmakrofajları (AM) uyarır. Aktive olan alveolar makrofajlardan IL-1 salınıp, CD4+ lenfositleri aktive eder. Aktive lenfositlerden IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL- 10 ve IFN-γ salınır. IL-2'nin AM'leri aktive etmesiyle makrofajlardan IL-6, IL-8, granulosit-makrofaj koloni stimulan faktor (GM-CSF), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), insulin benzeri growthfaktor (IGF), tumor nekroz faktor- α (TNF-α), transforming growth faktor β (TGF-β) ve alveolar makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (AMDGF) gibi sitokinler serbestleşir. Bütün mediatörlerin etkisiyle lezyon alanında toplanan CD4+ lenfositler ve alveolar makrofajlar; AM'lerin farklılaşması ile oluşan epiteloid histiositler; birkaç epiteloid histiositin birleşmesiyle oluşan Langerhans tipi dev

hücreler ve çevrede de az sayıda CD8+ lenfositlerin interstisyuma toplanmasıyla birlikte granulomlar oluşur (8,26,32).

Sarkoidozun makroskopik görüntüsü; akciğer paankiminde 1-2 mm boyutundaki milier nodüller Şekil 1'de gösterilmiştir. Sarkoidozun mikroskobik görüntüsü; tipik nektrotik olmayan epiteloid granülom formu Şekil 2'de gösterilmiştir (33).

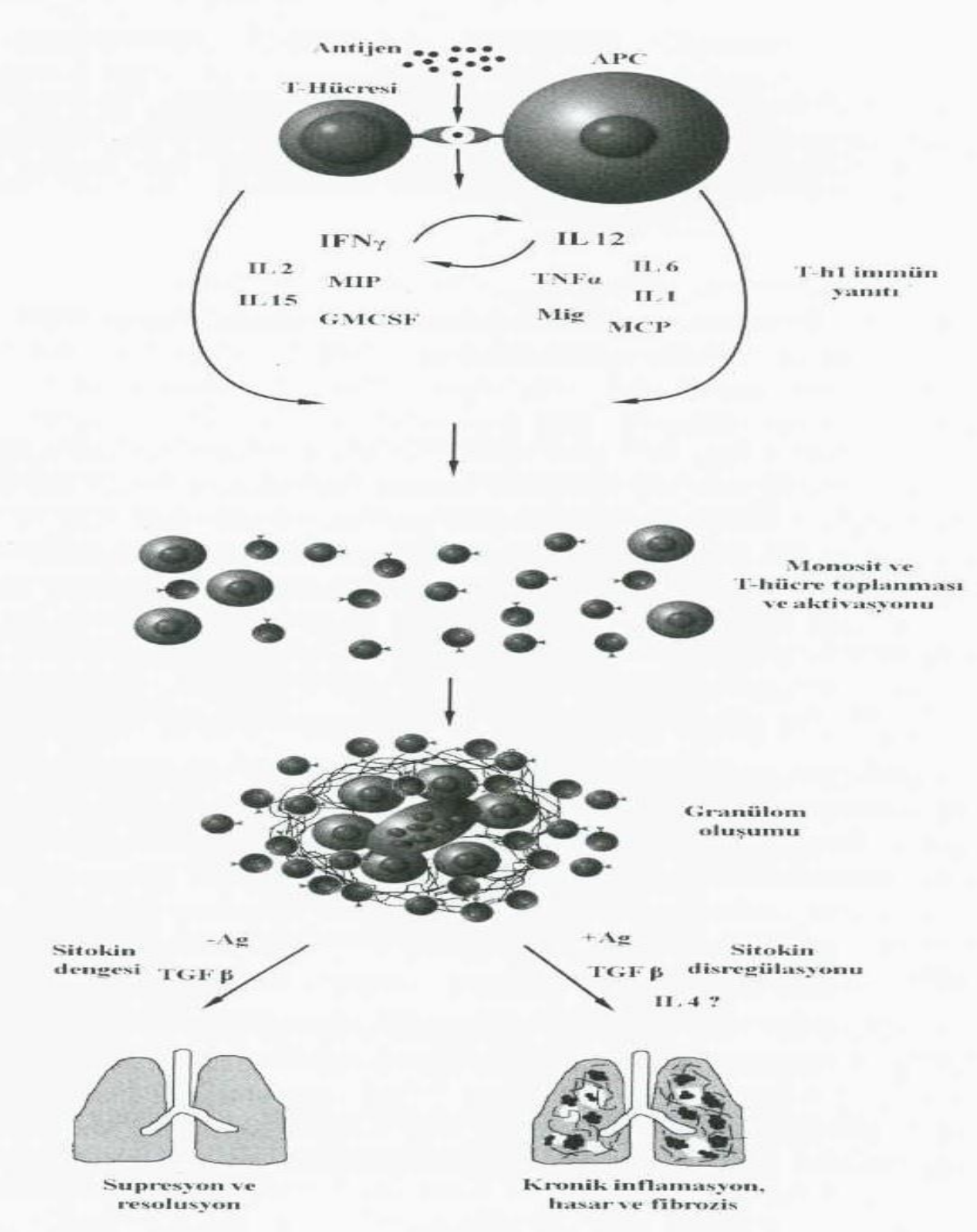


Şekil 1. Sarkoidozda makroskopik akciğer görüntüsü



Şekil 2. Sarkoidozda patolojik görüntü

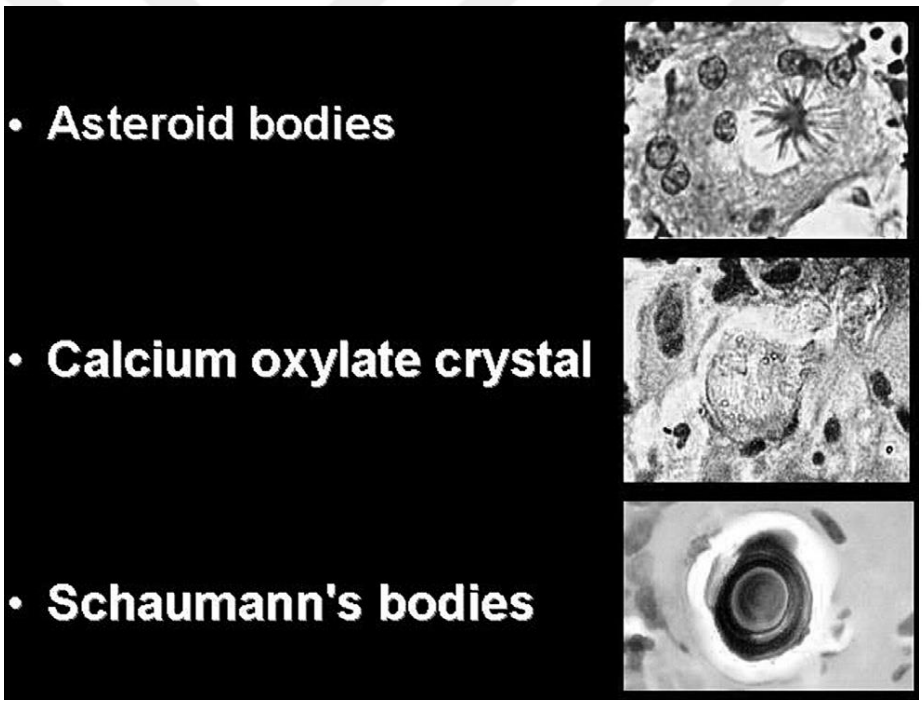
Sarkoidoz patogenezindeki hipotetik modelin şematize edilmiş hali Şekil 3'te gösterilmiştir (34).



Şekil 3. Sarkoidoz patogenezinin hipotetik modeli.

Oluşan granülomlardan kalsitriol ve ACE gibi kimyasal bileşikler sekrete edilir. Granülomların santralinde bulunan dev hücreler ve epiteloid hücreler iki tipte inklüzyon cisimciği içerirler. İlki olan kalsiyum ve demir içeren, çoğu zaman inflamatuar odağın etrafında konsantrik olarak yerleşimli ve bazofilik inklüzyonlu Schaumann cisimleri 100 mikrometre çapa ulaşır. İkincisi olan asteroid cisimler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup çoğu zaman dev hücreler içinde bulunur ve başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur (32).

Mikroskopik olarak görülen sarkoidal dev hücredeki tipik lezyonlar; asteroid cisimler, kalsiyum oksalat kristalleri, schaumann cisimcikleri Şekil 4'te gösterilmiştir (33).



Şekil 4. Sarkoidozda patolojik görüntü: Asteroid cisimcikler, Kalsiyum okzalat kristalleri, Schaumann cisimcikleri

Oluşan granulom kendiliğinden rezolusyona uğrayabilir ya da sitokinlerin etkisiyle fibrozis oluşabilir. Antijenik uyarının kalkmasıyla sitokin dengesinin sağlanması sonucu granulomda regresyon başlar. Sarkoid granulomda nekrotik epiteloid histiositlerin oluşturduğu apopitotik cisimciklerin bulunması, granulom rezorbsiyonundan sorumlu esas mekanizmanın apopitoz olduğunu düşündürmektedir (8,32).

2.6. Klinik bulgular

Sarkoidoz multisistemik tutulumlar yapan bir hastalıktır. Klinik; hastalık süresine, organ tutulumunun yeri ve yaygınlığına, hastalığın görüldüğü etnik gruba ve granülomatöz hadisenin aktivitesine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (34).

Sarkoidoz hastalığı semptomsuz bir dönemde herhangi bir nedenle çekilen akciğer grafisi ile tanı alabileceği gibi ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik yakınmalar veya tutulan organa ait bulgular ile de tanı alabilir (17,21) Sarkoidozda tutulan organ ve tutulum oranları Tablo 1'de verilmiştir (34).

Tablo 1. Sarkoidozda tutulan organ ve tutulum oranları

Tutulan organ	Hasta yüzdesi
Mediastinallenfadenopati	95-98
Akciğer	>90
Karaciğer	50-80
Dalak	40-80
Göz	20-80
Ekstratorasik lenadenopati	20-30
Cilt	25-30
Santral sinir sistemi	10-15
Nöropati	25-70
Kas	10-75
Kalp (semptomatik)	5-15
Kemik (semptomatik)	1-10
Böbrek	2-5

2.6.1. Akciğer sarkoidozu

Sarkoidozda en çok tutulan organ akciğerdir ve tutulum oranı %90-95 civarındadır. Bu tutulum; bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner parankimal nodüller veya interstisyel fibrozis şeklinde olabilir. Akciğer tutulumu olan olgularda kuru

öksürük (%30), dispne (%28), göğüs ağrısı (%25) gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Endobronşial granülomlar sonucu küçük ve büyük hava yolları obstrüksiyonu gelişebilir (35).

Genelde göğüs muayenesi normaldir. Hastaların %20 sinden daha azında ral saptanır. Bazı hastalarda bronşial daralma veya distorsiyona bağlı ronküsler duyulabilir. Yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, S2/P2 şiddetlenmesi, sağ ventrikül S3'ü duyulması, juguler dolgunluk ve alt ekstremitede ödem bulguları sık görülür (36,37,38).

Sarkoidozun tanı ve evrelemesinde akciğer grafisi en sık kullanılan yöntemdir. Scandding akciğer grafisinin evreleme amacı ile kullanımını ilk öneren kişidir (39). Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi, görülme sıklığı ve spontan remisyon oranları örnek akciğer grafileriyle birlikte Tablo 2'de özetlenmiştir (8,40,41).

Tablo 2. Sarkoidozun akciğer grafisine göre evrelendirilmesi, görülme sıklığı, spontan remisyon oranları ve örnek akciğer grafileri

evre	açıklama	Akciğre grafisi
0	- Normal akciğer grafisi - Sıklık:%5-10 - Genellikle ekstrapulmoner tutulum ile birlikte	
1	-Bilateral hiler lenfadenopati -İnterstisyel infiltrat yok -Sıklık :%40 -Spontan remisyon:(%55-90)	
2	-Bilateral hiler lenfadenopati -İnterstisyel infiltrasyon -Sıklık:%30-50 -Spontan remisyon:%40-70	
3	-Hiler lenfadenopati yok -İnterstisyel infiltrasyon -Sıklık:%15 -Spontan remisyon:%10-20	
4	-Yaygın fibrokistik değişiklikler -Skar görünümü -Sıklık:%5 -Spontan remisyon yok	

Bilgisayarlı tomografi (BT) lezyonları daha detaylı gösterir. Röntgende görülmeyen subkarinal, paratrakeal ve paraaortik lenfadenopatiler saptanabilir. Tomografide en sık görülen bulgu perilenfatik yayılım gösteren 1-5 mm'lik sınırları düzensiz nodüllerdir. Nodüller daha çok üst ve orta zonlarda görülür ve simetriktirler.

Tomografide atipik lezyonlar da görülebilir. Alt zon yerleşimli ve asimetrik dağılımı olan olgular da olabilir. Granülomların birleşmesiyle hava bronkogramı içeren nodül veya kitle benzeri lezyonlar gelişebilir. Çok sayıda nodülün birleşmesi ile galaksi görünümü veren bu tür lezyonlara 'sarkoid galaksisi' adı verilmektedir (42).

Hastalığın kliniği; akut, subakut, kronik olmak üzere sınıflandırılır:

-Akut form: %10-15 oranında görülür. Olguların yaklaşık %30'unda eritemanodosum mevcuttur. Bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum ve poliartriküler artralji / artrit birlikteliği Löfgren sendromu olarak isimlendirilen akut bir klinik tablodur (43).

Prognoz iyidir. Birkaç hafta veya ayda spontan düzelir. Heertfordt sendromu ise anteriorüveit, parotis bezi tutulumu, fasiyal paralizi ve ateş tablosudur.

-Subakut form: 2 yıldan daha kısa süren semptomlardan oluşur.

-Kronik form: 2 yıldan daha uzun süren semptomlardan oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygındır.

Remisyonların tamamına yakını [%85-90] 2 yıl içinde olduğu için referans süre 2 yıl olarak alınmıştır (36).

2.6.2. Lenf Nodları Tutulumu

Sarkoidozda %75-90 oranında intratorasik lenfadenopati vardır. En sık hiler lenf nodlarında ve bilateral tutulum gözlenir. Servikal, aksiller, epitroklear ve inguinal gibi periferik lenfadenopati %5-30 hastada vardır. Lenfadonapatiler ağrısız ve hareketlidir, ülsere olmazlar (10).

Granülomatöz inflamasyon gösteren ekstratorasik lenf nodu biyopsisi başka organ tutulumu yoksa tanı için yeterli değildir. Ekstratorasik lenf nodlarının veya karaciğerin bu tür izole granülomatöz inflamasyonuna önemi bilinmeyen granülomatöz lezyonlar "GLUS - Granülomatous Lesions of Unknown Significance" olarak adlandırılır (44).

2.6.3. Deri Tutulumu

Hastaların yaklaşık %30'unda deri tutulumu saptanmaktadır. Deri tutulumu; biyopside granülomların saptandığı özgül lezyonlar veya granülomatöz lezyonların bulunmadığı özgül olmayan lezyonlar şeklinde olabilir. En sık görülen deri tutulumu eritema nodozum (EN)'dur. EN genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen kırmızı ağrılı kabarıklıklardır. Komşu eklemlerde şişlik eşlik edebilir. Bunun dışında lupuspernio, makülopapüler döküntüler, plaklar, deri altı nodülleri eski skarların belirginleşmesi, hipo veya hiperpigmente alanlar ve alopesi görülebilir. Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmezken diğer deri lezyonlarından alınan örneklerde sarkoidozla uyumlu granülomların görülmesi tanıya çok yardımcıdır (17,45).

Sarkoidoz için oldukça tipik olan "lupus perniyo" özellikle yüz bölgesinde görülen kronik, deriden kabarık, sert ve morumsu deri lezyonları şeklindedir. Lupusperniyo ile kronik üst solunum yolu tutulumu, pulmoner fibrozis ve falankslardaki kemik lezyonları arasında birliktelik söz konusudur. Annüler ve plak şeklindeki deri lezyonları daha çok kronik sarkoidozda görülür. Bu lezyonlar baş ve boyun yerleşimli olduklarında, kötü prognoza işaret edebilir (35).

2.6.4. Göz Tutulumu

Sarkoidoz hastalarının ortalama %40-50'sinde gözde enflamasyon olur ve oküler sarkoidoz olarak adlandırılır. Sarkoidozun sık ve erken oküler belirtisi üveit [en sık anterior] (%70) ve konjonktival nodüllerdir (%40) (46). Sarkoidoz bütün oküler yapıları tutabilir, görme kaybına neden olabilir. Kronik üveit glokom, katarakt, konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit ve keratokonjonktivitis sikka görülebilir (45).

Sarkoidoz tanısı alan her hastadan rutin göz konsültasyonu istenmeli ve yılda bir kez göz muayenesi tekrarlanmalıdır.

2.6.5. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistemin her yerinde tutulum olabilir. Karaciğer biyopsilerinde %50 civarında granülom saptanmasına rağmen %20'den azında hepatomegali olur (47).
Karaciğer tutulumu çoğunlukla asemptomatiktir. Spesifik bir bulgu ve belirtisi yoktur. Sarkoidozlu olguların %10'unda, karaciğer tutulumu olan hastaların ise %35'inde karaciğer fonksiyon testleri yüksek çıkabilir. Karaciğer enzim yüksekliği spontan olarak veya steroid tedavisi sonrası normale döner. Alkalenfosfataz (ALP) karaciğer tutulumunu göstermede gama glutamiltransferaza (GGT) üstündür. Şiddetli kolestaz, diffüz intrahepatik biliyer striktür, hepatik ven trombozu portal hipertansiyon gelişebilir ve bu bulguları olan hastalara steroid tedavisi uygulanmalıdır (48,49,50).

Sarkoidozda dalak tutulumu fizik muayeneye göre %5-14, radyolojiye göre %33-53, doku biyopsisine göre %24-59 oranlarındadır (51,52). Dalak tutulumuna her zaman akciğer tutulumu, genellikle de karaciğer tutulumu eşlik eder. Dalak tutulumu olan hastalar genelde asemptomatiktir. Hipersplenizme bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni gözlenebilir. (53).

2.6.6. Kalp Tutulumu

Bernstein ve arkadaşları tarafından 1929 yılında bir otopsi olgusu olarak kardiyak sarkoidoz ilk kez tanımlanmıştır (54). Gentzen 1937 yılında kardiyak sarkoidozdan yaşamını yitiren iki hastada dev hücreli granülom olduğunu yayınlamıştır (55).

Klinikte %5-15 civarında görülür. Başlangıç bulguları iletim sisteminin invazyonuna bağlı olarak; aritmiler, kalp blokları ve ani ölüm olarak karşımıza çıkabilmektedir. Miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomyopatiye neden olabilmekte, konjestif kalp yetmezliği, lokal akinezi veya anevrizmalar gözlenebilmektedir (36,56).

Endomiyokardiyal biyopsi kesin tanı yöntemidir. İnvaziv olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), holter monitörizasyonu, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi ve galyum sintigrafisi tanıya yardımcı tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-

fluoro-2-deoxyglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) tanıda kullanmak için üzerinde en çok çalışılan yöntemlerdir (57).

2.6.7. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Kemik tutulumu ortalama %10 civarındadır. Sıklıkla asemptomatiktir. Kemik lezyonları çoğu zaman cilt lezyonları ve çoklu organ tutulumlarıyla birliktelik gösterir. Kemik lezyonlarının olması dirençli ve kronik hastalığı düşündürür. El ve ayak kemikleri en sık tutulur. El ve ayağın falankslarında, periost ve kortikal kemiği etkileyen bilateral tutulum tipiktir. Özellikle lupus perniyolu hastalarda nazal kemikler ve kalkaneus tutulumu görülebilir. Osteoporoz ve osteopeni sarkoidoz hastalarında görülebilmektedir (58).

Visser ve arkadaşlarının tanımladığı sarkoidartrit kriterleri;
1.Eritema nodozum
2.Semptomların 2 aydan kısa süreli olması
3.Hastanın 40 yaşından küçük olması
4.Simetrik ayak bileğinde artrit
Üç kriter varlığında sarkoidartrit tanısı koyulabilir.
Duyarlılığı %99, özgüllüğü %93 olarak bulunmuştur (59).

2.6.8. Sinir Sistemi

Nörolojik bulgular %5-10 hastada görülür. En sık görülen bulgu yedinci kranial sinir paralizisi (Bell's) ile birlikte olan nöropatidir. Paralizi sıklıkla spontan veya kortikosteroid tedavisi ile geriler. Takip eden yıllarda nüks edebilir. Optik nöritli vakalar, ani görme kaybıyla gelebilir. Spinalkord tutulumu olursa hastada paraparezi ve hemiparezi görülebilir. Nörosarkoidozda %15 oranında periferik sinir tutulumu gözlenebilir. Periferik sinir tutulumu tipik olarak mononöritis multipleks veya duyusal baskın defisit olarak bulgu verebilir (36,60).

2.6.9. Üst Solunum Yolu Tutulumu

%5-10 sıklıkta görülür. Hastalar sinüzit ve tekrarlayan epistaksisler nedeni ile hastaneye gelebilir. Kronik hastalık olursa “semer burun” deformitesi gelişebilir. Laringeal sarkoidozda nefes darlığı, stridor ve solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı akut solunum yetmezliği olabilir (36).

2.6.10. Hematolojik Tutulum

Hastalarda lenfopeni, anemi, trombositopeni görülebilir. Dalak tutulumu yoksa lenfopeni varlığı kemik iliği tutulumunu gösterir. Anemi varlığı da kemik iliği tutulumu ile koreledir (61).

2.6.11. Renal Tutulum

Sarkoidozda sık görülen endokrinolojik patoloji bozulmuş kalsiyum metabolizmasıdır. Sarkoid granülomdaki aktive olmuş makrofajlardan salınan 1-25 dihidroksivitamin D üretimindeki artış hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye sebep olur. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri de tedavi edilmez ise nefrokalsinozise, böbrek taşlarına ve böbrek yetmezliğine neden olur (41).
Sarkoidoz tanısı alan her hastalarda kan kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılmalıdır.

2.7. Tanı yöntemleri

Sarkoidoz; klinik ve radyolojik bulguların hastalıkla uyumlu olması, histopatolojik olarak granülomların (çoğu zaman nekroz içermeyen) gösterilmesi ve bu tabloya neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı konulan bir hastalıktır (21).
Sarkoidoz düşünülen tüm hastalara ATS ve ERS nin önerdiği aşağıdaki tetkiklerin yapılması gerekir (17).

1.Anamnez
2.Fizik muayene
3.Postero-anterior akciğer grafisi
4.Solunum fonksiyon testi (Spirometri, DLCO)
5.Periferik kan sayımı (Lökosit, eritrosit, trombosit)
6.Serum biyokimyası (Kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri [AST, ALT, ALP], bun, kreatinin)
7.Tam idrar tahlili
8.EKG
9.Göz muayenesi
10.PPD

Hasta sarkoidoz ön tanısı ile tetkik edilirken;

1. Histopatolojik olarak tanının doğrulanması
2. Hastalığın stabil veya progresyon eğilimli olup olmadığının belirlenmesi
3. Organ tutulumlarının yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
4. Hastalığın tedaviye yanıt verip vermeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmalıdır.

2.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Sarkoidozda spesifik bir solunum fonksiyon testi patolojisi yoktur. SFT normal, restriktif paternde olabileceği gibi endobronşiyal bir tutulum varsa restriktif ve obstruktif paternde de olabilir. Hastalara tanı anında solunum fonksiyon testi yapılıp kontrolde tekrar parametrelerinin bazal değere göre değişkenliği takip edilmelidir. Solunum fonksiyon testlerinde bozukluk, evre I hastalarda %20 oranındayken, parankimal infiltrasyonu olan evre II, III, IV hastalarda %40-80 civarındadır (62).

2.7.2. Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve Vital kapasite (VK) akciğer fonksiyon bozukluğunu saptamada kullanılan en yaygın parametrelerdir. Radyolojik evrenin ilerlemesine DLCO'da düşme eşlik eder. Sarkoidozda alveola-kapiller

membranın kalınlaşması, alveolar yüzeyin azalması, pulmoner kapiller kan hacminin azalması difüzyon kapasitesini azaltan nedenlerdendir.

Bozulmuş diffüzyonun hem membran hem de kan komponenti vardır. Yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalıklarında membran komponentinin daha önemli olduğu saptanmıştır. Membran komponenti içinde ortalama alveolar yüzeyin azalmasının membran kalınlığının artışından daha fazla rol oynadığı saptanmıştır. Birçok hastada DLCO düşerken, DLCO/VA oranının normal ya da normale yakın olması bunun kanıtıdır (63).

2.7.3. Laboratuvar Testleri

Hiperkalsemi sarkoidoz tanısını desteklemede önemli bir bulgudur. 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin artmasına bağlı olarak alveolar makrofajlardan 1,25-dihidroksi vitamin D3 üretiminin de artması sonucunda oluşur. Alkalenfosfataz %33 oranında yüksektir. Gamaglutamiltransferaz yüksekliği de görülebilir. Hipersplenizm veya başka bir otoimmün hastalık olmadıkça lökosit ve trombosit sayıları normaldir (64).

ACE sarkoidozlu hastaların %75'inde serumda yüksek saptanır. Sarkoid granülomların epiteloid hücrelerinde ACE üretilir ve toplam granülom yükünü yansıtır. Hastalığın tanısı için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Silikozis, kronik berilyoz, dissemine tüberküloz, fungal enfeksiyon, diabetes mellitus, hipertiroidizm, siroz, gaucher hastalığı, osteoartrit ve Hodgkin lenfoması olan hastalarda serum ACE düzeyi artabilir. ACE seviyesi hastalığın ciddiyeti ile her zaman korele değildir ancak serum seviyesi hastalığın seyrini takipte kullanılabilir (65,66,67).

Lökopeni, eozinofili ve trombositopeni görülebilir. Hipergammaglobunemi ve romatoid faktör pozitifliği saptanabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP artabilir. Serum interleukin-2 reseptörü, neopterin, chitotriosidase, lizozim, KL-6 ve amiloid A gibi bazı belirteçler enflamatuar aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir (68).

2.7.4. Kweim- Stilzbach Testi

Aktif sarkoidozu olan hastaların dalaklarından süspansiyon hazırlanıp intradermal enjeksiyon yapılır. 4-6 hafta sonra ortaya çıkan papülde granülom yapısının gösterilmesi anlamlıdır. Kweim testi, standart preparatının olmaması, uzun zaman alması ve potansiyel sağlık riski nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (8).

2.7.5. Radyolojik Yöntemler

Akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk, pulmoner nodüller ve diffüzpulmoner fibrozis şeklinde tutulum olabilir. Posteroanterior akciğer grafisine göre sarkoidoz evrelemesi aşağıdaki gibidir.
Evre 0: Normal akciğer grafisi
Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati
Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar
Evre 3: Sadece parankimal infiltratlar
Evre 4: Fibrozis (69).

Parankimal lezyonlar daha çok orta ve üst loblara yerleşir. HRCT (Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi); Röntgen bulguları tipik değilse veya hastalık düşünüldüğü halde röntgen normalse istenmelidir.
Sarkoidozda HRCT bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir (70).

Tablo 3. Sarkoidozda HRCT bulguları

Düzgün veya nodüler peribronkovasküler kalınlaşma
>1cm nodüller ve konsolidasyon
Nodüllerin akciğerin santral bölgeleri ve üst lob peribronkovasküler dağılımı
Bronşektazisinin eşlik ettiği konglomere kitleler
Buzlu cam görünümü
Fibrozis bulguları: Septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, bal peteği
Simetrik lenf bezi genişlemesi
Plevral yüzeyler, interlobüler septa ve sentrilobüler yapılarla ilişkili, iyi sınırlı 2-10mm nodüller

Bazı olgularda galyum -67 sintigrafisi tanıda yardımcı olabilir. Parotis ve lakrimal bezlerde tutuluma bağlı gelişen görünüm “panda bulgusu” olarak adlandırılır. Bilateral hiler ve paratrakeal lenf bezlerinde birlikte tutulum olduğunda lambda harfine benzediği için, “lambda bulgusu” olarak adlandırılır. “Panda” ve “lambda” bulguları sarkoidoz için patognomoniktir. 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sistemik enflamatuvar aktiviteleri göstermede değerlidir ve özellikle extrapulmoner tutulumu saptamada galyum taramasından daha sensitiftir. Aktif sarkoid alanlarını saptamada %80-100’e varan sensitiviteye ulaşır (71).

2.7.6. Biyopsi

Sarkoidoz düşünülen hastalarda tutulan organlardan en uygun yer seçilmeli ve en az invaziv işlem yapılarak (deri, lakrimal bez, periferik lenf nodu veya konjonktiva gibi) biyopsi alınmalıdır. Tanı için akciğer dokusundan parça gerekli ise bronkoskopik yöntemler denenmelidir.

Bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş biyopsisi (BB), transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA) ve transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılabilmektedir. TBB sarkoidoz ön tanısı almış hastalarda tavsiye edilen bir işlemdir fakat tanı oranı bronkoskopistin

tecrübesine, alınan biyopsi sayısına ve hastalığın evresine göre duyarlılığı % 40 ile % 90 arasında değişmektedir (3,10). Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 hücre oranının 3.5'ten ve lenfosit oranının %30-50'den yüksek olması da sarkoidoz tanısını destekler ama tanısal değildir. Tüberkülin deri testi özellikle aktif hastalığı olan olgularda anerjik bulunur (72).

Bronkoskopik biyopsi sonucu negatif ise, biyopsi icin başka uygun yer yoksa, tanı amaçlı daha invazif işlemler de yapılabilir. Bu olgularda mediastinoskopi, video destekli torasik cerrahi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenekleri kullanılabilir.

Doku biyopsisine ihtiyaç duyulmadan sarkoidoz olarak kabul edilebilen, spesifik klinik başvuru bulguları şunlardır:

1. Löfgren sendromu (akciğer grafisinde bilatera lhiler adenopati, eritema nodosum, ayak bileğinde artrit/artralji, sıklıkla ateş,).
2. Heerfordt sendromu (üveit, bilateralparotit, fasiyal sinir felci, sıklıkla ateş).
3. Semptomsuz hastada akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati olması.
4. Galyum-67 sintigrafisinde panda (parotis ve lakrimal bez tutulumu) ve lambda (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu) bulguları. Ancak bu durumlarda bile hastanın sarkoidoz olduğunu kabullenmeden önce alternatif tanıların ekarte edilmesi gerekir (1).

Sarkoidoz ile ayırıcı tanısı yapılması gereken granülomatöz hastalıklar Tablo 4'te verilmiştir (45,69,73).

Tablo 4. Sarkoidoz ile ayırıcı tanısı yapılması gereken granülomatöz hastalıklar

Mikobakteriler (tüberküloz, atipikmikobakteri)
Bakteriler (bruselloz)
Mantarlar (histoplazma, koksidiomikoz)
Spiroketler (sifiliz)
Parazitler (layşmanyazis, toksoplazmozis)
Hipersensitivitepnömonisi (çiftçi akciğeri, kuş besleyiciliği)
Neoplazmlar (sarkom, karsinom)
Metaller (berilyum hastalığı, alüminyum granülomları)
Silikatlar (silikozis)
Vaskülitik granülomatöz ve otoimmun hastalıklar (granülomatöz polianjitis, alerjik granülomatöz polianjitis, PAN, SLE, PBS)
Diğer (wiplee hastalığı, blau sendromu)

PAN: Poliarteritis nodoza, SLE: Sistemik lupus eritamatozus, PBS: Primerbiliyer siroz

2.8. Tedavi

Sarkoidozda tedavinin şekli ve süresi konusunda fikir birliği olmayıp tedavi endikasyonları tartışmalıdır. Bunun en önemli nedenlerinden biri spontanremisyonun sık görülmesinden dolayı bütün olgularda tedavi gerekmemesidir (4). Hastalığın doğal seyrinin farklılıklar göstermesi ve erken tedavinin uzun dönem yan etkileri ile ilgili henüz yeterli veri olmadığından tedaviye başlama zamanının belirlenmesi oldukça zordur (4).

Sarkoidozda mutlak tehlike oluşturabilecek; nörosarkoidoz, kardiak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır (45).

Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerler olduğu gibi en sık tedavi endikasyonu da akciğer tutulumuna bağlıdır.

Pulmoner sarkoidozda steroid tedavisi endikasyonları:

- Pulmoner semptomların varlığı;
  - Nefes darlığı
  - Öksürük
  - Göğüs ağrısı

-Hemoptizi

- 3-6 aylık arayla yapılan kontrollerde kötüleşen akciğer fonksiyonları;
  - TLC'de %10 veya daha fazla azalma
  - FVC'de en az %15 azalma olması
  - DLCO'da en az %20 azalma olması
  - Pulseoksimetre ile oksijen satürasyonunda %4 veya daha fazla azalma

- Progresif radyolojik değişiklikler;
  - İnterstisyel opasitelerde kötüleşme
  - Kavitelerde ilerleme
  - Bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis
  - Pulmoner hipertansiyon bulgularında artış

Pulmonersarkoidoz'lu bazı olgularda steroid tedavisi endike değildir:

- Asemptomatik evre 1 radyolojik bulguları olan hastalar
- Asemptomatik evre 2-3 radyolojik bulguları olan ve normal veya hafif bozulmuş akciğer fonksiyonları (74).

2.8.1. Kortikosteroid Tedavisi

İnhalersteroid: Rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Hafif pulmoner hastalığı olan olgularda, oral steroid tedavisinden sonra idamede veya sadece öksürük şikayeti veya bronş hiperreaktivitesi olan olgularda denenebilir (4).

Sistemik Glukokortikoidler: Kortikosteroid tedavisi icin farklı uygulamalar vardır. Genellikle başlangıç dozu olarak 20-40 mg/gunprednizon yeterli görülmektedir (75). Fakat ağır nörolojik ve kardiyak tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gerekebilir. Çoğu zaman 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. Ortalama 8 haftada tedavi yanıtı olmayan olgular steroide dirençli kabul edilip tedavi sonlandırılmalıdır. Steroide

yanıt veren olgularda, idame dozu 5-10 mg/gun olacak şekilde doz kademeli olarak azaltılır (76).

Akut veya kronik hastalık izleminde 10 mg ve altı dozlarda stabilite sağlanabildiğinde; bu dozlarda beklenen yan etkilerin kabul edilebilir boyutta olması nedeniyle tedaviye steroid ile devam edilmesi önerilmektedir (4). Toplam tedavi süresi 6-12 ay arasında değişmektedir (76). Bazı araştırmacılar tedavi süresinin 6 ay olmasının yeterli olduğunu, bazı araştırmacılar ise tedaviye en az 1 yıl devam edildiğinde relapsın daha az görüldüğünü belirtmektedirler.
Relaps genellikle tedavi kesildikten sonra 1-2 ay içinde olur ve olguların 2/3 veya 2/4'ünde ortaya çıkar. Bazen 5-20 yıl, bazen ömür boyu tedavi gerektirebilir (77).

Steroidlerin yan etkileri hastalarda ilaç kullanımını sınırlamaktadır. En sık görülen yan etkileri kilo alımı, diyabetin kötüleşmesi ve osteoporozdur. Tedaviye başlanmadan önce hastalara latent tüberküloz için deri testi yapılmalıdır. Günlük 10 mg'dan daha fazla ve uzun süreli prednizon, TNF antagonistleri veya siklofosfamid kullanımında PCP profilaksisi önerilmektedir (4).

Glukokortikoid sebepli osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kılavuzlarda, uzun süreli steroid tedavisi altındaki hastalara kemik dansite ölçümü ve ilk basamak tedavide ve yüksek risk grupları primer korumada (örneğin 65 yaş üzeri veya kırık öyküsü olan hastalar) bifosfonat tedavisi önerilir (78).

Steroid tedavisinin diğer yan etkileri hipertansiyon, ruhsal değişiklikler, deride incelmeler, katarakt, akne ve kilo alımıdır. Ancak bazı hastalar steroid tedavisini tolere edemeyebilir veya steroid tedavisine yanıt vermeyebilirler. Bu durumda immünsupresif ajanlar, sitotoksik ve antimalaryal ilaçlar gibi farklı tedavi yöntemlerine başvurulabilir. Glukokortikoid tedavisine alternatif olabilecek ilaçlar; en sık kullanılan ilaçlar ve yeni ilaçlar şeklinde iki grup altında toplanabilir (79).

2.8.2.Glukokortikoid Tedavisine Alternatif İlaçlar

Sarkoidoz hastalarının takibinde; steroid ile kontrol altına alınamaması, doz azaltılırken relaps gözlenmesi ve ciddi toksisite gelişimi gibi durumlarda steroid

koruyucu alternatif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda steroidlere alternatif yeni immünsüpresif ilaçlar tanımlanmıştır. Alternatif ilaç sayısının artması sayesinde hastaya özgü tedavi planlanabilmektedir. Bu ilaçlar tek başlarına verilebildiği gibi steroidlerle kombine olarak da kullanılabilmektedir. Alternatif olarak kullanılabilecek ilaçlar çok geniş bir spektruma sahiptir. Glukokortikoid tedavisine alternatif ilaçlar Tablo 5'te belirtilmiştir (1).

Tablo 5. Glukokortikoid tedavisine alternatif ilaçlar

En sık kullanılan ilaçlar	Yeni ilaçlar
İmmunsupresif ilaçlar: Metotreksat, azatioprin ve leflunomid	Tümör nekroz faktör antagonistleri; İnfliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab
Antimalaryal ilaçlar: Klorokin ve hidroksiklorokin	Endotelin reseptör antagonistleri: Bosentan
	Mikofenolatmofetil

Sarkoidoz tedavisinde kullanılan alternatif ilaçların başlıca kullanım endikasyonları:

-Yeterli streoid tedavisine rağmen (en az 3 ay süreyle, günde 15mg ve üzeri prednizon) hastalığın progresyonu

-Glukokortikoidlerin neden olduğu yan etkilerin tolere edilememesi; diyabetesmellitusun güç kontrol edilmesi, aşırı kilo alma, miyopati, osteoporoz

-Uzun süre ve yüksek doz glukokortikoid ilaç gereksinimi; prednizon dozunun 10-15mg'ın altına inilememesi ve streoidlerin neden olduğu en az bir yan etkinin oluşması

-Hastanın steroid tedavisini kabul etmemesi

2.8.2.1. Metotreksat (MTX)

Alternatif ilaçlar arasında veya steroidle birlikte verilen ilaçlar arasında sık tercih edilenlerden biridir. Folik asit antagonistidir. Düşük dozlarda güçlü antiinflamatuar ve immünmodülator bir ajandır; yüksek dozlarda ise sitotoksik ve sitostatiktir. Metotreksat geç etki oluşturduğu için hızlı etkinin gerektirdiği durumlarda steroidlerle birlikte kullanılır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi tedaviye yanıt vermektedir. Önerilen

doz 5-15mg'dır ve haftada bir gün kullanılır. Tedaviye folik asit eklenmesi toksisiteyi azaltır. İlk 2 ay 2 haftada bir, sonra 4 haftada bir tam kan sayımı, ayda bir kez de karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolu önerilmektedir. Hepatotoksisite, pnömonitis, kemik iliği toksisitesi (en sık lökopeni), gastrointestinal belirtiler (en sık bulantı), cilt lezyonları ve teratojenite gibi yan etkiler görülmektedir (80,81).

2.8.2.2. Azatiyoprin (AZA)

Pürin sentez inhibitörüdür. Sarkoidozdaki etkinliği çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak steroide yanıtsız vakalarda steroidlerle kombine edildiğinde başarılı sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir. En ciddi yan etkisi özellikle toplumun %11'inde olduğu bilinen tiyopürin metil transferaz enziminin eksikliğinde ortaya çıkan nötropenidir. MTX'dan daha seyrek olarak hepatotoksisite de yapabilir (4).

2.8.2.3. Leflunamid

Sarkoidoz tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Metotreksat ve azatiyoprin ile birlikte kullanılabilir. En sık gözlenen yan etkileri karın ağrısı, bulantı, ishal, periferiknöropati ve hepatotoksisitedir (18,82).

Antimalaryal ilaçlar özellikle deri sarkoidozunda kullanılmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)D üretimini inhibe ettiği ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüride steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Klorokin 250 mg/gün, hidroksiklorokin 200 mg/gün, 6 aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmelidir (4,83).

2.8.2.4. Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajandır. Yapılan çalışmalar siklofosfamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjoktivalsarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu ve steroid koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (4).
Mesane kanseri ve hematolojik malignensi gibi yan etkileri nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir (84).

2.8.2.5. Tümör Nekroz Faktör Antagonistleri

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), granülom formasyonunun sürdürülmesinde rol oynadığından sarkoidozdaki enflamatuvar süreci hızlandırdığı kabul edilmektedir. Bu yüzden TNF-α'yı bloke eden ilaçlar sarkoidoz tedavisinde kullanıma girmiştir (83).

İnfliximab: TNFα'ya karşı monoklonal antikordur. Özellikle, tedaviye reftraktersarkoidoz vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar infliximab'ın nörolojik, oküler, kutanöz ve kemik sarkoidozunda etkili olduğunu göstermektedir (4,85). Eritema nodosum, sarkoid poliartiriti, akut uveit, fliktenuler konjonktivit gibi akut eksudatif sarkoidozdan nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar kullanılabilir (86).Eritema nodosumlu bir olguda 2-4 ay içinde semptomların düzelmesi beklenir ve takip eden sürede tedavi kesilir. Günümüzde naproksen ya da indometazin gibi daha az toksik nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar daha sık kullanılmaktadır.

2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Sarkoidozda aktivite terimi etyolojisi bilinmeyen bir olayın ardından hastalıkta fizyolojik, klinik ve radyolojik değişikliklerin olmasıdır. Bu değişiklikler T lenfosit-makrofaj inflamasyonunun, granülom formasyonunun ve fibrozise gidişin devam etmesi ile ilişkilidir. Aktif hastalık, yaygın hastalıktan ayırt edilmelidir (87).

Hastalığın aktivitesini belirleyen parametreleri bulabilmek için serumda; ACE, lizozim, neopterin, soluble IL-2 reseptörü, interselüler adezyon molekülü-1, IFN-γ, ADA (adenozindeaminaz), galyum sintigrafisi, total IgE, CRP (C reaktif protein), serum YKL–40, IL–18 (interlokin 18), SAA (serum amiloid A), BAL(bronkoalveoler lavaj) sıvısında lenfositoz, CD4/CD8 oranı, TNF-α, kollejenaz, prokollajen III, vitronektin, fibronektin ve hyaluronan araştırılan bir çok çalışma yapılmış olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Ancak bakılan parametrelerden sedece serum ACE düzeyi rutin kullanım için önerilmiştir (88,89,90,91).

ACE, granülomların epitel hücrelerinden ve alveolar makrofajlardan salgılanır. Serum ACE seviyesi total granülom yükünü yansıtır ve sadece akciğer tutulumunun derecesi ile ilişkili değildir. Tek başına serum ACE düzey yüksekliği kortikosteroid tedavisi için endikasyon değildir. Steroid tedavisi boyunca serum ACE düzeyinin azalması takipte kullanılmasını sağlar. Değerin yükselmesi relapsın habercisidir (5).

Klinik hasta takibinde sıklıkla kullanılan aktivite belirteçleri Tablo 6'da listelenmiştir (10).

Tablo 6. Sarkoidozda aktivite belirteçleri

Klinik	Laboratuvar	Görüntüleme
• Ateş • Üveit • Eritema nodozum • Lupus pernio • Değişen skarlar • Poliartralji • Splenomegali • Lenfadenopati • Tükrük veya gözyaşı bezlerinde büyüme • Miyokardiyal hst. • Fasial paralizi veya diğer nörolojik bulgular • Progresif solunum semptomları	• Serum ACE • Hiperkalsemi • Akciğer fonksiyonlarında bozulma • BAL incelemesi; • Lenfositik alveolit • Yüksek CD4/CD8 oranı • Anormal EKG, EKO veya Talium sintigrafisi • Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma	• Akciğer grafisi ve tomografisinde progresif değişiklikler • YRBT'de buzlu cam görünümü • Patolojik Galyum sintigrafisi • Göz floresan anjiografisinde patoloji • Patolojik beyin MRG veya BT • Kemik kistleri

2.10. Doğal Seyir ve Prognoz

Sarkoidoz hastalığının klinik seyri ve prognozu oldukça değişkendir. Hastaların %60-70'inde spontan remisyon görülür. Hastaların yarısından fazlasında remisyon ilk üç yılda izlenir. Kronik ve progresif seyir hastaların %10-30'unda gözlenir. Radyolojik evrelere göre remisyon oranları Tablo 7'de gösterilmiştir (5).

Tablo 7. Sarkoidozda radyolojik evrelere göre remisyon oranları

Radyolojik evre	Spontan remisyon oranları
Evre 1	%55-90
Evre 2	%40-70
Evre 3	%10-20
Evre 4	%0-5

Sarkoidozda spontan remisyonun mekanizması bilinmemektedir. Apopitozisin spontan remisyona katkısının olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada apopitoz ile ilişkili olan BAL CD95 ekspresyonu; kronik olgularda spontan remisyon gösteren olgulara göre daha yüksek bulunmuştur yani lenfosit apopitozunun remisyon ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (92).
Başka bir çalışmada ise BAL'dan elde edilen lenfositlerin apopitoza dirençli olduğu belirtilmiştir (92).

Bir yıllık izlemde göğüs grafisinde regresyon olmaması kötü prognoz belirtisi iken radyolojik düzelmenin iki yıldan fazla sürmesi kür olarak değerlendirilir. En az bir yıl remisyonda kalan hastalarda nüks sık olmamakla birlikte hastaların %5'inden azında hastalık nüks edebilir. Genelde göz ve nörolojik sarkoidoz şeklinde ve geç dönemde nüks oluşur (31,43,93).

Kortikosteroidler hastalığın doğal seyrini değiştirebilmektedir. Tedavi ile hastaların büyük çoğunluğu iyileşmekte ya da stabil kalmaktadır. Doz azaltıldığında ya da tedavi kesildiğinde hastaların %16-74'ünde relaps görülmektedir. Ciddi ekstrapulmoner organ tutulumları hastaların %4-7'sinde hastalığın ilk dönemlerinde görülürken, hastalık ilerledikçe bu oranların da arttığı görülmektedir (6).

Sarkoidozu tedavi eden klinisyenler içinde "KS'lerin rezolüsyonu geciktirerek hastalığın uzamasına yol açtıkları" görüşünde olanlar olduğu gibi "sistemik KS tedavisi gerektiren mevcut şiddetli semptomların uzamış ve tekrarlayıcı bir hastalık seyrinin habercisi olduğu" görüşünde olanlar da bulunmaktadır (94,95).

Bazı klinik özellikler prognozun belirlenmesinde önemlidir. Löfgren sendromunun genellikle prognozu iyidir. Akut başlangıç, asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati, BAL'da CD4/CD8 oranının yüksekliği, başka organ tutulumunun olmaması da iyi prognostik faktörlerdir (43,93). Diğer taraftan lupus pernio, kronik üveit, kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, kistik kemik lezyonları, hepato-splenomegali, nazal mukoza tutulumu, santral sinir sistemi ve kalp tutulumu genellikle kronik progresif seyir gösterir. Ayrıca tanı konulduğunda hastalığın geç evrede olması da kötü prognoz sebebidir. Radyolojik olarak bilateral hiler lenfadenopati olmaksızın pulmoner tutulum olması kronik seyirli ve kötü prognozludur. Hastalığın 40 yaşından sonra başlaması, siyah ırk da kötü prognoza işaret eder (43,96).
Sarkoidoza bağlı morbidite ve mortaliteyi belirlemek zordur; yine de hastaların %10-20'sinde sarkoidoza bağlı pulmoner ve ekstrapulmoner sekel olasılığından bahsedilmektedir. Sarkoidoz hastalığında mortalite çoğu zaman solunum yetmezliği, santral sinir sistemi ve kardiyak tutulum nedeni ile olur ve oranı %1-5 arasındadır (10,97).

2.11. İZLEM

Sarkoidoz hastalarının klinik takibinde; fizik muayene, akciğer grafisi, seri SFT değerlendirmeleri, DLCO ve organ tutulumu olan vakalarda organ spesifik tetkikleri mutlaka yapmalıdırlar. Evre 1 hastalar için 6 ayda bir yapılan takipler yeterli iken diğer evrelerdeki hastaların 3-6 ayda bir takip edilmesi önerilmektedir. KS tedavisi sonrası remisyona giren hastaların izlemlerinin %16-74 arasında değişebilen yüksek relaps oranları nedeniyle daha sıkı tutulması gerekliliği önerilmektedir. Bir çalışma verilerinde prednizolon kesildikten sonraki 3 yıl içinde asemptomatik olan vakaların hiçbirinde relaps saptanmadığı rapor edilmiştir (98).
Bu nedenle sarkoidoz hastaları tedavileri kesildikten sonraki 3 yıl mutlaka izlenmelidir. Şayet yeni veya kötüleşen semptom veya ekstrapulmoner organ tutulumu yoksa tedavi kesiminden 3 yıl sonra izlem gerekli değildir. Öte yandan persistan ancak stabil hastalığı olanların takip sürelerinin daha uzun, hatta ömür boyu olması gerektiği önerilmektedir (5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 48865165-302.14.01 nolu karar ile onay alınarak yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup, 01.01.2000-31.12.2014 tarihleri arasında patolojik ve/veya klinik-radyolojik sarkoidoz tanısı (ICD-10 kodu D86) konulup en az 5 yıl takibi yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 967 olgunun tanı anındaki (Sarkoidoz tanısı aldığı gün ve sonraki dönemde hastane sisteminde kayıtlı olan ilk veriler) bilgileri alındı. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, semptomları, tanı yılları, tanı yöntemi, takip süresi, solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon testleri, biyokimya tetkikleri, radyolojik ve patolojik bulguları, akciğer dışı tutulumları, tedavi bilgileri ve nüks durumları kaydedildi.

Remisyon: Spontan veya steroid tedavisinin sonlanlasından sonraki en az 1 ay boyunca klinik ve radyolojik düzelmenin devam etmesi olarak kabul edildi.

Progresyon: Hastalığın remisyon olmadan kötüleşmesi veya tedavi alan hastada ilaç dozunun azaltılamaması ya da doz azaltıldığında klinik ve radyolojik kötüleşme olması olarak kabul edildi.

Relaps/Nüks: Spontan veya steroid tedaviye bağlı remisyonun devamında en az 1 ay süren iyilik halini takip eden dönemde klinik ve radyolojik olarak hastalığının belirtilerinin ortaya çıkması olarak kabul edildi.

Laboratuvar verileri Mındray BC 5800 modeli ile 5800 LBA, Leo 1 Lyse, Leo 2 Lys ve Diluent kitleri ile otomatik sistemle çalışılmış olan sonuçlardan alındı.
NLO (nötrofil lenfosit oranı), periferik kandan alınan hemogramda mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

TLO (trombosit lenfosit oranı), periferik kandan alınan hemogramda mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

Hastaların akciğer grafilerine göre Siltzbach sınıflaması esas alınarak radyolojik evreleme yapıldı.

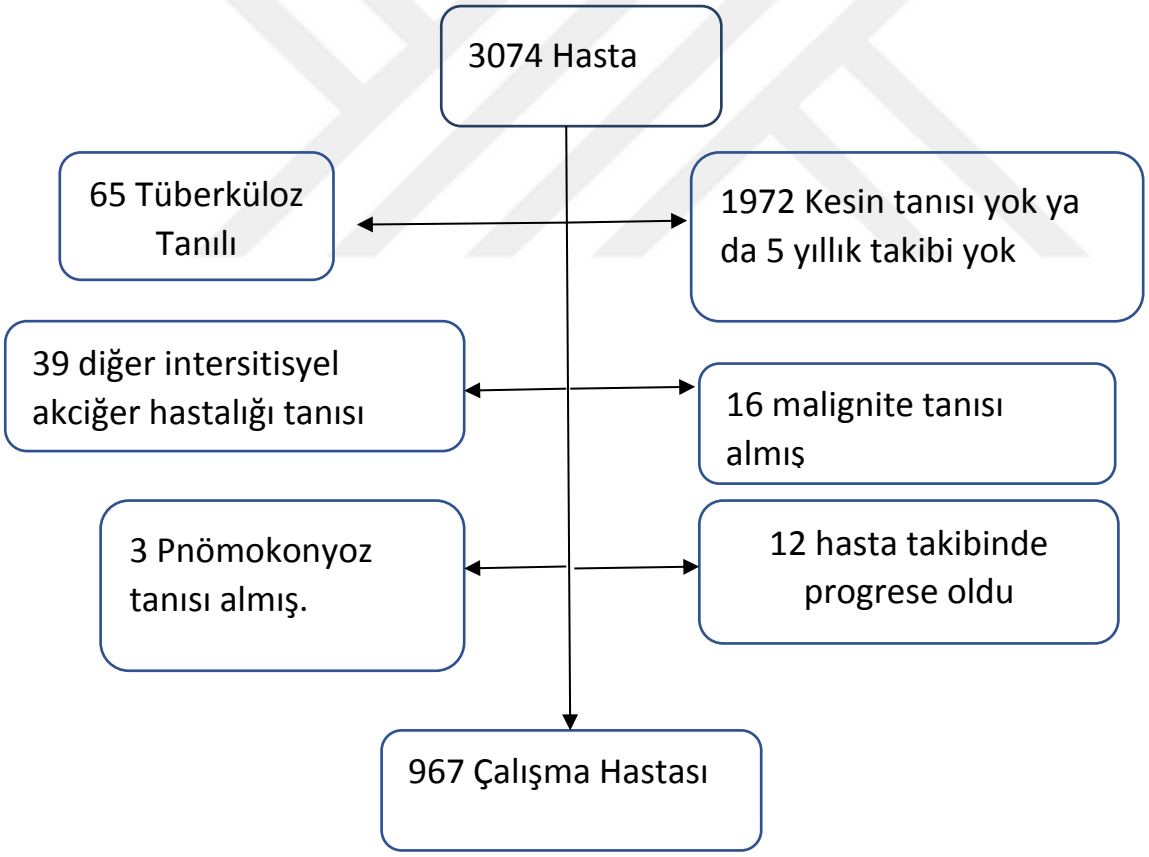
3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde merkezi dağılım ve eğilim ölçütleri (ortalama, medyan, standart sapma, minumum ve maksimum değerler) sıklık ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılımı test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapılırken; İki bağımsız grubu karşılaştırmak için student-t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sarkoidoz olgularında nüks sonuç değişkeni olarak kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan tek değişkenli analiz sonuçları, Cox çok değişkenli modele dahil edildi. Sonuçlar parantez içinde %95 güven aralığı (CI) ile Cox analizleri için tehlike oranı (HR) olarak rapor edilmiş, tüm veri SPSS 21.0 programında analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2000-31.12.2014 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ICD-10 kodu D86 olarak sarkoidoz tanı girişi olan 3074 hasta alındı. Hastalardan 1972 tanesi kesin tanısı olmadığından ve/veya 5 yıldan kısa süre takipli olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Altmış beş hasta tüberküloz tanısı alması, 39 hasta diğer İAH (interstisyel akciğer hastalığı) tanısı alması, 16 hasta malignite tanısı alması, 3 hasta pnömokonyoz tanısı alması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. On iki hasta takip sırasında progrese olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 967 hasta dahil edildi. Çalışma dışı bırakılan hastalıklar ve sayıları Şekil 5'de belirtildi.



Şekil 5. Çalışma dışı bırakılan hastaların hastalık adı ve sayısı olarak dağılımları

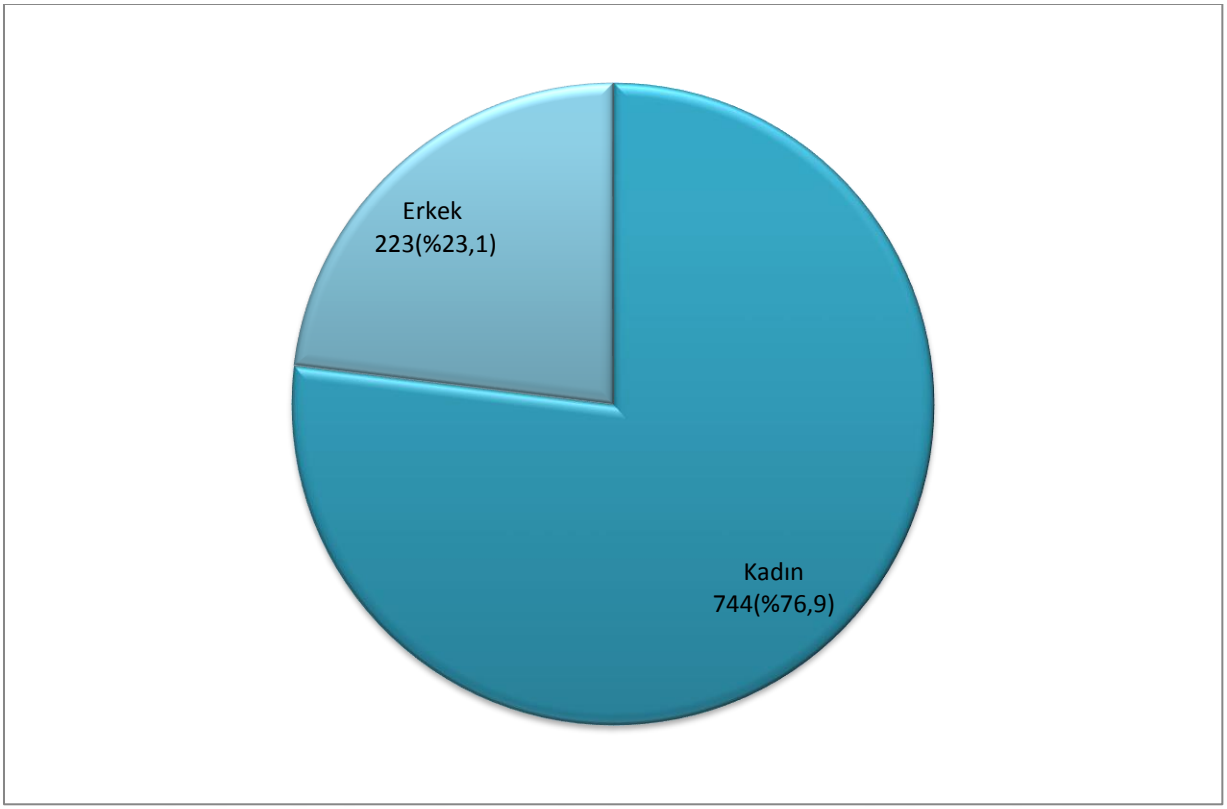
4.1. Demografik Veriler

Olguların %76,9'u (n:744) kadın, %23,1'i (n:223) erkek hastalardan oluşmuştur. Yaş ortalaması 46,5±11,7 (min-max: 16-85) olarak saptanmıştır. Sigara içen ve bırakmış olgu %16,0 (n:155), hiç sigara içmemiş olgu %17,2(n:166), sigara anamnezi bilinmeyen olgu oranı %66,8 (n:646) olarak bulunmuştur. Olguların %57,4'ü (n:449) dispne, %60,7'si (n:478) öksürük, %32,8'i (n:257) göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştur. Ek hastalık sorgusunda %62,6'sının (n:605) hastalığı yok veya yandaş hastalık anamnezi yok, %37,4'ünün (n:362) yandaş hastalığı vardı. Hastaların ortalama takip süresi 7,3±2,2 yıldır. Olguların demografik verileri Tablo 8'de verilmiştir. Ayrıca cinsiyete göre dağılımları Şekil 6'da belirtilmiştir.

Tablo 8. Sarkoidoz olgularının demografik özelliklerine göre dağılımları

		%(n)	Ortalama±ss
Yaş (yıl)			46,5±11,7
Cinsiyet			
	Kadın	%76,9(744)	
	Erkek	%23,1(223)	
Sigara			
	İçiyor	%16(155)	
	İçmiyor	%17,2(166)	
	Bilinmiyor	%66,8(646)	
Semptomlar			
	Öksürük	%60,7(478)	
	Dispne	%57,4(449)	
	Göğüs Ağrısı	%32,8(257)	
Ek hastalık (Astım, KOAH, HT, DM, İKH…vs)	Var	%37,4(362)	
	Yok	%62,6(605)	
Takip Süresi(yıl)			7,3±2,2

Hastaların birden fazla semptomu olduğundan, semptomlar satır yüzdesi olarak verildi. KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetesmellitus, İKH: İskemik kalp hastalığı)



Şekil 6.Sarkoidoz olgularının cinsiyete göre dağılımları

4.2.Laboratvar

Sarkoidoz olgularının tanı anındaki laboratuvar bulguları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9.Sarkoidoz olgularının tanı anındaki laboratuvar bulguları

		N	Ortalama±ss/Ortanca(Min-Max)
Laboratuvar	WBC	864	7,0±2,1
	NEU	864	4,3±1,7
	LYM	864	1,7±0,7
	PLT	864	264,1±72,5
	NLO	843	2,8±3,1
	NPO	864	0,0±0,0
	ACE(IU/ml)	467	46 (0,0-514,5)
	SerumCa(mg/dl)	761	9,4±0,7
	İdrarCa(mg/gün)	318	166,5(4,6-1104,0)
	LDH(IU/L)	590	195(4,0-976,0)
	Albumin(g/dl)	594	4,1±0,4
	Glukoz(mg/dl)	745	111,1±39,7
	Sedimentasyon (mm/s)	661	22,0(1,0-125,0)
	CRP(mg/dl)	755	4,0(0,0-307,1)

WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, PLT: Platelet, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, NPO: Nötrofilplatelet oranı, ACE: angiotensin dönüştürücü enzim, Ca: Kalsiyum, LDH: Laktatdehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.

21 hastanın lenfosit sayısı sıfır olduğundan nötrofil lenfosit oranı; hemogram sonucu olan 864 kişiden eksik olarak 843 kişide hesaplandı.

4.3.Tanı Yöntemi

Sarkoidoz olgularına tanı koymak için farklı bronkoskopik veya cerrahi işlemler uygulandı. Bronkoskopik yöntemlerden olan fiberoptikbronkoskopi [TBNA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu, TBB: Transbronşiyal biyopsi, BB; Bronş biyopsisi) %34 (n:329), endobronşiyal ultrasonografi %19,9 (n:192) olguda kullanılmıştır. Cerrahi tanı yöntemlerinden mediastinoskopi %16,5 (n:160), video yardımlı torasik cerrahi %1,7 (n:16), periferik lenf nodu biyopsisi %2 (n:19), cilt biyopsisi %2,2 (n:21), diğer organ biyopsileri (Karaciğer, dalak, dudak, gözde lacrimal bez, gastrointestinal sistem, plevra, submandibular bez) %1,1 (n:11) olguda kullanıldı. Girişimsel işlemi kabul etmeyen ya da alınan materyalin yetersiz olması sonucu hastanın ikinci cerrahi işlemi istememesi durumunda olan %8,6'sına (n:83) klinik-radyolojik tanı konuldu. Tanı yöntemi bilinmeyen hastalar patolojik tanısı hastanemizde konulmamış olup dış merkezde tanı alan hastalardır. Hastaların tanı yöntemlerine Tablo10'da yer verilmiştir.

Tablo 10. Sarkoidoz olgularının tanı yöntemlerine göre dağılımları

		N(%)
Tanı Yöntemi	FOB(TBNA, TBB,BB)	329(34)
	EBUS	192(19,9)
	MDX	160(16,5)
	VATS	16(1,7)
	Periferik lenf nodueksizyonu	19(2,0)
	Cilt	21(2,2)
	Klinik-Radyolojik	83(8,6)
	Diğer (Karaciğer, dalak, dudak, gözde lacrimal bez, gastrointestinal sistem, plevra, submandibular bez)	11(1,1)
	Bilinmeyen	136(14,1)

FOB: Fiberoptik Bronkoskopi, TBNA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu, TBB: Transbronşiyal biyopsi, BB: Bronş biyopsisi, EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi, MDX: Mediastinoskopi, VATS: Video yardımlı toraskoskopik cerrahi. Sütun yüzdesi değil, satır yüzdesi alınmıştır.

4.4.Organ Tutulumu

Ekstrapulmoner organ tutulumu olarak en sık cilt tutulumu %13,2 (n:128) takiben göz tutulumu %5,4 (n:51), böbrek tutulumu %0,7 (n:7), dalak tutulumu %0,5 (n:5), kalp tutulumu %0,3 (n:3), nörosarkoidoz %0,3 (n:3), Löfgren Sendromu %0,2 (n:2), Heerfordt Sendromu %0,2 (n:2), kemik iliği tutulumu %0,1 (n:1), gastrointestinal sistem tutulum %0,1 (n:1), tiroid tutulumu %0,1 (n:1) saptanmıştır. %81,1'inin (n:768) ekstrapulmoner organ tutulumu yoktur. Ekstarpulmoner organ tutulumları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Sarkoidoz olgularının ekstrapulmoner organ tutulumlarına göre dağılımları

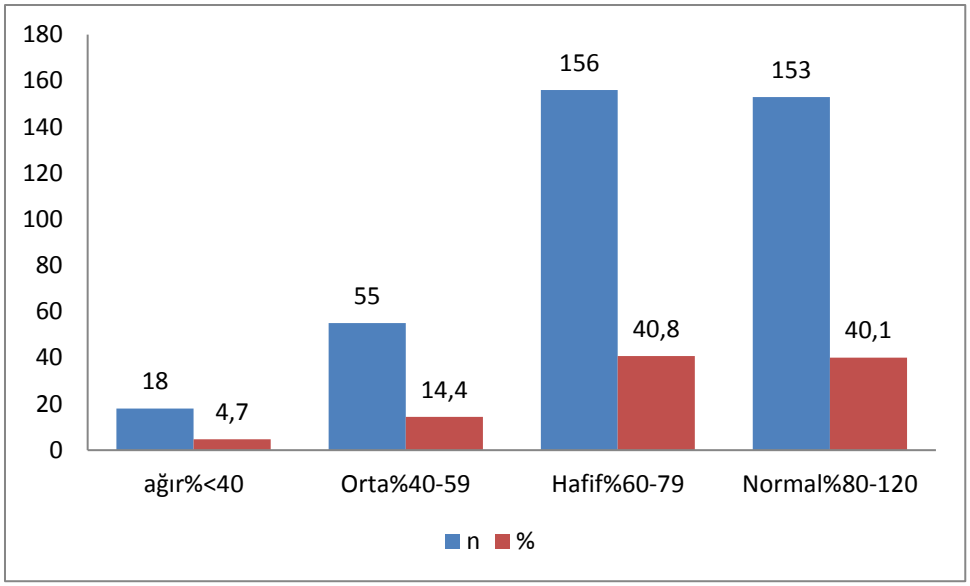
		n(%)
Ekstrapulmoner Organ Tutulumu	Cilt	128(13,2)
	Göz	51(5,4)
	Böbrek	7(0,7)
	Karaciğer	8(0,8)
	Dalak	5(0,5)
	Kalp	3(0,3)
	Nörosarkoidoz	3(0,3)
	Löfgren sendromu	2(0,2)
	Heerfordt sendromu	2(0,2)
	Kemik iliği	1(0,1)
	Gastrointestinal sistem	1(0,1)
	Tiroid	1(0,1)
	Yok	768 (81,1)

4.5.Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların 873 tanesinin hastane sisteminden solunum fonksiyon testi (SFT) sonucuna ulaşıldı. FEV1%: 87,4±20,1, FVC%: 89,6±19,0, FEV1/FVC: 79,8±8,1 olarak saptandı. Toplam 382 hastanın karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) vardı. Bunlardan %4,7'si (n:18) ağır, %14,4'ü (n:55) orta, %40,8'i (n:156) hafif, %40,1'i (n:153) normal düzeyde idi. Sarkoidoz olgularının solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi sonuçlarına göre dağılımları Tablo 12'de özetlenmiştir. Olguların karbonmonoksit difüzyon test sonuçlarına göre dağılımları Şekil 7'de grafik olarak verilmiştir.

Tablo 12.Sarkoidoz olgularının SFT ve DLCO bulgularına göre dağılımları

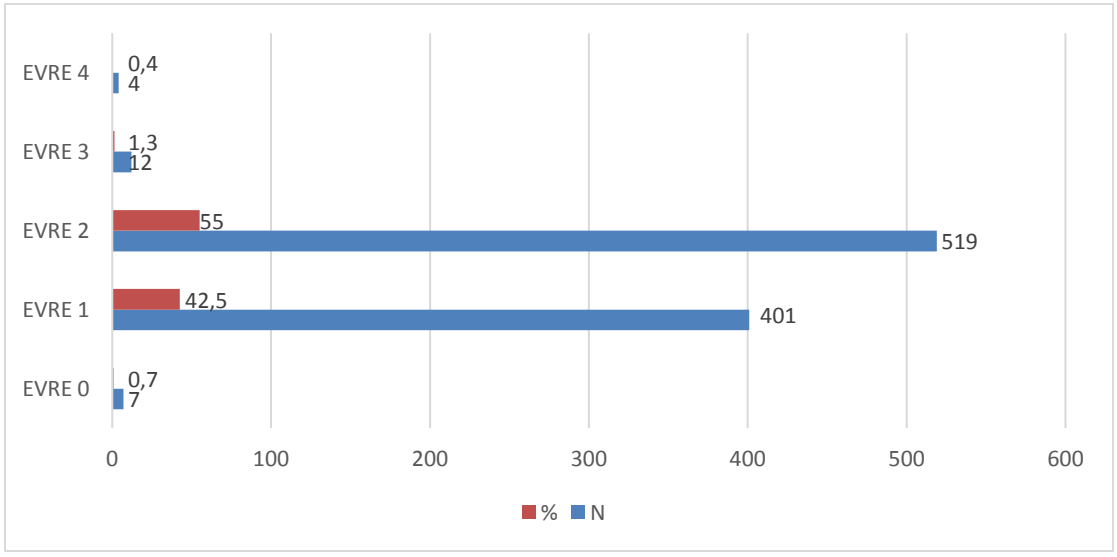
		%(n)	Ortalama±ss
	FEV1%	(873)	87,4±20,1
	FVC%	(873)	89,6±19,0
	FEV1/FVC	(873)	79,8±8,1
FEV1 Sınıflama			
	FEV1<%80	%32,3(282)	
	FEV1≥%80	%67,7(591)	
FVC Sınıflandırma			
	FVC%<80	%25,6(223)	
	FVC%≥80	%74,4(650)	
FEV1/FVC Sınıflandırma			
	FEV1/FVC<70	%9,4 (82)	
	FEV1/FVC≥70	%90,6 (789)	
DLCO Sınıflama			
	Ağır%<40	%4,7(18)	
	Orta%40-59	%14,4(55)	
	Hafif%60-79	%40,8(156)	
	Normal%80-120	%40,1(153)	



Şekil 7. Sarkoidoz olgularının difüzyon kapasitelerine göre sınıflaması

4.6.Evreleme

Siltzbach sınıflaması esas alınarak yapılan radyolojik evrelemeye göre olgular evre 0: %0,7 (n:7), evre 1: %42,5 (n:401), evre 2: %55,0 (n:519), evre 3: %1,3 (n:12), evre 4: %0,4 (n:4) olarak dağılıyordu. Evresi bilinmeyen 24 hasta vardı. Olguların evrelere göre dağılımları Şekil 8'de belirtildiği gibidir.



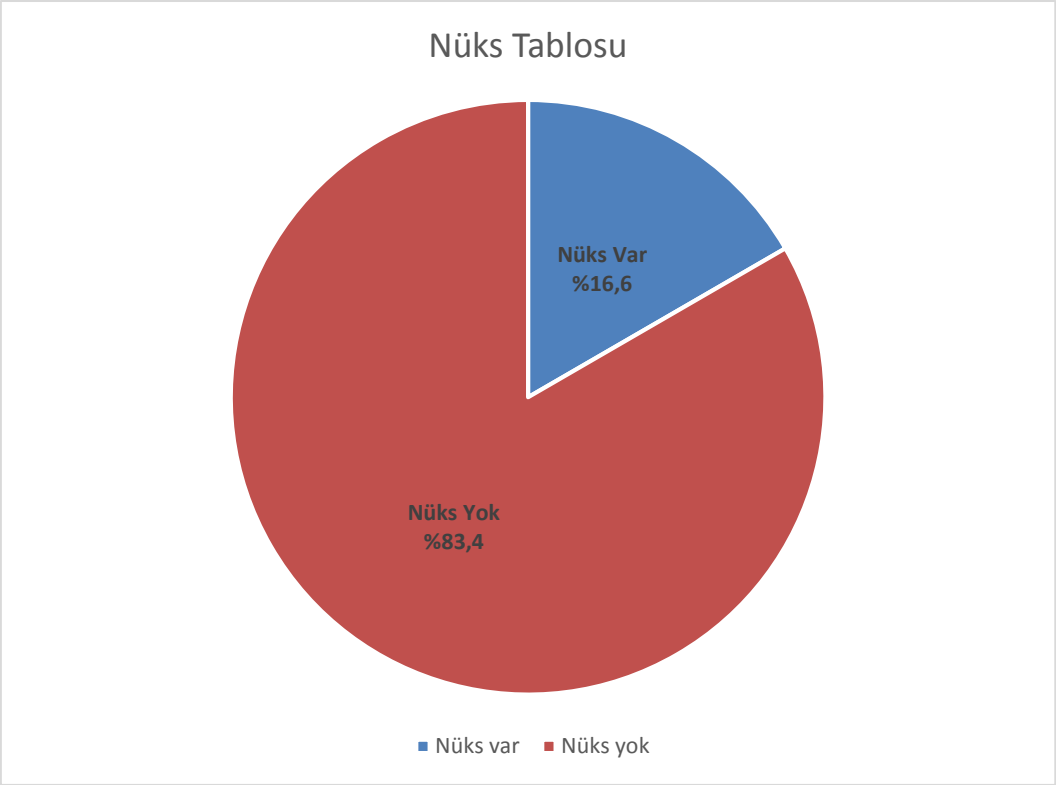
Şekil 8. Sarkoidoz olgularının hastalık evresine göre dağılımı

4.7.Tedavi ve Nüks

Sarkoidoz olgularının %25,1'i (n:240) tedavi almış, %74,9'u (n:717) tedavi almamış. Tanı anında tedavi alan hastaların %96,6'sı (n:229) oral kortikosteroid, %0,8'i (n:2) metotreksat, %2,1'i (n:5) prednol+metotreksat, %0,4'ü (n:1) azatioprin+adalimumab tedavisi almıştır. Tedavide verilen oral kortikosteroidin ortalama dozu 32,5±10,0 mg, ortalama tedavi süreleri 13,5±11,2 aydı. Hastaların %16,6'sında (n:161) nüks olmuş, %83,4'ünde (n:806) nüks olmamış. Yalnız 1 kez nüks olanlar %12,3(n:119), 2 kez nüks olanlar %3,1(n:30), 3 kez nüks olanlar %0,9(n:9), 4 kez nüks olanlar %0,3(n:3)'tür.(Tablo 13). Sarkoidoz hastalarının nüks oranları Şekil 9'da gösterilmiştir.

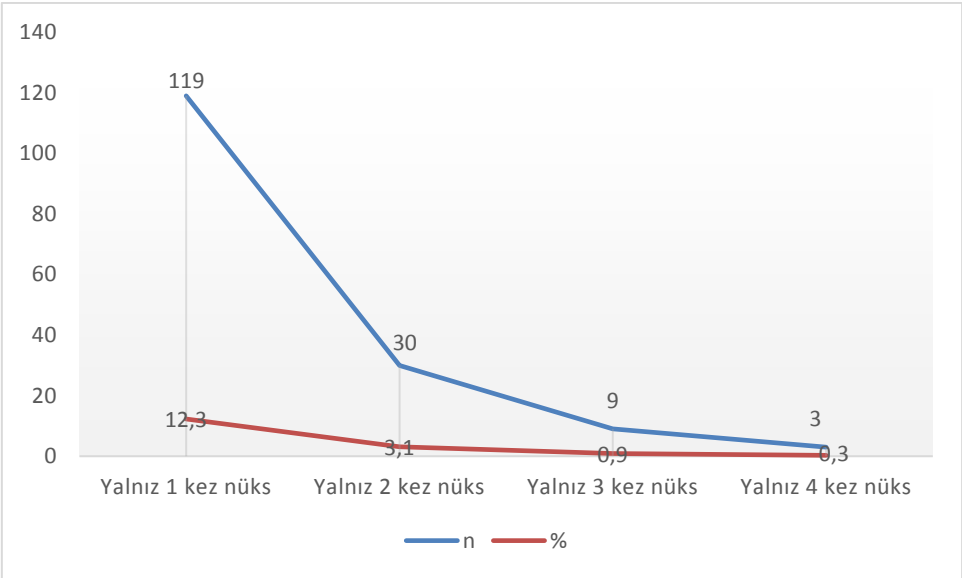
Tablo13.Sarkoidoz olgularının tedavi, remisyon ve nüks parametrelerine göre dağılımları

		%(n)	Ortalama±ss
Tedavi			
	Tedavi almış	%25,1(240)	
	Tedavi almamış	%74,9(717)	
Aldığı Tedavi			
	Oral kortikosteroid	%96,6(229)	
	Metotreksat	%0,8(2)	
	Oral kortikosteroid +Metotreksat	%2,1(5)	
	Azatioprin+Adalimumab	%0,4(1)	
Aldığı tedavinin dozu(mg)			
	Oral kortikosteroid (Prednizon, prednizolon, deflazakort)		32,5±10,0
Ortalama tedavi süresi(Ay)			13,5±11,2
Nüks Sayısı			
	1 kez nüks	%12,3(119)	
	2 kez nüks	%3,1(30)	
	3 kez nüks	%0,9(9)	
	4 kez nüks	%0,3(3)	



Şekil 9. Sarkoidoz hastalarının nüks oranları

Nüks olan sarkoidoz hastalarının sayılara ve oranlara göre dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Nüks olan sarkoidoz hastalarının sayılara ve oranlara göre dağılımı

Sarkoidoz olgularının ortalama nüks süreleri Tablo 14'te verilmiştir.1 kez nüks olanlardan 1 kişinin, 2 kez nüks olanlardan 1 kişinen, 4 kez nüksolanladan 1 kişinin nüks yılı bilinmemektedir.

Tablo 14. Sarkoidoz olgularının ortalama nüks yılları

	Ortanca nüks yılı (Min-Max)
1.Nüks	3(1-15)
2.Nüks	5(2-9)
3.Nüks	6(4-12)
4.Nüks	8(8-8)

Nüks olan sarkoidoz hastalarının birinci nükste %96,2'si (n:152), ikinci nükste %78,0'i (n:32), üçüncü nükste %66,7'si (n:8), dördüncü nükste %100'ü(n:3) oral kortikosteroid tedavisi almış. Hastaların nükste aldığı diğer tedaviler Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Sarkoidoz olgularının nüks sırasında aldıkları tedavilere göre dağılımları

Tedavi	1.Nüks	2.Nüks	3.Nüks	4.Nüks
	%(n)	%(n)	%(n)	%(n)
Oral kortikosteroid	%96,2(152)	%78,0(32)	%66,7(8)	%100(3)
Metotreksat	%0,6(1)	%2,4(1)	-	-
Oral kortikosteroid +Metotreksat	%1,3(2)	%14,6(6)	%25,0(3)	-
Azatioprin	%0,6(1)	-	-	-
Oral kortikosteroid +Azatioprin	%1,3(2)	%2,4(1)	%8,3(1)	-
Oral kortikosteroid +İnfliximab	-	%2,4(1)	-	-

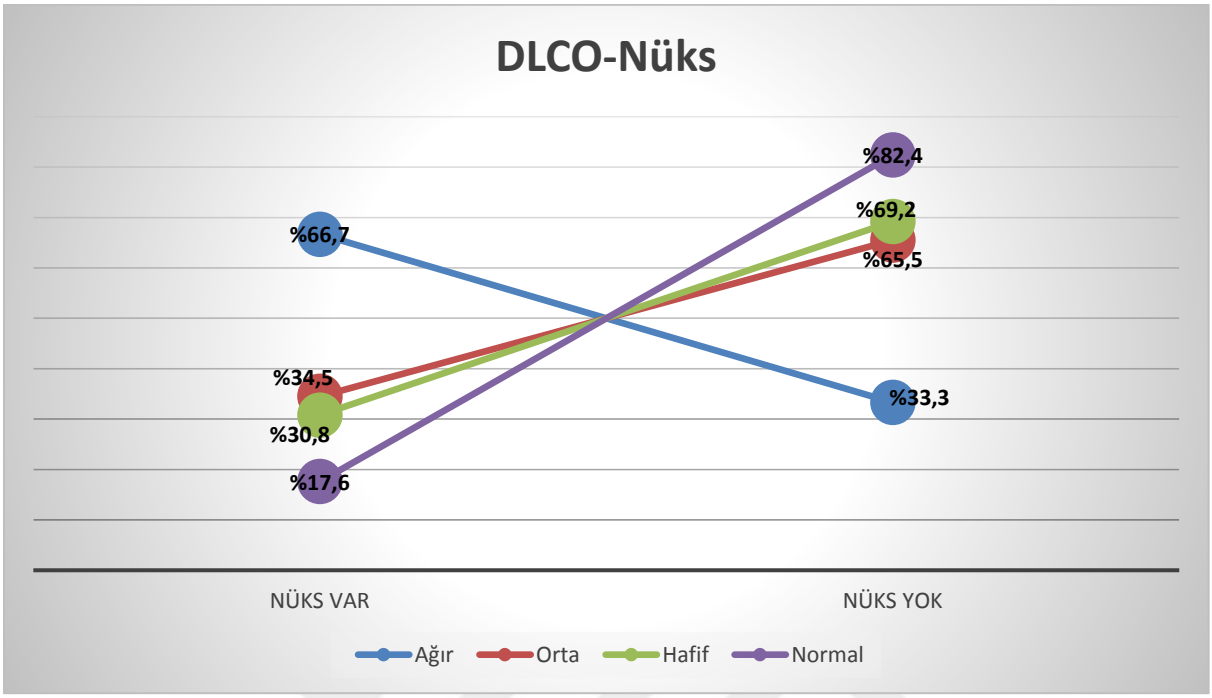
Oral kortikosteroid: Prednizon, prednizolon, deflazakort

Sarkoidoz olgularından nüks olan ve olmayanların demografik verileri, SFT ve DLCO sonuçları, evreleri ve tedavi alma durumları karşılaştırılarak Tablo 16'da gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi düşük olan hastalarda nüks oranlarının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yine hastalığın evresi arttıkça nüks oranlarının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,000). Tedavi alan hastalarda tedavi almayanlara göre nüks oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p:0,000).

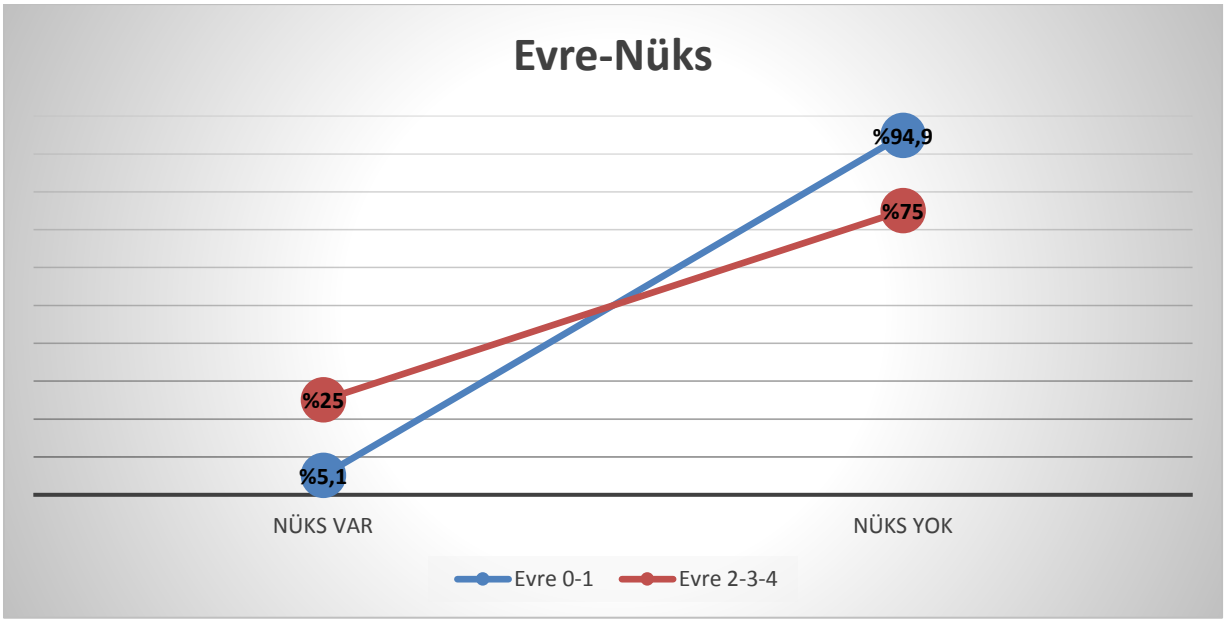
Tablo 16. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Verileri, Solunum Fonksiyonları, Evreleri ve Tedavi Durumlarının Karşılaştırılması

		Nüks Var	Nüks Yok	P
		N(%)/Ortalama±SS	N(%)/Ortalama±SS	
Yaş(yıl)		47,5±11,0	46,3±11,8	0,1
Cinsiyet	Kadın	125(16,8)	619(83,0)	0,8
	Erkek	36(16,1)	187(83,9)	
Ek hastalık	Var	65(18,0)	297(82,0)	0,3
	Yok	96(15,9)	509(84,1)	
Sigara	İçiyor	26(16,8)	129(83,2)	0,5
	İçmiyor	32(19,3)	134(80,7)	
Akciğer fonksiyonları	FEV1<%80	81(28,7)	201(71,3)	0,000*
	FEV1≥%80	73(12,4)	518(87,4)	
	FVC%<80	63(28,1)	161(71,9)	0,001*
	FVC%≥80	91(14,0)	559(86,0)	
	FEV1/FVC<70	17(20,7)	65(79,3)	0,4
	FEV1/FVC≥70	137(17,4)	652(82,6)	
DLCO	Ağır%<40	12(66,7)	6(33,3)	0,000*
	Orta%40-59	19(34,5)	36(65,5)	
	Hafif%60-79	48(30,8)	108(69,2)	
	Normal%80-120	27(17,6)	126(82,4)	
Evre	0	1(14,3)	6(85,7)	0,000*
	1	20(5,0)	381(95,0)	
	2	132(25,4)	387(74,6)	
	3	2(16,7)	10(83,3)	
	4	1(25,0)	3(75,0)	
Tedavi	Almış	80(33,3)	160(66,7)	0,000*
	Almamış	74(10,3)	643(89,7)	
Ortalama tedavi süresi(Ay)		12,94±6,0	13,87±12,9	0,1

Sarkoidoz olgularında karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin ve hastalık evresinin nüks ile ilişkisi Şekil 11 ve 12'de gösterilmiştir.

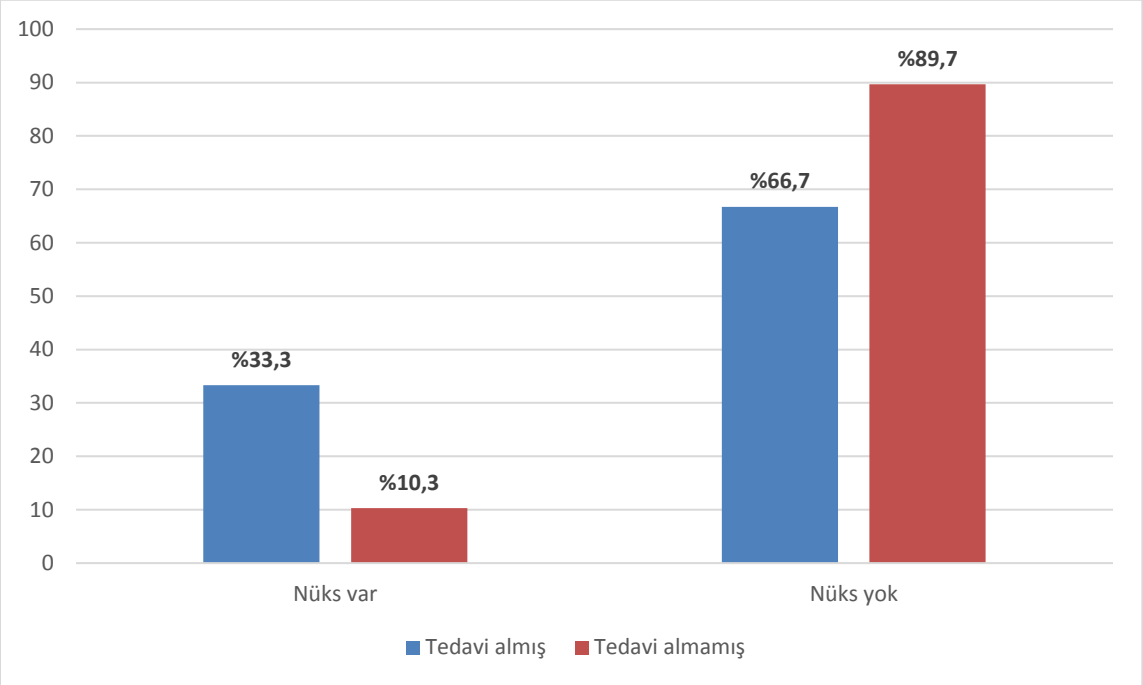


Şekil 11. Sarkoidoz olgularında karbonmonoksit difüzyon kapasitesi'ninnüks ile ilişkisi



Şekil 12. Sarkoidoz olgularının hastalık evresi ile nüks ilişkisine göre dağılımı

Tedavi alan ve tedavi almayan hastalarda görülen nüks oranları Şekil 13'te gösterilmiştir.



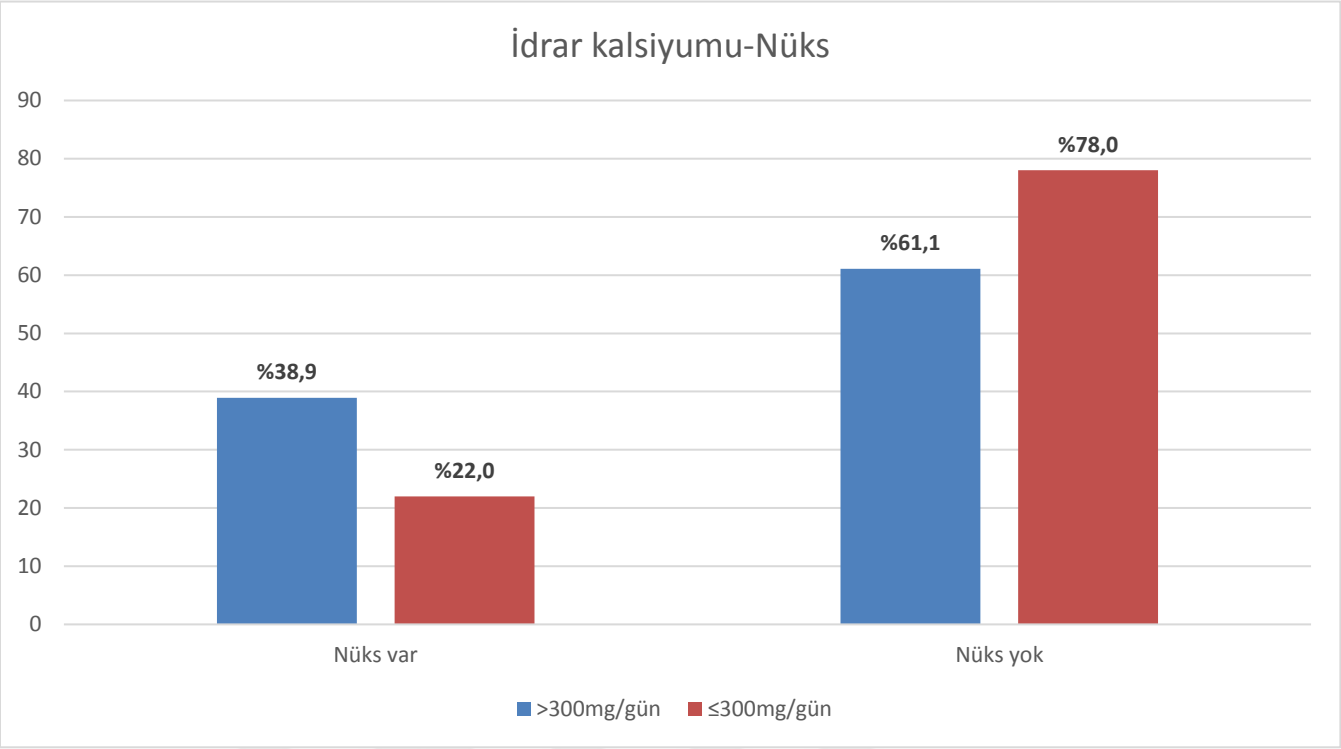
Şekil 13. Tedavi alan ve tedavi almayan hastalardaki nüks oranları

Sarkoidoz olgularında laboratuvar sonuçlarının nüks durumuna etkisi bakılmış olup sonuçlar Tablo 17 ve 18'de yazılmıştır. Sarkoidoz olgularında 24 saatlik idrar kalsiyum değerinin nüks ile ilişkisine göre dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir. Nötrofil/Lenfosit ≥2,0 olanların %20,5'i (n:122) nüks olurken, Nötrofil/Lenfosit<2 olanların %11,3'ü (n:28) nüks olmuştur(p:0,002). 24 saatlik idrar kalsiyumu 300'ün üzerinde olanların %38,9'unda (n:21) nüks varken, 300 ve altında olanların %22,0'sinde (n:58) nüks saptanmıştır(p:0,000). LDH değeri ≥247 olanların %40,0'ında (n:48) nüks saptanırken, <247 olanların %17,5'inde (n:82) nüks saptanmıştır(p:0,000). Nüks olan hastaların serum NLO ortalama 3,3±2,6, ACE değeri ortalama 70±59,8, idrar kalsiyumu ortalama 234,8±173, LDH değeri ortalama 235,8±101,6, albümin değeri ortalama 4,0±0,4 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 17. Nüks olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

			Nüks Var	Nüks Yok	P
		Sınır değer	N(%)	N(%)	
Laboratuvar	Nötrofil/Lenfosit	≥2,0	122(20,5)	474(79,5)	0,002*
		<2,0	28(11,3)	219(88,7)	
	ACE IU/ml	≥53	56(28,1)	143(71,9)	0,2
		<53	62(23,1)	206(76,9)	
	Serum Ca mg/dl	>10,6	4(26,7)	11(73,3)	0,4
		≤10,6	145(19,4)	601(80,6)	
	İdrar Ca mg/gün	>300	21(38,9)	33(61,1)	0,009*
		≤300	58(22,0)	206(78,0)	
	LDH IU/L()	≥247	48(40,0)	72(60,0)	0,000*
		<247	82(17,5)	387(82,5)	
	Albumin g/dl)	<3.2	11(30,6)	25(69,4)	0,2
		≥3,2	120(21,5)	438(78,5)	
	Sedim mm/sa	>30	45(20,8)	171(79,2)	0,8
		≤30	89(20,0)	356(80,0)	
	CRP mg/dl	>3	79(19,4)	328(80,6)	0,8
		≤3	66(19,0)	282(81,0)	

ACE: angiotensin dönüştürücü enzim, Ca: Kalsiyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.



Şekil 14. Sarkoidoz olgularının 24 saatlik idrar kalsiyum değerinin nüks ile ilişkisine göre dağılımı

Tablo 18. Nüks olan ve olmayan gruptaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		Nüks Var	Nüks Yok	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Laboratuvar	Nötrofil/Lenfosit	3,3±2,6	2,7±3,2	0,041*
	ACE IU/ml	70±59,8	57,6±50,2	0,044*
	Serum Ca mg/dl	9,4±0,8	9,4±0,6	0,9
	İdrar Ca mg/gün	234,8±173	189,7±149,6	0,040*
	LDH IU/L	235,8±101,6	206,5±78,5	0,003*
	Albumin g/dl	4,0±0,4	4,1±0,4	0,02*
	Glukoz mg/dl	104,6±32,2	112,6±41,2	0,011
	Sedim mm/sa	27,6±19,3	26,2±18,1	0,4
	CRP mg/dl	13,1±35,4	9,1±21,5	0,1

			Nüks Var	Nüks Yok	P
		Sınır değer	N(%)	N(%)	
Laboratuvar	Nötrofil/Lenfosit	≥2,0	122(20,5)	474(79,5)	0,002*
		<2,0	28(11,3)	219(88,7)	
	ACE IU/ml	≥53	56(28,1)	143(71,9)	0,2
		<53	62(23,1)	206(76,9)	
	Serum Ca mg/dl	>10,6	4(26,7)	11(73,3)	0,4
		≤10,6	145(19,4)	601(80,6)	
	İdrar Ca mg/gün	>300	21(38,9)	33(61,1)	0,009*
		≤300	58(22,0)	206(78,0)	
	LDH IU/L	≥247	48(40,0)	72(60,0)	0,000*
		<247	82(17,5)	387(82,5)	
	Albumin g/dl	<3.2	11(30,6)	25(69,4)	0,2
		≥3,2	120(21,5)	438(78,5)	
	Sedim mm/sa	>30	45(20,8)	171(79,2)	0,8
		≤30	89(20,0)	356(80,0)	
	CRP mg/dl	>3	79(19,4)	328(80,6)	0,8
		≤3	66(19,0)	282(81,0)	

ACE: angiotensin dönüştürücü enzim, Ca: Kalsiyum, LDH:Laktatdehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.

Cox-Regresyon analizine göre sarkoidozdanükse etki eden faktörler Tablo 19'da gösterilmiştir. Evre 2-3-4 olan hastaların nüks olma olasılıkları evre 0-1 olanların nüks olma olasılığına göre 2,7 kat dada fazladır (p:0,041). DLCO değeri 80 ve altında olanların nüks olma olasılıkları 80'in üstünde olanların nüks olma olasılığına göre 2,8

kat daha fazladır(p:0,017). İdrar kalsiyum değeri 300 mg/dl ve üzerinde olanların nüks olma olasılıkları 300mg/dl'den düşük olanların nüks olma olasılığına göre 2,04 kat fazladır(p:0,046)

Tanı sırasında tedavi alan hastaların almayanlara göre nüks oranları yapılan ki-kare testinde anlamlı olarak yüksek saptanmasına rağmen ileri istatistiksel yöntemle yapılan cox-regresyon analizinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. NLO ve LDH değerlerinin yüksek olması yapılan ki-kare testinde nüks ile korele saptanırken, ileri istetistiksel yöntem olan cox-regresyon analizinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Tablo 19. Sarkoidozda nüksü etkileyen faktörler (Cox-Regresyon Analizi)

		HR(%95 CI)	p
DLCO			
	>80*	1	
	79-60	1.77 (0.44-7.03)	0.414
	59-40	1.07 (0.37-3.08)	0.892
	<40	2.80 (1.19-6.54)	0.017**
Evre			
	Evre 0-1*	1	
	Evre 2-3-4	2.69 (1.04-6.98)	0.041**
Tedavi			
	Almamış*	1	
	Almış	1.67 (0.91-3.08)	0.098
İdrar Ca			
	≤300 mg/gün *	1	
	>300 mg/gün	2.04 (1.01-4.13)	0.046**
Nötrofil/Lenfosit			
	<2*	1	
	≥2	1.03 (0.46-2.31)	0.920
LDH			
	<247 IU/L *	1	
	≥247 IU/L	1.97 (0.95-4.08)	0.068

5. TARTIŞMA

5.1.Epidemiyoloji

Hastanemize 2000-2014 yılları arasında başvurup sarkoidoz tanısı ile en az 5 yıl takibi yapılmış olan 967 hastanın demografik verilerini, nüks oranlarını ve nükse etki eden faktörlerini araştırdık. Hastalık evresi 2-3-4 olanlarda hastalık evresi 0-1 olanlara göre nüks oranları anlamlı olarak yüksek saptandı. Karbonmonoksit difüzyon testi düşük olan hastalarda nüks oranları literatür ile uyumlu olup anlamlı olarak yüksek saptandı. İdrar kalsiyumu 300mg/gün üzeri olan hastalarda, idrar kalsiyumu 300mg/gün ve altında olan hastalara göre nüks oranları anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sarkoidoz sıklığı cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızdaki hastaların %76,9'u (n:744) kadın, %23,1'i (n:223) erkek olarak saptanmış olup, kadın/erkek oranı 3,3'tür. Musellim ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranı 2,08 olarak bulunmuştur (12).

ACCES çalışmasında kadın/erkek oranının 1,77, İngiliz çalışmasında ise 1,11 olduğu görülmüştür (18,19).

Sarkoidozda kadın hasta oranının erkeğe göre fazla olmasının nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Üçüncü basamak göğüs hastalıkları dal hastanesinde geniş bir hasta grubunda yaptığımız çalışmamızda kadın hasta oranı diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek olmakla beraber Müsellim ve arkadaşlarının Türk toplumunda bulduğu daha yüksek kadın/erkek oranı ile uyumluydu.

Sarkoidoz en sık 20-40 yaşları arasında görülürken, Türkiye'de yapılan çalışmada yaş ortalaması 44±13 olarak saptanmıştır (12).

Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 53,22±10,22 olarak saptanmıştır (99).

Çalışmamızda yaş ortalaması Türkiye'de yapılan çalışma ile orantılı olarak 46,5±11,7(min-max 16-85) olarak saptanmıştır.

Literatürde sarkoidoz sigara içmeyenlerde içenlere oranla daha çok bildirilmiştir. Çalışmalarda bu oran %21,9- %30 olarak bildirilmiştir (100,101). 2004 yılında yapılan ACCES çalışmasında da sigara kullanımı ve sarkoidoz arasında negatif korelasyon varlığı belirtilmiştir (102). 2016 yılında yapılan bir çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre BAL sıvısında CD4/CD8 lenfosit oranı ve alveolarmakrofajlar düşük saptamıştır (103). Alveolar makrofajların sarkoidoz patogenezinde rol oynadığı bilindiğinden sigara içenlerde alveolar makrofajların azalmasına bağlı sarkoidoz görülme oranının da azaldığı düşünülebilir.

Hastalarımızın %16'sı (n:155) sigara kullanırken, %17,2'si (n:166) sigara kullanmamaktaydı. Sigara hikayesi bilinmeyen [%66,8(n:646)] hastaların kayıt eksikliklerinin; hastaların çoğunluğunu oluşturan kadınların sigara kullanmaması nedeni ile yazılmamış olması veya polikliniklerin yoğunluğuna bağlı olduğu düşünüldü.

5.2. Klinik

Hastalarımız, toplumumuzda yapılmış çalışmayla uyumlu olarak en sık ; öksürük %60,7 (n:478), dispne %57,4 (n:449) ve göğüs ağrısı %32,8 (257) şikayeti ile başvurmuşlardır (20).

Ekstrapulmoner tutulum değişik oranlarda bildirilmiş olmakla beraber geniş hasta gruplarının incelendiği 2011 yılı TTD çalışmasında %40,6 ve 2001 yılı ACCESS çalışmasında ise %36 olarak bulunmuştur (19,20).

Çalışmamızda ekstrapulmoner organ tutulum oranı %21,6 olarak saptanmıştır. Hastalarımızda ekstrapulmoner tutulumun daha düşük oranda görülmesi hastanemizin dal hastanesi olup solunum sıkıntısı ile başvuran hasta sayısının fazlalığı ve ekstrapulmoner tutulumu olan hastaların multidisipliner tetkik ve takibinin yapıldığı 3. basamak sağlık kurumlarında izlemiyle ilişkili olabilir.

Hastalarımızda ekstrapulmoner tutulum literatürle uyumlu olarak en sık cilt tutulumu [%13,2 (n=128)] ve ikinci sıklıkta göz tutulumu [%5,4 (n=51)] olarak saptanmıştır (19,20).

Çalışma grubumuzda en sık kullanılan tanı yöntemi yapılan çalışmalarla uyumlu olarak %34 (n:329) oranıyla fiberoptik bronkoskopi (TBNA, TBB, BB) dir (104,105,106).

Bunu %19,9 (n:192) ile EBUS, %16,5 (n:160) ile MDX izlemektedir.

5.3.Solunum Fonksiyon Testleri

Türkiye'de yapılan 40 hastanın incelendiği bir çalışmada olguların %40'ında FEV1'de, %37'sinde FVC'de ve %60'ında DLCO'da düşme saptanmıştır. Aynı çalışmada evre ilerledikçe FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinin tümünde düşme olduğu ve DLCO'daki azalmanın daha ön planda olduğu bildirilmiştir (107).

ACCESS çalışmasında hastaların %37,9'unda (n:262) FEV1, %31,2'sinde (n:216) FVC %80'in altında saptanmış, %14'ünde FEV1/FVC oranı 70'in altında bulunmuştur. Genel olarak sarkoidozlu hastaların %15-50'sinde DLCO'da azalma bildirilmiştir (19).

İngiltere'de Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obstruktif bozukluk %57, restriktif tip bozukluk %6 saptanmıştır (108).

Yapılan çalışmalarda olduğu gibi sarkoidozda farklı spirometrik değişiklikler görülebilir. Çalışmamızda hastaların %32,3'ünde (n:282) FEV1, %25,6'sında (n:223) FVC değeri <%80 saptanmıştır. %9,4'ünde (n:82) FEV1/FVC<70 saptanmıştır.

Sarkoidozdaalveola-kapiller membranın kalınlaşması, alveolar yüzeyin azalması, pulmoner kapiller kan hacminin azalması difüzyon kapasitesini azaltan nedenlerdendir. DLCO testi yapılan hastalarımızın %4,7'si (n:18) ağır, %14,4'ü (n:55) orta, %40,8'i (n:156) hafif, %40,1'i (n:153) normal saptanmıştır.

5.4. Evreleme

Hastalarımız Siltzbach sınıflamasına göre radyolojik olarak evrelendiğinde; %0,7'si (n=7) evre 0, %42,5'i (n=401) evre 1, %55,0'i (n=519) evre2, %1,3'ü (n=12) evre 3 ve %0,4'ü (n=4) evre 4 olarak saptanmıştır. 24 hastanın tanı anındaki akciğer grafisinin sistemde olmamasından dolayı evresi belirlenememiştir.

ACCESS çalışması ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde ilk başvuru anında hastaların çoğu evre 1 ve evre 2 olarak bildirilmiştir (19,104,109).

5.5.Tedavi

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyonun sık görülmesi ve bütün olgularda tedavi gerekmemesi; sarkoidozda tedavi endikasyonlarını, seçilecek tedavileri ve tedavi süresini tartışmalı hale getirmektedir (4).

Zheng ve arkadaşlarının 2019 yılında 203 hasta ile yaptığı çalışmada %47,2 (n:96) hastaya steroid tedavi verilirken, %53,5 (n:107) hastaya tedavi başlanmamıştır (99).

Erbaycu ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları 69 hastalık seride hastaların %60,1'inin (n:42) tedavi ihtiyacı gerektirmediğini ve %39,9'unun (n:27) tedavi aldığını bildirmiştir (110).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi alan hasta oranı daha az olarak saptanmıştır (n:717/n:240).

Sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilen ilaç sistemik kortikosteroidlerdir (45).

Tedavi alan hastalarımızda da tedavi seçeneği; %96,6'sı (n:229) oral kortikosteroid, %0,8'i (n:2) metotreksat, %2,1'i (n:5) oral kortikosteroid +metotreksat, %0,4'ü (1) azatioprin+ adalimumab olmuştur.

Sarkoidoz hastalarında uygun steroid dozunun tespiti açısından yapılan randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, ATS/ERS/WASOG sarkoidoz hastalarında başlangıç oral kortikosteroid (prednizolon) dozunu 20-40 mg/gün olarak önermiş, BTS 0,5 mg/kg/gün olarak önermiştir.

Çalışmamızda, rehberlerde önerilen şekilde ve yapılan çalışmalarla benzer olarak oral kortikosteroid ortalama 32,5±10,00 mg/gün saptanmıştır (10,82,99,110,111).

Tedavi süresi; ATS/ERS/WASOG önerilerinde hastaların 1-3. aylar içinde değerlendirilmesi, tedaviye yanıt alınan hastalarda KS dozunun azaltılarak 5-10 mg/gün'e kadar düşülmesi ve sonrasında tedaviye en az 12 ay devam edilmesi

önerilirken, BTS kılavuzunda değerlendirmenin 1 ay sonra yapılması hastalığın stabil olduğu ilaç dozunda 6-24 ay idame olarak devam edilmesi önerilmektedir (112).

Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi süresi 9-12 ay, Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi süresi 12 ay, Erbaycu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tedavi süresi 19,8 ay olarak bildirilmiştir (99,109,110).

Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak steroid tedavisi alan hastaların ortalama tedavi süresi 13,5±11,2 ay saptanmıştır.

5.6.Nüks

Çalışmalarda sarkoidozda %22,6-26 arasında oranlarda nüks bildirilmiştir (94,110).

Geniş vaka serilerinde tedavisiz izlenen hastalardaki spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde olduğu gösterilmiştir (5).

Hasta grubumuzda literatüre benzer şekilde %16,6 (n:161) nüks görülürken %83,4 (n:806) nüks görülmemiştir. Çalışmamızda tanı anında tedavi başlanmayan 717 (%74,9) hastanın takipte %89,6'sında (n:643) nüks gözlenmemiş ve %10,4'unda (n:74) ise en az 1 kez nüks gözlenmiştir. Tanı aldıktan sonra tedavi başlanan 240 (%25,1) hastanın takipte %66,7'sinde (160) nüks gözlenmemiş ve %33,3'unda (n:80) en az 1 kez nüks gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi 7,3±2,2 yıl saptanmıştır. Nüks sayılarına bakıldığında; %12,3(n:119)'ünün 1 kez, %3,1(n:30)'inin 2 kez, %0,9(9)'unun 3 kez, %0,3(3)'ünün 4 kez nüks olduğu saptanmıştır. Literatürde 17 hasta ile yapılan bir çalışmada benzer nüks oranları bildirilmiştir (113).

Ortalama 7 yıllık takip süresince hastaların ortalama nüks yılı: 1.nüks için 3 yıl, 2. nüks için 5 yıl, 3. nüks için 6 yıl ve 4. nüks için 8 yıl olarak bulunmuştur.

Tanıdan sonra tedavi alan 240 hastanın sadece 10 tanesinde tedavi bitiminden 1 yıl sonra nüks saptanmıştır. Tedavi kesildikten sonra nüks olan diğer 70 kişinin nüks zamanı 1 yıldan daha uzun sürede saptanmıştır. Rizzato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prednizon tedavisi alan 30 hastanın 25'inde tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde nüks saptanmış (98).

Hastalarımızda tedavi kesildikten sonra takip eden 1-2 ay içinde nüks olmamasını ortalama tedavi süresinin 13,5±11,2 ay gibi uzun bir süre olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Hastalara 1. nükste %96,2 (152) oral kortikosteroid, %1,3 (n:2) oral kortikosteroid +metotreksat, %1,3 (n:2) oral kortikosteroid +azatioprin, %0,6 (n:1) metotreksat ve %0,6 (n:1) azatioprin kullanılmıştır.

2. nükste %78,0 (n:32) oral kortikosteroid, %14,6 (n:6) oral kortikosteroid +metotreksat, %2,4 (n:1) metotreksat, %2,4 (1) oral kortikosteroid +azatioprin ve %2,4 (n:1) oral kortikosteroid +infliximab kullanılmıştır.

3. nükste %66,7 (n:8) oral kortikosteroid, %25,0 (n:3) oral kortikosteroid +metotreksat ve %8,3 (n:1) oral kortikosteroid +azatioprin kullanmıştır.

4. nüks görülen hastamıza da oral kortikosteroid kullanmıştır.

Hastaların nüks sırasında aldığı tedavileri tanı anında aldığı tedaviler gibi ağırlıklı olarak oral kortikosteroidler olmuştur. Yayınlarda da oral kortikosteroidlerin hem tanıda hem de nükste ilk tercih edilen ilaçlar olduğu belirtilmiştir. Steroid toksisitesi olan ve streoidin yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda steroid koruyucu tedaviler önerilmiştir. Alternatif ilaçlarla steroidleri karşılaştıran prospektif çalışmalar olmamakla birlikte ikinci basamak tedavide yaygın olarak önerilen ilaçlar metotreksat, azatioprin, antimalaryal ilaçlarla mikofenolat ve leflunomiddir (4).

Hasta grubumuzda da ikinci basamak tedavide en sık metotreksat ya da oral kortikosteroid ve metotreksat birlikte kullanılmıştır.

Çalışmamızda nüks olan hastaların yaş ortalaması 47,5±11,0 iken nüks olmayanların yaş ortalaması 46,3±11,8'dir (p:0,1). Kadın hastaların %16,8'inde (n:125) nüks olurken, erkek hastaların %16,1'inde (36) nüks olmuştur (p:0,8). Yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızla uyumlu olarak yaş ve cinsiyetin nüks ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (94,99).

Sigara içenlerde %16,8 (n:26) nüks görülürken, içmeyenlerde %19,3 (n:32) nüks görülmüştür ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,5).

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada sigara kullanım bilgilerinin eksikliği nedeni ile bu sonucun güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

5.7. Laboratuvar

ACE: ACE düzeyinin sarkoidozlu hastalarda %30-80'inde yüksek bulunduğu ve total granülom yüküyle ilişki olabileceği düşünülmekle birlikte aktif hastalık döneminde bile normal olarak bulunabileceği bilinmektedir (18).

Çalışmamızda nüks olanların serum ACE ortalaması 70±59,8 IU/ml iken, nüks olmayanlarda 57,6±50,2 IU/ml saptanmıştır (0,044).

Hiperkalsiüri: Sarkoidozda hiperkalsiüri en sık görülen renal patoloji formudur. Cut-off değeri >300 mg/gün alınırsa görülme oranı %50 iken, >200mg/gün alınırsa görülme oranı %62'dir (114).

Hastalarımızın laboratuvar sonuçlarında idrar Ca değeri 300 mg/gün üzerinde olanların %38,9'unda (n:21) nüks saptanırken, %61,1'inde (n:33) nüks saptanmamıştır.

İdrar Ca değeri 300 mg/gün ve altında olanların %22'sinde (n:58) nüks saptanırken, %78'inde (n:206) nüks saptanmamıştır.

İdrar Ca değeri 300 mg/gün üzerinde olan hasta grubundaki nüks oranı; idrar Ca değeri 300 mg/gün ve altında olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,002).

2018'de 281 hasta ile yapılan çalışmada hiperkalsiüri oranı %22,7 olarak saptanmıştır (115).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO): Nötrofil lenfosit oranı (NLO) pek çok kronik hastalıkta çabuk ve kolay uygulanabilen bir inflamasyon belirteci olarak belirlenmiştir (116,117).

SarkoidozdaNLO'nun rolünü gösteren çalışmalar kısıtlıdır (78,118,119).

NLO değeri 2,0 üzerinde olanların %20,5'ini (n:122) nüks hastaları oluştururken, %79,5'ini (n:474) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

NLO değeri 2,0 altında olanların %11,3'ünü (n:28) nüks hastaları oluştururken, %88,7'sini (n:219) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

NLO değeri 2,0 üzerinde olan hasta grubundaki nüks oranı; NLO değeri 2,0 altında olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (p:0,002). Yapılan çok değişkenli analizlerde bu değerin anlamlı olmadığı saptanmıştır.

LDH: 2010 yılında spinalkordsarkoidozu ile ilgili yapılan çalışmada hastaların srerum LDH düzeyleri yüksek saptanmıştır (120).

Bazı interstisyel pnömonilerde (Kriptojenikfibrozanalveolit, ekstrensek alerjik alveolit) serum LDH değerlerinde artış saptanmış (121).

LDH değeri ≥247 IU/L olan hastaların %40'ını (n:48) nüks hastaları oluştururken, %60'ını (n:72) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

LDH değeri <247 IU/L olanların %17,5'ini (n:82) nüks hastaları oluştururken, %82,5'ini (n:387) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

LDH değeri 247 IU/L ve üzerinde olan hasta grubundaki nüks oranı; LDH değeri 247 IU/L altında olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (p:0,002*). Yapılan çok değişkenli analizlerde bu değerin anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Bir çalışmada steroid alan hastalarda dolaşımdaki yüksek nötrofil oranlarının nüks ile ilişkili olduğu saptanmış. Aynı çalışmada serumdaki yüksek LDH değerlerinin tek değişkenli analizinde nüks ile anlamlı ilişkisi saptanmış ancak çok değişkenli analizde anlamlılık saptanmamıştır (99).

Nüks ile karşılaştırılan diğer laboratuvar değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

SFT: Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içme ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmış, sigara içenlerde FEV1 ve FEV1/FVC oranının azalmasına bağlı nüksün arttığı düşünülmüştür (99).

FEV1 değeri %80'in altında olan hastaların %28,7'sini (n:81) nüks hastaları oluştururken, %71,3'ünü (n:201) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FEV1 değeri %80 ve üstünde olan hastaların %12,4'ünü (n:73) nüks hastaları oluştururken, %87,4'ünü (n:518) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FEV1 değeri %80'in altında olan hasta grubundaki nüks oranı; FEV1 değeri %80 ve üstünde olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (p:0,000)

FVC değeri %80'in altında olan hastaların %28,1'ini (n:63) nüks hastaları oluştururken, %71,9'unu (n:161) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FVC değeri %80 ve üstünde olan hastaların %14'ünü (n:91) nüks hastaları oluştururken, %86'sını (n:559) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FVC değeri %80'in altında olan hasta grubundaki nüks oranı; FVC değeri %80 ve üstünde olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (p:0,001).

FEV1 ve FVC değerlerinin <%80 olmasının nüksle anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

FEV1/FVC değeri %70'in altında olan hastaların %20,7'sini (n:11) nüks hastaları oluştururken, %79,3'ünü (n:65) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FEV1/FVC değeri %70 ve üstünde olan hastaların %17,4'ünü (n:137) nüks hastaları oluştururken, %82,6'sını (n:652) nüks görülmeyen hastalar oluşturmuştur.

FEV1/FVC değeri %70'in altında olan hasta grubundaki nüks oranı; FEV1/FVC değeri %70 ve üstünde olan hasta grubundaki nüks oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmemiştir (p:0,4)

DLCO'da azalma arttıkça nüks oranlarında artış olduğu saptanmıştır(p:0,000).

2019 yılında yapılan bir çalışmada FVC ve DLCO nunnüks ile anlamlı ilişkisi saptanmamış olup bunu küçük örneklem büyüklüğüne bağlamışlardır (99).

Bir çalışmada evrenin ilerlemesi ile DLCO da düşme ve solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme arasında anlamlı ilişki saptanmış (122).

Çalışmamızda evre 0-1 hastalara göre evre 2-3-4 hastalarda nüks anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(p:0,000)

2017 yılında 1199 hasta ile yapılan bir çalışmada radyolojik evre ile solunum fonksiyon testlerinin korele olduğu saptanmış (123).

Yapılan diğer çalışmalarda da solunum fonksiyon testi ile evre arasındaki ilişki karşılaştırılmış olup hastalığın evresi ilerledikçe solunum fonksiyon testinde anlamlı düşüş, hipoksemi, difüzyon ve egzersiz kapasitesinde azalma olduğu saptanmış (15,8). Solunum fonksiyon testinde kötüleşme olması parankim tutulumunda artış olması ile korele olup hastalığın radyolojik olarak evresini de artırmaktadir, bununla birlikte ileri evredeki hastalarda daha fazla nüks olacağı öngörülmektedir (107,124).

Araştırmacıların genel görüşü steroidlerin hastalığın doğal seyrini değiştirmediği, hatta steroidle remisyona sokulan hastalarda relaps oranlarında artış olabileceği yönündedir (4).

Spontan remisyona giren sarkoidozlu olgularda klinik alevlenme nadiren görülmektedir, oysa tedavi gören olgularda tedavi kesildikten sonra nüks sıklığı artmıştır (125).

Tedavi: Kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra nüks sıklığı %13,5-%74 arasında değişen yüzdelerle bildirilmiştir (94,98126).

Olgularımızda da nüks oranı; KS tedavisi almış (n:240) olan grupta %33,3 (n:80) ve tedavi almayan olgu grubunda %10,3 (n:74) olarak tespit edilmiştir. Steroidtedavisinin etkinliği tartışmalı olmakla birlikte tedavi alan hastalarda nüks oranlarının fazla olmasının; KS tedavi alan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak tedavi almayanlara göre daha kötü olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda nüks olan hastalarda ortalama tedavi süresi 12,94±6,0 ay saptanırken, nüks olmayanlarda ortalama tedavi süresi 13,87±12,9 ay saptanmıştır. Nüks olmayanların tanıdan sonra aldıkları tedavi süresi nüks olanlara göre fazla süre olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Tanıdan sonrak dönemde tedavi alan hastaların almayanlara göre nüks oranları yapılan ki-kare testinde anlamlı olarak yüksek saptanmasına rağmen ileri istatistiksel yöntemle yapılan cox-regresyon analizinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. NLO ve LDH değerlerinin yüksek olması yapılan ki-kare testinde nüks ile korele saptanırken, ileri istetistiksel yöntem olan cox-regresyon analizinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Geniş hasta grubunu içeren çalışmamızda Cox-Regresyon analizine göre; evre 2-3-4 olan hastaların nüks olma olasılıkları evre 0-1 olanların nüks olma olasılığına göre 2,7 kat daha fazladır (p:0,041). DLCO değeri 80 ve altında olanların nüks olma olasılıkları 80'in üstünde olanların nüks olma olasılığına göre 2,8 kat daha fazladır (p:0,017). İdrar kalsiyum değeri 300 mg/gün ve üzerinde olanların nüks olma olasılıkları 300mg/gün'den düşük olanların nüks olma olasılığına göre 2,04 kat fazladır (p:0,046).

Literatürde hastalığın ileri evre olması ve DLCO'nun düşük olmasının nüksü artırdığı ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte, 24 saatlik idrar kalsiyum yüksekliğinin nüks oranlarına etkisi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç durulmaktadır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya 967 hasta dahil edildi.
2. Hastaların ortalama takip sürresi: 7,3±2,2 yıl idi.
3. Cinsiyet oranına bakıldığında kadın hastaların erkek hastalara göre fazla olduğu saptandı (K/E: 3,3).
4. Hastaların sigara kullanma ve kullanmama oranları yaklaşık olarak eşitti, ancak hastaların %66,8'inin (n:646) sigara kullanım bilgisi yoktu.
5. Nötrofil/Lenfosit ortalama 2,8±3,1(n:843) olarak normalin üstünde saptandı.
6. Ekstrapulmoner tutulum en sık cilt [%13,2(n=128)], 2. sıklıkta göz tutulumu [%5,4(n=51)] olarak saptandı.
7. Çalışma grubumuzda en sık kullanılan tanı yöntemi %34 oranı ile FOB (TBNA, BB, TBB) idi.
8. Sarkoidoz hastalarının %32,3'ünde FEV1, %25,6'sında FVC değeri <%80 saptanmıştır.
9. Hasta grubunun çoğunu evre 1 (%42,5) ve evre 2 (%55,0) hastalar oluşturmaktaydı.
10. Tedavi alanların tanıda ve nükste en sık oral kortikosteroid kullandığı saptandı. (Tanı: %96,6, 1. Nüks: %96,2)
11. Steroid tedavisi alan hastaların ortalama tedavi süresi 13,5±11,2 ay saptandı.
12. Hasta grubumuzun %16,6'sında nüks görülürken %83,4'ünde nüks görülmemiştir.
13. Çalışmamızda nüksün yaş ve cinsiyetle anlamlı ilişkisi saptanmadı.
14. FEV1 ve FVC değerinin <%80 olmasının nüksle anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.
15. DLCO'nun düşük olması ile nüks arasında anlamlı ilişki saptandı.
16. Serum LDH değerinin 247 IU/L üzerinde olmasının nüksle anlamlı ilişkisi saptandı.
17. Serum Nötrofil/Lenfosit değerinin 2,0 ve üzerinde olmasının nüksle anlamlı ilişkisi saptandı.
18. İdrar kalsiyum değerinin 300mg/gün üzerinde olmasının nüksle anlamlı ilişkisi saptandı.

19. Çok değişkenli ileri istatistik yönteminde laboratuvar sonuçlarından sadece idrar kalsiyum düzeyinin 300mg/gün üzerinde olması nüksle anlamlı ilişkili saptandı.
20. Steroid tedavisi alanlarda nüks anlamlı olarak yüksek saptandı.

7.KAYNAKLAR

1 Abakay Ö. Sarkoidoz tanı ve tedavisinde yenilikler Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 379-386,

2 Zissel G, Muller J. Sarcoidosis: Historical perspective and immunopathogenesis. Respir Med 1998; 92: 126-40

3 Fraser GF. Diagnosis of Disease of the Chest, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company 1999; 3(41):1533-1583

4 Lazar CA and Culver DA, Treatment of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med, 2010. 31(4): p. 501-18.

5 Costabel U, Sarcoidosis: clinical update. Eur Respir J Suppl, 2001. 32: p. 56s-68s.

6 Baughman RP, Lower EE. Steroid Sparing Alternative Treatments for Sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18(4):853-64

7 American Thoracic Society, Statement on Sarcoidosis. Am. J.Respir.Care Med, 1999 Aug; Vol 160 Number 2 : P 736-755

8 Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders, Third Edition, New York. McGraw-Hill 1998; 1(69):1055-1068

9 Hutchinson J. Cases of Mortimer's malady. Arch Surg (London). 1989; 9:307-314

10 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 ATSBoard of Directors and by the ERS Executive Comitee 1999. Am J Respir Crit Car Med 1999; 160(2):736-755

11 James G. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. Clinics in Chest Medicine 1997; 18:663-679

12 Musellim B,Kumbasar OO, OngenG, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respir Med 2009; 103: 907-12.

13 Boer S,Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. Sarcoidosis. Chronic Resp Dis 2010; 7:247-58.

14 Reich, J. and R. Johnson, Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, 1996. 13(2): p. 173-177

15 Costabel U and Hunninghake GW, ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J, 1999. 14(4): p. 735-7.

16 Hosoda Y, Sasagawa S and Yasuda N, Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. Curr Opin Pulm Med, 2002. 8(5): p. 424-8.

17 Hunninghake, G., et al., ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG, 1999. 16(2): p. 149.

18 Gribbin, J., et al., Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax, 2006. 61(11): p. 980-985.

19 Baughman, R.P., et al., Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. 164(10): p. 1885-1889.

20 Okumus, G., et al., Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. Respirology, 2011. 16(3): p. 446-450.
21 Kumbasar Ö.Ö. Sarkoidoz: Solunum Sistemi ve Hastalıkları.istanbul Tıp kitabevi, 2010:5.3:1101-11
22 Barnard, J., et al., Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). Journal of occupational and environmental medicine 2005. 47(3): p. 226-234.
23 Crowley, L.E., et al., "Sarcoid like" granulomatous pulmonary disease in World Trade Center disaster responders. American journal of industrial medicine, 2011. 54(3): p. 175-184.
24 Song, Z., et al., Mycobacterial catalase–peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. Journal of Experimental Medicine, 2005. 201(5): p. 755-767.
25 Mertenstein H. Knochveranderungen bei lupus pernio. Z Haut Geschlechskr 1923; 7:308
26 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med. 1997;336 (17):1224.
27 Rybicki, B.A., et al., Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. American journal of epidemiology, 2001. 153(2): p. 188-193.
28 Maliarik MJ et al., Analysis of HLA-DPB1 polymorphisms in African-Americans with sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(1): p. 111-4. 120.
29 Ina Y et al., HLA and sarcoidosis in the Japanese. Chest, 1989. 95(6): p. 1257-61.
30 Foley PJ et al., Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001. 25(3): p. 272-7.
31 Iannuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS, Sarcoidosis. N Engl J Med, 2007. 357(21): p. 2153-65.
32 Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. Ceviri Celikbaş U. 2. Baskı İstanbul Nobel Tıp 1995; 40-45, 403-405.
33 Ma Y, Gal A, Koss M. Reprint of: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. Semin Diagn Pathol. 2018;35(5):324-333.
34 Moller DR1. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16(1):24-31.
35 West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Edinburgh: Mosby; 2011:1641-51.
36 Moller D, Systemic sarcoidosis. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 2008. 1055: p. 1125-42.
37 Tazi, A., et al., Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph. Thorax, 1994. 49(8): p. 793-797.
38 Sharma, O.P. Sarcoidosis: clinical, laboratory, and immunologic aspects. in Seminars in roentgenology. 1985. Elsevier.
39 Scadding, J., Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. British medical journal, 1961. 2(5261): p. 1165
40 Laing G, Moffat M, Cleland J, Christie G, Fitch P, Paterson E, Dempsey ... Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR., Sarcoidosis. BMJ, 2009. 339: p. b3206.
41 Çapan N, Ertürk A. Sarkoidoz: Erdoğan Y and Samurkaşoğlu B, eds. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara: Mesut matbaacılık, 2004: p. 169-195.
42 Nishino M, Lee KS, İtoh H,Hatabu H.The spectrum of pulmonary sarcoidosis: varaitions of high resolution CT findings and clues for specific diagnosis. Eur J Radiol 2010; 73: 66-73.

43 Fraser, R., N. Colman, and N. Müller, Synopsis of the chest diseases. Türktaş H (editör), 2006. 3: p. 161-87.
44 Yasmine, S., Andrew P. Çeviri Dr. İtil O. Sarkoidoz. Çeviri Sabri Uçan E. Current Göğüs hastalıkları güncel tanı ve tedavi. Ankara: Güneş kitapevi, 2005: p. 131-139.
45 Judson MA, Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. Am J Med Sci, 2008. 335(1): p. 26-33.
46 Jabs, D.A. and C.J. Johns, Ocular involvement in chronic sarcoidosis. American journal of ophthalmology, 1986. 102(3): p. 297-301.
47 Devaney, K., et al., Hepatic sarcoidosis: clinicopathologic features in 100 patients. The American journal of surgical pathology, 1993. 17(12): p. 1272-1280
48 Alam, I., et al., Diffuse Intrahepatic Biliary Strictures in Sarcoidosis Resembling Sclerosing Cholangitis (Case Report and Review of the Literature). Digestive diseases and sciences, 1997. 42(6): p. 1295-1301.
49 Becheur, H., et al., Case Report: Effect of Ursodeoxycholic Acid on Chronic Intrahepatic Cholestasis Due to Sarcoidosis. Digestive diseases and sciences, 1997. 42(4): p. 789-791.
50 Russi, E.W., et al., Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. American Journal of Gastroenterology, 1986. 81(1).
51 Warshauer, D.M., et al., Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. Radiology, 1995. 195(3): p. 757-762.
52 Judson, M., Hepatic and splenic sarcoidosis. Lung bıology ın health and dısease, 2006. 210: p. 571.
53 Sharma, A.M., J. Kadakia, and O.P. Sharma. Gastrointestinal sarcoidosis. in Seminars in respiratory medicine. 1992. Copyright© 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.
54 Bernstein, M., F.W. KONZLEMANN, and D. Sidlick, Boeck's sarcoid: report of a case with visceral involvement. Archives of Internal Medicine, 1929. 44(5): p. 721-734.
55 Stresemann, E., Zur Kenntnis der Endokardfibrose im Säuglingsalter. Basic Research in Cardiology, 1955. 23(4): p. 77-95.
56 Erdoğan Y and Samurkasoğlu B, Sarkoidoz. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, 2004: p. 169-193.
57 Holmes J and Lazarus A, Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. Dis Mon, 2009. 55(11): p. 675-92.
58 Jansen, T. and P. Geusens, Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. European Respiratory Monograph, 2005. 32: p. 210.
59 Visser H, Vos K, Zanelli E, et.al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. Ann Rheum Dis 2002;61:499-504.
60 Judson MA et al., Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999. 16(1): p. 75-86.
61 Çeviri Türktaş H. Kronik İnterstisyel Akciğer Hastalığı. In: Çeviri Türktaş H. Synopsis of Diseas of the Chest. Ankara- İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006: sy 445-456
62 Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. İntersisyel akciğer hastalıkları. Guneş Kitabevi. Ankara 2002; 21-86, 107-156
63 Judson MA, Hirst K, Iyengar SK, Comparison of sarcoidosis phenotypes among Affected african-American siblings. Chest 2006; 130:855-62.
64 Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. Med Clin North Am 2005;89:817-28.
65 Studdy, P. and D. James, The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. Experience in, 1983. 12.

66 Costabel, U., S. Ohshimo, and J. Guzman, Diagnosis of sarcoidosis. Current opinion in pulmonary medicine, 2008. 14(5): p. 455-461.
67 Pietinalho, A., et al., The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of 75 WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, 2000. 17(2): p. 158-166.
68 Bargagli E., et al., Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. Journal of clinical immunology, 2013. 33(1): p. 264-270.
69 Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2008; 29(3): 459-73.
70 Webb, W.R., N.L. Muller, and D.P. Naidich, High-resolution CT of the lung. 2011: Lippincott Williams & Wilkins. 286-303.
71 Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunage K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67 Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. J Nucl Med 2006; 47: 1571-6.
72 Parrish S, Turner JF. Diagnosis of sarcoidosis. Dis Mon 2009; 55: 693-703.
73 Hamzeh N.Sarcoidosis. Med Clin North Am 2011; 95: 1223-34.
74 Talmadge EK, Kevin RF, Helen H. Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids
75 Armstrong R, Wilson AG. Imaging of Disease of the Chest, Third Edition, London. Mosby 2000; 637-655
76 Hunnigake GW. Goals of the Treatment for Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1369-70
77 Karalezli A, Ünsal M, Gündoğdu C. Sarkoidozlu 50 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri 1998;18:245–54.
78 Dırıcan N, Anar C, Kaya S. et al. The clinical significance of hematologic parameters in patients with sarcoidosis. Clin Respir J 2014; 10: 32-39.
79 Fındık S. Guncel tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Sarkoidoz. Duomed,2012:154-157.
80 Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997; 14: 121-30.
81 Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17:60-6
82 Bradley B et al., Interstitial lung disease guideline: the British ThoracicSociety in collaboration With the Thoracic Society of Australiaand New Zealandand the Irish Thoracic Society. Thorax, 2008. 63 Suppl 5: p. v1-58.
83 Baughman, R.P., D.A. Culver, and M.A. Judson, A concise review of pulmonary sarcoidosis. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. 183(5): p. 573-581.
84 Suarez-Almazor ME et al., Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001157.
85 Sodhi M et al., Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. Respir Med, 2009. 103(2): p. 268-73
86 Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O, et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:217-223
87 Consensus conferance: Activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8-11, 1993. Eur Respir J 1994; 7:624-627
88 Cağatay T, Bilir S, Yanardağ H, Gulbaran Z, Papila C. Pulmoner sarkoidozlu olgularda immunglobulin ve kompleman duzeylerinin hastalığın aktivasyonuyla ilişkisi. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 254-258

89 Planck A, Eklund A, Grunewald J. Markers of activity in clinically recovered human leukocyte antigen-DR17-positive sarcoidosis patients. Eur Respir J 2003; 21: 52-57
90 Johansen JS, Milman N, Hansen M, Garbarsch C, Price PA, Graudal N. Increases serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis – a potential marker of disease activity? Respir Med 2005 Apr; 99 (4): 396-402
91 Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Vesser MP, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. Clinical Chemistry 2003; 49 (9): 1510-1517
92 Stridh H, Planck A, Gigliotti D, et al. Apopitosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. Thorax 2002; 57: 897-901
93 Çağatay T. Sarkoidozda aktivite kriterleri ve hastalığın seyri. . Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2009; 2(1): 82-88
94 Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM,Triolo J, PatrickH. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest 1997;111:623-631.
95 Gibson GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. Thorax 2001;56:336-339.
96 Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. Eur Respir Mon, 2005; 32:259-264
97 Doğanay A, Kumbasar OO. Guncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. Turk Tuberkuloz ve Toraks Derneği Yayını.
98 Rizzato G, Montemurro L and Colombo P, The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998. 15(1): p. 52-8.
99 Zheng Y, Wang H, Xu Q, Yan X, Zhuang Y, Jiang H et al. Risk factors of relapse in pulmonarysarcoidosistreatedwithcorticosteroids. ClinRheumatol. 2019 Jul;38(7):1993-1999.
100 ValeyreD,Soler P, Clerine C. Smokingandpulmonarysarcoidosiseffect of cigarettesmoking on prevalence,clinicalmanifestations,alveolitisandevolation of thedisease. Thorax 1988; 43:516-524
101 Douglas JD, Middleton WG, Gaddie J. Sarcoidosis: a disordercommoner in non-smokers? Thorax 1986; 41: 787-91.
102 Newman LS et al., A casecontroletiologicstudy of sarcoidosis: environmentalandoccupational risk factors. Am J RespirCritCareMed, 2004. 170(12): p. 1324-30.
103 Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: a population-based nested case-control study. Respir Med. 2016: 120:87–90.
104 Baran A, Ozşeker F, Guneylioğlu D, Bilgin S, Arslan S,Uyanusta C, Akkaya E. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. ToraksDergisi, 2004; 5 (3): 160-165.
105 Duru S, Sever O, Oktay B, Bardakcıİ, Ardıc s. Sarkoidoz:2001-2009 yılları arası izlem. Solunum Hastalıkları, 2010;21(1):1-4.
106 Tabak L, Kılıcarslan L, Kıyan E, Erelel M, CuhadaroğluC,Arseven O, Erkan F, Turhan E. 147 sarkoidoz hastasının klinik ozellikleri. Solunum, 2001; 3(3): 80-85.
107 Cetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, Altın S, Poluman A, YılmazV. Sarkoidozda klinik, laboratuar, fonksiyonel parametreler veprognoz. Solunum Hastalıkları 2001; 12: 284-288.
108 Harrison BDW Shaylor JM, StokesTC et all. Airflowlimitation in sarcoidosis: a study of pulmonaryfunction in 107 patientswithnewlydiagnosisdisease. RespirMed1991;85:59-64
109 Güngör S, Afşar BB, Bağcı BA, Yalçınsoy M, Yakar Hi, Akman O et al. Sarkoidoz olgularının klinik, laboratuar, radyolojik özellikleri ve takip sonuçları. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2014; 54 (1)

110 Erbaycu AE, Uçar ZZ, Aydan Çakan A, Önsöz A. Sarkozdozdaremisyon ve nüks: Sistemik kortikosteroid tedavi ile ve tedavisiz takip sonuçları. Solunum 2006; Vol: 8 Sayı: 1 Sayfa: 18-22
111 Lynch JP, 3rd et al., Pulmonarysarcoidosis. Semin RespirCritCareMed, 2007. 28(1): p. 53-74.
112 Coker RK, Management strategiesforpulmonarysarcoidosis. TherClin Risk Manag, 2009. 5(3): p. 575-84.
113 Mañá J, Montero A, Marcoval MJ, Pujol R. RecurrentSarcoidosis: A Study of 17 PatientsWith 24 Episodes of Recurrence. SarcoidosisVascDiffuseLungDis; Oct 2003: 20 (3), 212-21
114 Lebacq E, Desmet V, Verhaegen H. Renal involvement in sarcoidosis. Postgrad Med J. 1970; 46: 526-529
115 Ruza I, Lucane Z. Serum and Urinary Calcium Level in Latvian Patients With Sarcoidosis. Reumatologia. 2018; 56 (6), 377-381
116 Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg.2009;137:425–8.
117 Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol. 2005;91:181–4.
118 Ocal N,Dogan D.Ocal R. et.al . Effects of radiological extent on neutrophil/ lymphocyte ratio in pulmonary sarcoidosis Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Feb;20(4):709-14
119 Ilıaz S, Ilıaz R, Ortakoylu G. et al. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. Ann Thorac Med 2014; 9: 232-235.
120 Aubart FC, Galanaud D, Grabli D, Haroche J, Amoura Z, Abric CC et al. Spinal Cord Sarcoidosis: Clinical and Laboratory Profile and Outcome of 31 Patients in a Case-Control Study. Mar 2010;89(2), 133-40
121 Matusiewicz SP,Williamson IJ, Sime PJ, Brown PH,Wenham PR, Crompton GK, Greening AP (1993) Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? Eur Respir J 6:1282–1286 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8287944
122 Vizel YI, Vizel AA; Shaimuratov RI, X-ray, Laboratory, and Functional Parallels in Intrathoracic Sarcoidosis. Ter Arkh[Article in Russian]. 2015; 87 (3), 48-52
123 Vizel YI, Vizel AA. Dynamics of Clinical, X-ray and Functional Data During Treatment of Patients With Sarcoidosis. Klin Med (Mosk). 2017; 95 (1), 60-5
124 Bradvik I, Wolmer P, Blom Blow B, et al. Lung mechanics and gas Exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis.Chest 1991; 99: 572-578.
125 Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz tedavisi. In:Alper D, eds. Güncel bilgiler ışığında sarkoidoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1999;121-127.
126 Hunnighake GW, Gilbert S, Pueringer R, ve ark. Outcome of the treatment for sarcoidosis.Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:893-898.