

**T.C**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZLU HASTALARDA KALP TUTULUMUNUN**

**TESPİTİNİN KARDİYAK MR,EKO,HOLTER EKG İLE**

**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUSTAFA TOSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2013**



**T.C**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZLU HASTALARDA KALP TUTULUMUNUN**

**TESPİTİNİN KARDİYAK MR,EKO,HOLTER EKG İLE**

**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUSTAFA TOSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF.DR. KÜRŞAT UZUN**

**KONYA, 2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın tamamlanmasında bana gerekli ortamı ve desteği sağlayan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kürşat UZUN' a, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Oktay İMECİK, Prof. Dr. Adil ZAMANI, Prof. Dr. Mehmet GÖK, Doç. Dr. Emin MADEN, Doç. Dr. Turgut TEKE, Yard. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA, Yard. Doç. Dr. Soner DEMİRBAŞ, Yard. Doç. Dr. D. Mehmet YAVŞAN ve Yard. Doç. Dr. Celalettin KORKMAZ' a, ayrıca tezime büyük katkılan olan Prof. Dr. Ahmet YEŞİLDAĞ, Doç. Dr. Mehmet KAYRAK, Yard. Doç. Dr. Hakan AKILLI ve Yard. Doç. Dr. Suat KESKİN hocalarıma,

Çok sevdiğim ve birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum değerli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Yılmaz DURU, Dr. Arzu AKKUŞ, Dr. Gözde DEMİRCİ, Dr. Mustafa GÖKTEPE, Dr. Emine KARATAŞ, Dr. Pınar DOĞAN'a,

Birlikte çalıştığımız dönem içinde ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, yardıma ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, her zaman özlemlerle anacağım, sekreter, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Gölgelerini hep üzerinde hissettiğim, özveriyle beni yetiştiren çok kıymetli anne, babama ve çok sevdiğim kardeşlerime,

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Emine TOSUN' a ve hayatımıza kattığı renkle bize güç veren biricik oğlumuz M. Etkan TOSUN' a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Sarkoidoz genel olarak akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen, sebebi bilinmeyen sistemik, granulomatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz her iki cinsten ve her yaşta görülebilmektedir. Multisistemik bir hastalık olmasına karşın hastaların %90'ından fazlasında akciğerler etkilenir. Sarkoidozda ayrıca kalp, karaciğer, dalak, böbrekler, deri, gözler, falanjial kemikler, parotis bezleri, larenks, sinir sistemi gibi diğer organlar ve dokular da tutulabilir.

Sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumu nadir görülse bile ölümcül sonuçlara yol açabilmesi sebebiyle önemlidir. Sarkoidozda kalp tutulumu herhangi bir dönemde olabildiği gibi başlangıç semptomu da olabilir. Sarkoidozda kalp tutulumunun erken saptanması önemlidir ve tedaviye erken başlanması prognozu etkileyebilir. Özellikle ekokardiyografinin klinik kullanıma girmesinden sonra, nükleer görüntüleme ve manyetik rezonans gibi yöntemlerin gelişmesiyle daha çok kardiyak sarkoidoz olgusu bildirilmeye başlanmıştır. Sarkoidozlu hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında yüksek oranlarda kardiyak tutulum tespit edilmesi (%20-78) bu hastalıkta kalp tutulumunun çoğu zaman tespit edilemediğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu ile kardiyak sarkoidoz tespiti yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu, EKO, 24 saatlik Holter EKG ile sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumunun sıklığının tespitini amaçladık. Bu çalışmada Ocak 2004 ile Ağustos 2013 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine başvuran ve biyopsi ile sarkoidoz tanısı alan 49 hasta alındı. Alınan hastaların kadın/erkek oranı 6.1 ve yaş ortalaması  $46.3 \pm 10.6$  idi. Hastalara 24 saatlik holter kaydı ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Ardından intravenöz gadolinyum verilerek kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumuna bakıldı.

Sonuç olarak 49 hastanın 16'sında (% 33) MR' da tutulum tespit edildi. Bu hastalar ile tutulum olmayan hastalar arasında 24 saatlik holter kayıtları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. EKO' da ise sistolik fonksiyonlar korunurken, MR' da tutulum olan hastalarda diyastolik fonksiyonların bozulmuş olduğu görüldü.

Çalışmamız ve diğer yapılmış olan çalışmalar ışığında diyebiliriz ki; MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu sarkoidozda kalp tutulumu tanısında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle EKG, Holter EKG ve EKO' da anormal bulguları olan hastalarda kalp tutulumunun tetkikinde tanı metotları arasında yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, MR Gadolinyum, Ekokardiyografi

## ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown origin, which principally affects lungs and lymphatic system. Sarcoidosis can be seen in both sexes and in all ages. Although it is a multi-systemic disease, the lungs are affected in more than 90% of patients. Sarcoidosis can also involve other organs such as heart, liver, spleen, kidneys, skin, eyes, phalangeal bones, parotid glands, larynx and nervous system.

Even though cardiac involvement is rarely seen in sarcoidosis patients, it is important as it causes fatal outcomes. Cardiac involvement of sarcoidosis could be at any stage of the disease or it can be the initial symptom of the disease. Early detection of cardiac involvement in sarcoidosis is important and early initiation of treatment may affect the prognosis.

Especially after the entry into clinical use of echocardiograph and development of methods such as nuclear imaging and magnetic resonance, more cases of cardiac sarcoidosis have been reported. Detection of higher rates of cardiac involvement in patients with sarcoidosis during autopsy studies (20-78%) shows that cardiac involvement could not be found in most of the sarcoidosis cases.

In previous studies, it is found that detection of cardiac sarcoidosis is higher with late gadolinium enhancement cardiac MR studies. In this study, we aimed to determine the frequency of cardiac involvement in sarcoidosis cases with late gadolinium enhancement cardiac MR studies, Echocardiography and Holter ECG. Forty-nine cases with the diagnosis of sarcoidosis that presented to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty between January 2004 and August 2013 were planned to enroll this study. Male / female ratio of the enrolled patients was 6.1 and their mean age was  $46.3 \pm 10.6$ . A 24-hour holter recording and echocardiography were performed to the patients. After these procedures delayed gadolinium involvement was observed in cardiac MR, by administering intravenous gadolinium.

In conclusion, gadolinium involvement in MR was detected in 16 (33%) of 49 cases. There was no significant difference between the 24 hours holter records of these patients with involvement and the patients without involvement. In ECHO evaluation while the systolic function was maintained, it was seen that diastolic functions were deteriorated in patients with MR involvement.

In the light of our study and the other studies done before, we can say that delayed gadolinium involvement in MR is a usable imaging with high specificity and sensitivity in cardiac involvement of Sarcoidosis. This imaging method should take place especially among diagnostic methods of patients having abnormal findings in ECG, Holter ECG and ECHO.

Keywords: Sarcoidosis, MR gadolinium, ECHO

## İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>VI</b>
TABLolar.....	VII
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>VIII</b>
KISALTMALAR.....	IX
1. <b>GİRİŞ</b> VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TANIM VE TARİHÇE.....	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3 ETİYOLOJİ .....	3
2.4 İMMÜNPA TOGENEZ .....	5
2.5 KLİNİK BULGULAR.....	8
2.6 TANI.....	14
2.7 TEDAVİ.....	19
2.8 DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ.....	27
2.10 İZLEM.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1 Sarkoidoz etiyojisi ile ilişkili olabilecek ajanlar
- Tablo 2.2 Çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi
- Tablo 2.3 Evrelere göre spontan remisyon oranları
- Tablo 2.4 Sarkoidozun histopatolojik ayırıcı tanısı
- Tablo 2.5 Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi
- Tablo 2.6 Japonya Sağlık Bakanlığı Kardiyak Sarkoidoz Tanı Kriterleri
- Tablo 2.7 Sarkoidoz aktivite belirteçleri
- Tablo 2.8 Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar
- Tablo 2.9 Sarkoidoz seyrinde kötü prognostik faktörler
- Tablo 4.1 Hastaların tanı anındaki sistemik ve solunumsal semptomları
- Tablo 4.2 Hastaların PAAG ve BT' ye göre evreleri
- Tablo 4.3 Hastaların BT' ye göre akciğer parankim tutulum bölgeleri ve tutulum tipleri
- Tablo 4.4 Hastaların demografik verileri ve bazı laboratuvar testleri
- Tablo 4.5 SFT ve DLCO değerleri
- Tablo 4.6 Evrelere göre tedavi alan ve almayan hastaların radyolojik seyirleri
- Tablo 4.7 MR' da tutulum olan hastaların genel özellikleri ve tutulum segmentleri
- Tablo 4.8 MR' da tutulum olan ve olmayan hastaların bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 4.9 Holter sonuçları
- Tablo 4.10 MR tutulumuna göre hastaların konvansiyonel ve doku Doppler EKO parametreleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1 Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları
- Şekil 2.2 Sarkoidozlu hastalarda izlenen radyolojik değişiklikler
- Şekil 2.3 Akut sarkoidozda tedavi algoritması
- Şekil 2.4 Kronik sarkoidozda tedavi algoritması
- Şekil 3.1 Sol ventrikül segmentlerini gösteren 17-segment modeli
- Şekil 4.1 Yaş dağılım grafiği
- Şekil 4.2 Tanı yöntemleri
- Şekil 4.3 17-segment modeline göre hastalarımızın tutulan segmentlere dağılımı

## siMGELER ve KISALTMALAR

AAB	Açık akciğer biyopsisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCESS	A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
APS	Atriyal prematüre sistol
AST	Aspartat aminotransferaz
ATS	American Thorasic Society
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BHL	Bilateral hiler lenfadenopati
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTS	British Thorasic Society
CMR	Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme
DLCO	Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
DM	Diyabetes mellitus
DTPA	Dimeglumin pantetik asit
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
EDV	Diyastol sonu volüm
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EN	Eritema nodozum
ERS	European Respiratory Society
ESV	Sistol sonu volüm
EUS	Endoskopik ultrasonografi
EZ	Ejeksiyon zamanı
FDG	F-florodeoksiglukoz
FEV1	Birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
FVC	Zorlu vital kapasite
HRCT	High rezolution computer tomographi

HT	Hipertansiyon
IKS	inhale kortikosteroid
IVGZ	izovolumik gevşeme zamanı
IVKZ	izovolumik kasılma zamanı
IVS	interventriküler septum
KS	Kortikosteroid
LA	Sol atrium
LAP	Lenfadenopati
LV	Sol ventrikül
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MPI	Miyokard Performans indeksi
MR	Magnetik Rezonans
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
PAAG	Posterior Anterior akciğer grafisi
PB	Mukozal punch biyopsi
PDGF	Platelet derived growth faktör
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	Pürified Protein Derivative
SD	Standard deviasyon
SFT	Solunum fonksiyon testleri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUV-max	Maximum standardized uptake value
SVT	Supraventriküler taşikardi
TBB	Trans bronşiyal biyopsi
TBiA	Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi
TLC	Total akciğer kapasitesi
TNF	Tümör nekrozis faktör
VATS	Video-Assisted Thoracic Surgery
VPS	Ventriküler prematüre sistol
VT	Ventriküler taşikardi
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease
YRBT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen başlıca akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen sistemik granulomatoz bir hastalıktır. Sarkoidoz her iki cinste, her yaş grubunda ve tüm dünyada görülebilmektedir. En sık solunum sistemini tutmakla birlikte tüm organları tutabilir. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada ülkemizde sarkoidoz insidansının 100.000’de 4 olabileceği tahmin edilmektedir (Müsellim 2009).

Sarkoidoz tanısı klinik ve radyolojik tablo ile birlikte kesin tanı; kazeifikasyon nekrozu içermeyen granulomların histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur. Multisistemik bir hastalık olması sebebi ile sarkoidoz tanısı konan hastalar değişik organ tutulumları açısından araştırılmalı ve tutulan organlar fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir.

Sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumu nadir görüle bile ölümcül sonuçlara yol açabilmesi sebebi ile önemlidir. Sarkoidozda kalp tutulumu herhangi bir dönemde olabildiği gibi başlangıç semptomu da olabilir. Kardiyak sarkoidozu olan hastalarda semptom ve bulgular, asemptomatik elektrokardiyografik anormallikten ani ölüme kadar çok çeşitlilik gösterir. Klinik belirtiler granulomatöz tutulumun kalpteki yerine ve yaygınlığına bağlıdır. Kalp tutulumunun erken saptanması ve tedaviye erken başlanması prognozu etkileyebilir. Sarkoidozda kardiyak tutulum sıklığı ile ilgili farklı merkezlerden farklı sonuçlar bildirilmiştir (Silverman 1978; 1999 a; Baughman 2001). Sarkoidozda kardiyak tutulum sıklığı ile ilgili ülkemize ait veri pek yoktur.

Bu çalışmada sarkoidoz tanısı ile takip edilen hastalarda kardiyak MR ‘da gecikmiş gadolinyum tutulumu, ekokardiyografi ve 24 saatlik holter EKG ile kalp tutulumunun sıklığını tespit etmek ve tanıdaki yeri araştırılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.TANIM VE TARİHÇE

Sarkoidozun klinik olarak ilk tanımlaması 1869 yılında Jonathan Hutchinson tarafından deri tutulumu gösteren bir hasta ile başlamıştır ve Mortimer Hastalığı "Mortimer's malady" olarak adlandırmıştır (Sharma 2005). Norveçli bir dermatolog olan Caesar Boeck, 1899 yılında deride büyük, soluk nükleuslu epitelooid hücreler ve az sayıda dev hücre içeren ve sarkoma benzediği düşünülen nodüller için "derinin multiple benign sarkoidi" terimi kullanmıştır (Iannuzzi 2007). A.Kweim 1941'de lenf bezi ekstresi, L.Siltzbach dalak ekstresini kullanarak Kweim-Siltzbach testi ile sarkoidoz tanısı için bir yöntem geliştirmiştir (Iannuzzi 2007).

Hastalıkla ilgili geniş bilgi veren ve halen kullanılmakta olan tanımlama, 1976 de ilan edilmiş ve 1991'de Kyoto'da Dünya Kongresinde son halini almıştır: "Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, multisistemik bir hastalıktır. Genellikle genç ve orta yaş erişkinleri etkiler ve sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyon, göz ve deri lezyonlarıyla ortaya çıkar. Klinik ve radyolojik bulgular, nonkazeöz epitelooid hücre granülomlarını içeren histolojik bulgularla desteklendiğinde tanı konur. Bununla birlikte sarkoidoz tanısında granülomların bilinen diğer nedenleri ve lokal sarkoid reaksiyonları dışlanmalıdır" (James 1976; Iannuzzi 2007).

American Thoracic Society, European Respiratory Society ve World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease (ATS/ERS/WASOG) birlikte 1999 yılında sarkoidoz için; "Nedeni bilinmeyen, birçok sistemi tutan, genellikle genç ve orta yaş etkileyen ve bilateral hiler lenfadenopati, akciğer, göz ve cilt bulguları ile ortaya çıkabilen, karaciğer, dalak, lenf nodları, salgı bezleri, kas, kemik ve diğer organları tutabilen, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte histolojik incelemede kazeifikasyon nekrozu göstermeyen epitelooid hücreli granülomun gösterilmesi ile tanı konulabilen bir hastalık olarak bildirilmiştir (Costabel 1999).

Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu 1953 yılında Prof.Dr. Selahattin Akkaynak tarafından tanımlanmıştır (Akkaynak 1953).

### 2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz tüm dünyada, tüm ırklarda, her iki cinste ve her yaş grubunda görülebilmektedir. Ancak görülme sıklığı, tutulum şekilleri, hastalığı ağırlığı ve klinik seyri toplumlara göre değişkenlik göstermektedir (Hunninghake 1999).

Sarkoidoz erişkinlerde genel olarak 50 yaş altında görülme eğilimi gösterir. Hastalık en yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, özellikle İskandinav ülkeleri ve Japonya' da yaşayan kadınlarda insidansın 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür (Costabel 1999; Hosoda 2002) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sosyal Sağlık Kurumu tarafından toplum tabanlı

gerçekleştirilen 5 yıllık bir çalışmanın sonuçları dikkate alındığında, tahmini prevalans siyah ırk için 100.000' de 35.5, beyaz ırk için 100.000'de 10.9' dur. Kümülatif insidans tahminleri baz alınarak hayat boyu sarkoidoz riski, Amerikalı beyazlar için % 0,85; siyahlar için % 2,4 oranında belirtilmiştir (Rybicki 1997). Sarkoidoz için prevalans tahminleri genel olarak değerlendirildiğinde, 100.000 de 1 ila 40 vaka arasında değiştiği görülmektedir. En yüksek prevalans Amerikalı siyahlar, İsveçliler ve Danimarkalılara aittir (Costabel 1999).

Ülkemizde 2004 yılında Gürkan ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında 1954-2000 yılları arasına ait sarkoidoz epidemiyolojisi ile ilgili değişik merkezlerin serileri derlenmiş, olguların genel özellikleri değerlendirilmiş ancak sıklığına ilişkin bir değer verilememiştir (Gürkan 2004). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, 2 yıl içinde 198'i kadın, 95'i erkek olmak üzere 293 yeni tanılı olgu kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önüne alınarak yapılan hesaplamada ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak tahmin edilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerin yaş ortalaması 38±12, kadınların yaş ortalaması 48±13 olarak bulunmuştur (Müsellim 2009).

Hastalığın seyrinde ırka ve etnik kökene bağlı farklılıklar mevcuttur. Hastalık siyah ırkta daha şiddetli iken, beyaz ırkta genellikle asemptomatik seyrederek. Ekstratorasik bulgular belli popülasyonlarda daha siktir. Üveit ABD' li siyahilerde, lupus pernio Porto Rico' lularda, eritema nodosum ise Avrupa' lılarda sık izlenir. Japonlarda ise kalp ve göz tutulumu daha siktir (Çapan 2004; Kumbasar 2010).

Sarkoidozda genel mortalite %1-5 civarında olup, ölüm en sık solunum yetmezliğine bağlı gelişmektedir. Japonlarda ise en sık mortalite nedeni miyokardiyal tutulumdur (Matsui 1976).

### 2.3.ETİYOLOJİ

İlk tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 130 yıl geçmesine rağmen hastalığın kesin etyolojik nedeni hala bilinmemektedir (Taylor 2004). Son yıllarda birçok aile ve vaka kontrol çalışmaları yapılmış ve bunların sonuçları hastalık gelişiminde genetik faktörlerin önemini ortaya koymuştur (Spagnolo 2007). Güncel olarak hastalığın genetik yatkınlık zemininde, spesifik ancak bilinmeyen çevresel bir ajana maruziyet sonrası oluşan, anormal immün yanıtın rol oynadığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (Dempsey 2009).

#### 2.3.1.Genetik faktörler:

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. Ailesel sarkoidoz ilk olarak 1923 yılında iki kız kardeşte bildirilmiştir (Martenstein 1923). Bu durumun en güzel göstergelerinden birisi de 'A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis' (ACCESS) çalışmasıdır. Bu çalışmada sarkoidozlu olguların birinci ve

ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Freemer 2001).

### 2.3.2.Kazanılmış faktörler

Sarkoidozun gelişimi ve çevresel faktörlerle ilişkisi üzerine birçok hipotez ve buna yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen başta mikobakteriyel etkenler olmak üzere enfektif etkenlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Sarkoidozlu hastalardan alınan dokuların deney hayvanlarında sarkoidoz benzeri granülomların oluşumuna yol açtığı, buna karşılık alınan doku radyasyona maruz bırakıldığında veya -20 derecede dondurulduğunda bu gelişimin meydana gelmediği gösterilerek etyolojide mikrobiyolojik bir ajanın varlığı ileri sürülmektedir (Teirstein 1986; Ikonopoulou 2000). Etiyolojiyle ilgili olabileceği düşünülen başlıca ajanlar Tablo 2.1' de özetlenmiştir (Costabel 1999).

Tablo 2.1: Sarkoidoz etiyolojisi ile ilişkili olabilecek ajanlar

Enfeksiyöz Ajanlar
Virüsler; Herpes, Epstein- Barr Virüs(EBV), Retrovirüs, Koksaki B, Sitomegalovirus
Borrellia burgdorferi
Propionibacterium acnes
Mantarlar, spiroketler
Mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakteriler
Mikoplazma
İnorganik ajanlar
Alüminyum
Zirkonyum
Pudra
Beliryozis
Organik ajanlar
Çam ağacı poleni
Kil

Sarkoidoz etyolojisinde çevresel ve mesleki maruziyetlerde sorumlu tutulmuştur. Bu faktörler Tablo 2.2' de listelenmiştir (Moller 2002; Newman 2004).

Tarımla uğraşmak, insektisid, pestisit maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz olduğu, sigara içimi ve hayvan tozlarının ise sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığı bildirilmiştir.

Tablo 2.2: Çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi

<b>Pozitif ilişkili faktörler</b>	<b>Negatif ilişkili faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tarım işçisi</li><li>• İnsektisit (Mesleki maruziyet)</li><li>• Pestisit (Mesleki maruziyet)</li><li>• Tahıl ve bitki küfü, küf kokusu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara içmek</li><li>• Çocuk bakımı veya çocuklar</li><li>• Kedi</li><li>• Hayvan tozu</li><li>• Kuş tüyü yastık</li></ul>
<b>İlişki bulunamayanlar</b>	<b>İlişkisi belirsiz olanlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Odun tozu</li><li>• Çam poleni</li><li>• Metaller</li><li>• Silika ve talk</li><li>• Sağlık çalışanı olmak</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İtfaiyecilik</li><li>• Askeri personel</li></ul>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %50'si ev hanımı ve %16'sı mesleki maruziyet düşündürmeyen ofis çalışanı, öğretmen veya öğrenciden oluştuğu ve bundan dolayı sarkoidoz etyolojisinde mesleki maruziyetin etkili olmadığı ileri sürülmüştür (Müsellim 2009).

Sarkoidoz etyolojisinde uzun süredir tartışılan en önemli ajan mikobakterilerdir. Sarkoidozlu hastaların %30' unda lezyonlardan mikobakteri nükleik asidi izole edildiği ve sarkoidli olgularda mikobakteri saptama oranının anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir (Gupta 2007).

Sarkoidozda eritema nodozum, üveit gibi klinik bulguların olması ve otoantiklorların saptanabilmesinin yanında kortikosteroid (KS) ve immünsupresif tedaviye dramatik yanıt vermesi, hastalığın patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığını da düşündürmektedir. Bu otoimmünitenin; enfeksiyöz bir ajanın antijenlerine karşı gelişen immün yanıtın, benzer endojen antijenlerle çapraz reaksiyon vermesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (Moller 2002).

#### 2.4. İMMUNOPATOGENEZ

Sarkoidoz oluşumunda temel olay granülom gelişmesidir. Granülom gelişmesi basit olarak 3 aşamada özetlenmektedir. Bu aşamalar kabaca; immün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması, yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerinin tetiklenmesi ve sonrasında yoğun sitokin salınımları sonucu olan değişikliklerdir. Granülom oluşumunu tetikleyen etken net olarak

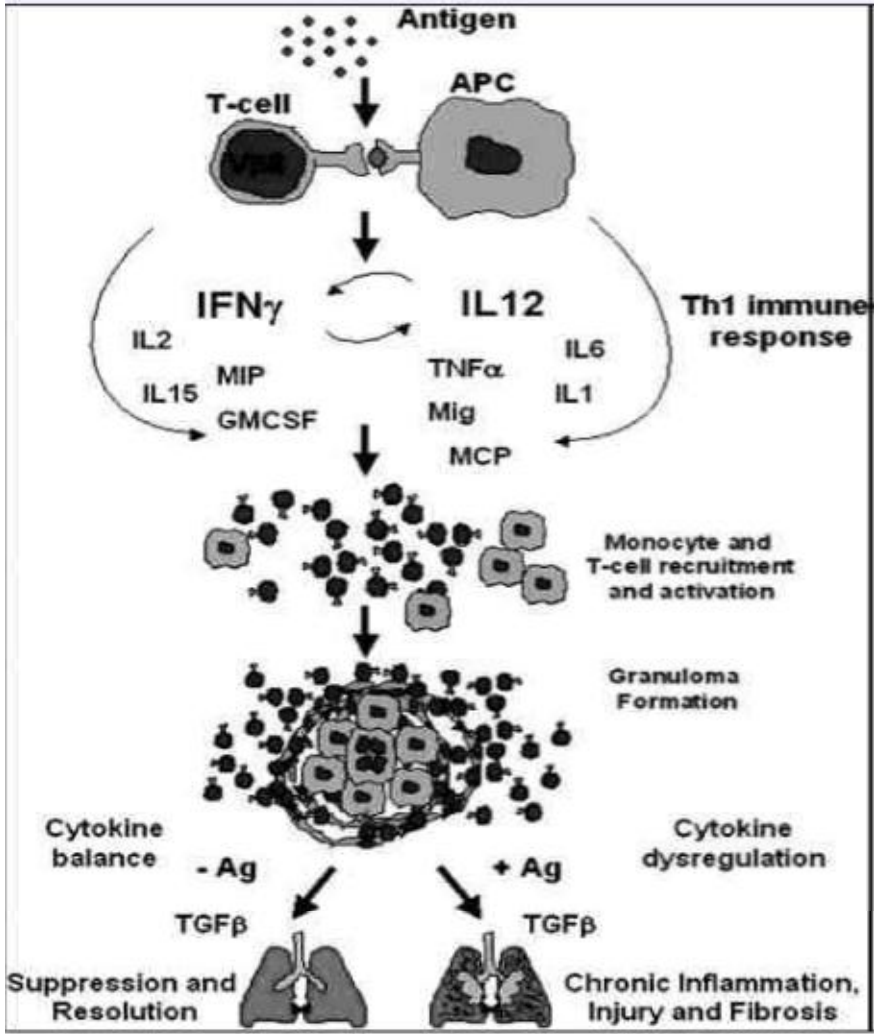


bilinmese de, temel olarak granülomların yapısının; patojenik ajanı, inflamasyonu ve doku hasarını sınırlayan oluşumlardan meydana geldiği bilinmektedir (Iannuzzi 2007).

Artmış Th1 cevabı en iyi akciğerde ortaya çıkar ve öncelikle alveolit oluşur. Alveolit, gelişecek granülomun ve sonrasında fibrozisin habercisidir. Artmış lenfositlerin büyük çoğunluğunu CD4 Th1 lenfositler oluşturur. Bu lenfositler IL-2 ve IL-12 sekrete ederler. Bu maddeler daha fazla sayıda lenfosit aktivasyonu ve periferik kandan monositlerin hastalık bölgesine gelmesine neden olurlar. Aktive Th1 lenfositler ayrıca IFN- $\gamma$  salarak antijen tanıma ve gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumlu makrofajları aktive ederler. IFN- $\gamma$  ayrıca makrofajlardan fibroblastlar için potent uyarıcı olan platelet-derived growth faktor-beta (PDGF- $\beta$ ) salınımını uyarak fibrotik cevaba neden olur(Steven 2005).

Sarkoidozda alveolar makrofajlardan büyüme faktörü (GF) ve fibronektin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanması ile fibrozise katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Şekil 2.1 (Steven 2005).

Sarkoidozda tutulan organlarda başlıca CD4+ Th1 T-lenfositler, monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreleri, mononükleer fagositler, epiteloid ve multinükleer dev hücreler, çevresinde ise başlıca CD4+ T-lenfositler, az sayıda CD8+ T-lenfosit ve B-lenfositten oluşan lenfosit grubu bulunmaktadır.



Şekil 2.1: Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları

Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4+/CD8+ oranı çok yüksektir. Olguların %90' ından fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveolar lavajda (BAL) lenfositler artar ve CD4+/CD8+ oranı yükselir (Kumbasar 2010).

## 2.5. PATOLOJİ

Sarkoidozda karakteristik histopatolojik lezyon kazeifikasyon nekrozu içermeyen, epitelooid hücre granülomlarıdır. Granülomlar, epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler, asteroit cisimcikler ve Schauman cisimcikleri gibi sitoplasmik inklüzyonlar içerebilir (Kumbasar 2009). Granülomların santral bölümünde CD4+ lenfositler, periferik bölümünde ise CD8+ lenfositler bulunur (Çapan 2004). Sarkoid granülomlarında periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir, granülomlar kaybolabilir veya fibrozise ilerleyebilir (Kumbasar 2009).

Sarkoid granülomlarının en sık görüldüğü yerler; lenf nodları (özellikle intratorasik), akciğerler, karaciğer, dalak ve deridir. Sarkoid granülomu herhangi bir organda bulunabilir. Akciğerde granülomlar yaklaşık %75 olguda bronşiyol, subplevral veya perilobüler (lenfatik dağılım) bölgedeki konnektif dokuda yerleşir. Açık akciğer biyopsilerinde ve otopsi çalışmalarında vasküler tutulum tespit edilmiştir (Popper 1999; Gal 2002).

## 2.6.KLINİK

Sarkoidoz hastalığı hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastgele çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, yapılan araştırmalarda konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organa ait bulgularla da ortaya çıkabilmektedir (Hunninghake 1999). Sarkoidoz tüm organları tutabileceği gibi, hastaların %90'dan fazlasında akciğer veya intratorasik lenf nodu tutulumu görülür. Raslantısal olarak akciğer grafisinde bilateral hiler lenf nodu izlenen ve sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık 2/3' ü asemptomatiktir. Semptomların büyük kısmı akciğer tutulumuna bağlı olarak oluşan solunumsal yakınmalardan oluşmaktadır (Iannuzzi 2007; Moller 2010).

### 2.6.1. Akciğer Tutulumu

Sarkoidozlu hastaların %90' ından fazlasında akciğer parankimi ve mediastinal lenf nodları etkilenmiştir (1999 a). Dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı hastaların yaklaşık olarak yarısında görülür. Masif hiler ve mediastinal lenfadenopatilerin bulunması durumunda hastalar genellikle asemptomatiktir. Parankim tutulumu daha yaygın olarak görülebilse de, havayolu obstrüksiyonu ve bronşektaziye yol açabilen havayolu tutulumu da görülebilir. Hastaların yaklaşık olarak %20' sinde havayolu hiperreaktivitesi raporlanmıştır. Bu hastaların elektron mikroskopisinde; epitel permeabilite artışı ve yüzeysel sinir uçlarının açığa çıktığı, yaygın epitel hasarı gösterilmiştir. Granülatöz inflamasyon, fibrozis ve kalsifikasyona bağlı plevral kalınlaşma nadiren görülmektedir. Hastaların % 10- 20' sinde granülatöz inflamasyon, skar dokusu ve fibrozis oluşumuna yol açarak kronik sarkoidoz gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir (1999 a; Moller 2010). Şekil 2.2' de radyoloji evrelere göre akciğer grafi örnekleri verilmiştir (Palomares 2013).

Radyolojik Evreleme:

Sarkoidozda akciğer grafisine göre evreleme yapılmaktadır:

*Evre 0: normal akciğer grafisi: %10 hastada hastalık başlangıcında veya süresince akciğer grafisi normal olabilir (Mihailovic-Vucinic 2008).*

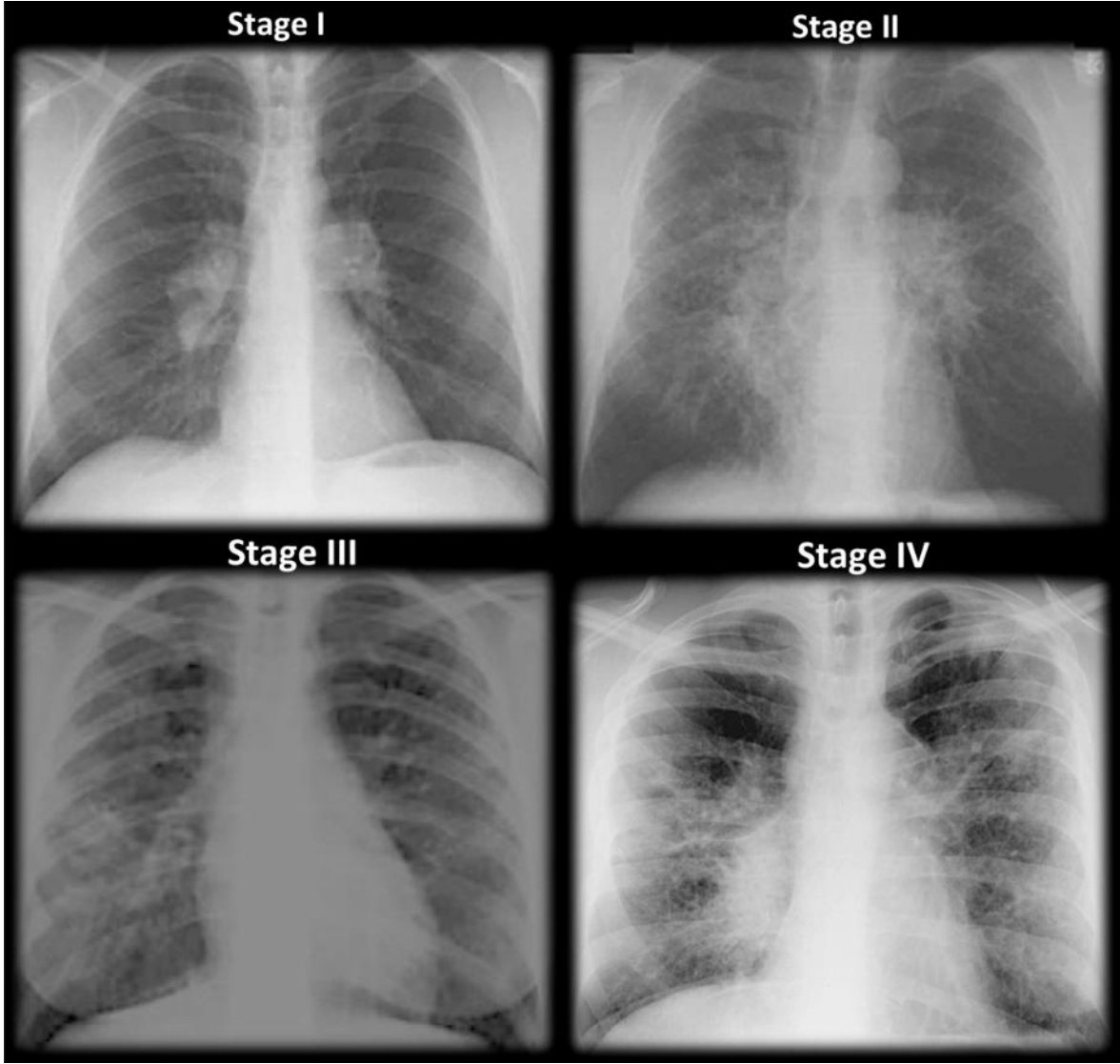
*Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati (BHL): Sarkoidozlu hastaların %50'sinden daha fazlası bu evrede olup; genişlemiş bronkopulmoner, trakeobronşial ve paratrakeal lenf nodları ile*

karakterizedir. Genişlemiş lenf nodu ve kardiyovasküler sınır arasında translüsen alan görülür. BHL' ye, sağ paratrakeal (%25) veya bilateral paratrakeal lenfadenopati eşlik edebilir. Sol paratrakeal, paraaortik, subkarinal lenfadenopatiler bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilmekle birlikte akciğer grafisi normal yorumlanabilir (Lynch 1997).

*Evre 2: BHL ve parankimal infiltrasyonlar:* Sarkoidozlu hastaların, %25-50'si bu evrede tanı almaktadır (Vucinic-Mihailovic 2005). Parankimal infiltrasyon bilateraldir, fakat yama tarzında veya diffüz olabilir, genelde üst ve orta zonlar tutulur. Evre 2 hastaların %70' inin semptomları ortadan kalkar; geri kalan %30 hastada tablo sabit kalır veya evre 3' e ilerleyebilir.

*Evre 3: Sadece parankimal infiltratlar:* sarkoidozlu hastaların %15'inde bu evre izlenir. Radyografik bulgular retikülonodüler, asiner veya alveoler, keskin sınırlı olmayan segmental veya lobar infiltratlar, beraberinde hava bronkogramları şeklinde olabilir. En sık olarak retikülonodüler form görülür. Lineer dansite ve 3-5mm'lik nodüller şeklindedir. Genellikle bilateraldir fakat unilateral veya lokalize görülebilir (Mihailovic-Vucinic 2008).

*Evre 4: Fibrozis:* Tüm sarkoidozlu hastalarda, prevalansı %20' dir. Akciğer lezyonları, hiler retraksiyonla birlikte olan geri dönüşümsüz fibrozis, bül formasyonu, amfizemdir. Hastaların büyük kısmı, dispne ve öksürükten şikayet ederler. Neredeyse tüm hastalarda akciğer hacim kaybına bağlı solunum yetmezliği meydana gelir. Pnömotoraks, kor pulmonale, aspergillozis gibi komplikasyonlar görülebildiği bildirilmiştir (Vucinic-Mihailovic 2005). Tablo 2. 3' te evrelere göre spontan remisyon oranları verilmiştir.



Şekil 2.2: Sarkoidozlu hastalarda izlenen radyolojik değişiklikler

Tablo 2.3

**Evrelere göre spontan remisyon oranları**

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati (spontan remisyon %55-90)

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte pulmoner infiltrasyon (spontan remisyon (%40-70)

Evre 3: Yalnızca pulmoner infiltrasyon (spontan remisyon %10-20)

Evre 4: Pulmoner fibrozis (spontan remisyon %0)

Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. Sarkoidozlu hastaların % 20-30' undan daha fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip defekt saptanırken, pek çok çalışmada obstrüktif tip defekt de bildirilmiştir (1999 a).

Sarkoidozlu hastaların % 1-4' ünde pulmoner hipertansiyon da görülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyonun mekanizması tam aydınlatılamamıştır; akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner

damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında direnç artışına yol açabilir. Ayrıca, damarların granülomlarla tutulabildiği de görülmüş olup lenfadenopatiye bağlı pulmoner damarlara dıştan bası da pulmoner hipertansiyona neden olabilir (Moller 2010).

Sarkoidozda hastalığın başlangıç şekli, prognozu etkileyen bir faktördür. Hastalığın başlangıcı 3 şekilde olabilmektedir (Moller 2010).

1. *Akut form*: Akut olarak eritema nodozum (EN) ve bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ile sarkoidoz başlayabilir. Genellikle bu tabloyu, Löfgren Sendromu olarak bilinen; ateş, poliartrit, eritema nodozum ve üveit oluşturur. EN, alt ekstremitelerde birkaç santimetre büyüklüğünde kırmızı ve hassas nodüller şeklindedir. Sarkoidozda görülen poliartrit şiddetli olup, genellikle hareketleri kısıtlar. Tipik olarak ayak bilekleri, ayak ve dizler etkilenirken; el ve el bileği seyrek olarak etkilenir. Hastaların % 10' unda akciğer grafisi normaldir. Prognoz iyi olup tipik olarak birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden düzelir. *Heerfordt sendromu*; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizi ve ateş olarak bilinen akut bir tablodan oluşur.

2. *Subakut form*: iki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri yada semptomlarından oluşur.

3. *Kronik form*: iki yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları yada semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygın bulunmuştur.

#### 2.6.2. Üst Solunum Yolları Sarkoidozu

Üst solunum yollarının sarkoidozu; nazal sinüsler ve larinksin tutulumuna bağlı olarak hastaların % 5-10' unda izlenir. Nazal konjesyona bağlı semptomlar, sinüzit, epistaksis sıklıkla kroniktir ve dekonjestanlara ve inhale steroide yanıtıdır. Kronik hastalık ve cerrahi girişim nazal septumda yapısal değişikliğe ve 'saddle nose' deformitesine neden olur. Nadiren larinks sarkoidozu kronik cilt lezyonları, lupus pernio ile ilişkilidir. Oral ve farenks sarkoidozu nadirdir. Makroglossi, dil ve damakta kitle ile ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (Judson 2008 a; Moller 2010).

#### 2.6.3. Deri Sarkoidozu

Deri tutulumu olguların yaklaşık %25'indedir. Eritema nodosum ve lupus pernio tipik lezyonlardır; bu tipik lezyonlar dışında plaklar, makulopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo ve hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir. Eritema nodosum genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır; sıklıkla komşu eklemlerde şişliğe neden olabilmektedir (1999 a; Michael 2007; Judson 2008 a; Moller 2010).

Bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodosum ve artrit ile başvuran hastalar sarkoidoz için tipiktir ve *Löfgren sendromu* olarak adlandırılır. Hastaların % 9-34' ünde görülür (Koseki 1998). Başka bir hastalık kuşkusu yoksa bu tablo varlığında doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısı konulabilir. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir. Lupus pernio ise kronik sarkoidozun işaretidir ve sıklıkla akciğer fibrozisine eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak ve kulakta renk değişikliği ve sert plaklar oluşumu ile seyrederek, sıklıkla burun mukozası da tutulur (Judson 2008 a).

#### 2.6.4. Kas- İskelet Sistemi Tutulumu

Sarkoidozlu hastaların % 25-39' unda eklem ağrısı olurken, deformite oluşturan artrit nadirdir. Semptomatik kas tutulumu da nadir görülür. Kemik kistleri daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülebilmektedir (Moller RB 2010).

#### 2.6.5. Göz Tutulumu

Göz tutulumunun sıklığı % 20-30 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. En sık üveit görülür. Tüm üveitli hastaların % 3-7' sinde etyoloji sarkoidozdur. Üveit sıklıkla anterior üveit olarak görülür, tek taraflı olabildiği gibi her iki gözü de tutabilir. Kronik üveit, kronik sarkoidozlu hastaların %20' sinde izlenir ve glokom, katarakt ve körlüğe kadar gidebilir. Diğer göz lezyonlarına örnek olarak konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sikka sayılabilir (Hunninghake 1999; Moller 2010).

#### 2.6.6. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Karaciğer biyopsilerinde % 50' nin üzerinde granümatöz inflamasyon saptanır, ancak hastaların çoğu asemptomatiktir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği nadirdir. Gastrointestinal sistem tutulumu % 10' dan az olup, hastaların çoğunda bulgu yoktur (Iannuzzi 2007).

#### 2.6.7. Kalp Tutulumu

Klinik olarak saptanan kalp tutulumu % 2-7 civarında iken; ABD' de yapılan otopsi çalışmaları prevalansın %20' lerin üzerinde, Japon otopsi çalışmaları ise bu oranın %50' ler civarında olduğunu göstermektedir. Kalp tutulumu sarkoidozun diğer organ tutulumlarından önce, diğerleriyle eş zamanlı veya diğer tutulumlardan sonra ortaya çıkabilir. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu veya yaygınlığıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda en sık tutulum yeri sol ventrikül serbest duvarı, ikinci sıklıkta ise interventriküler septum olarak bulunmuştur (Roberts 1977).

Klinik belirtiler olarak benign aritmiler, bloklar, kalp yetmezliği ve ventriküler fibrilasyon görülebilmektedir. Kardiyak sarkoidozda tanı güçtür; tanı güçlükleri ve tanının gecikmesi nedeniyle

prognoz kötüdür. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile konulsa da, oldukça invaziv olması ve tanı değerinin düşük olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (<%20). Çünkü yamalı bir tutulum vardır ve en sık biyopsi alınan bölge olan sağ ventrikülde tutulum nadirdir (Uemura 1999). Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitörizasyonu, ekokardiyografi, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-fluoro-2-deoxyglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) güncel olarak kullanıma giren, kardiyak sarkoidoz tanısında son günlerde üzerinde en çok çalışılan yöntemlerdir (Holmes 2009).

#### 2.6.8. Sinir Sistemi Tutulumu

Klinik olarak saptanabilen sinir sistemi tutulumu % 10' un altındadır. En sık görülen bulgu bilateral veya unilateral yedinci sinir paralizi (Bell's) ile birlikte olan kranial nöropatidir. Paralizi sıklıkla spontan veya KS tedavisi ile geriler ancak yıllar içinde tekrar edebilir. Nadiren kitle lezyonu, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Nörosarkoidozlu hastaların % 62-74' ünde nörolojik belirtiler hastalığın başlangıç belirtileridir (Moller 2010).

Sarkoidozlu vakalarda sinir sistemi tutulumunun tanısı sıklıkla, başka bir organda sarkoidozun gösterilmesi ve diğer nörolojik hastalıkların ekartasyonu ile konulmaktadır. Şüpheli olgularda görüntüleme (BT veya MRG) yapılmalıdır (Fishman 2008).

#### 2.6.9. Hematolojik Tutulum

Periferik kan yaymasında lenfopeni sıklıkla görülür, bu durum hipersplenizm olmayan vakalarda kemik iliği tutulumunun göstergesi olarak kabul edilir. Anemi vakaların %4-20' sinde gözlenirken lökomoid reaksiyon, eozinofili, trombositopeni nadirde olsa rapor edilmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarında asemptomatik olguların yaklaşık %20' sinde kemik iliği tutulumunun gözlemlendiği rapor edilmiştir (Hunninghake 1999, Fishman 2008).

#### 2.6.10. Endokrin Bozukluklar

Hiperkalsemi olguların % 2-10' unda bulunur, hiperkalsiüri daha sıktır. Granülomatöz inflamasyon alanlarındaki epiteloid hücreleri ve makrofajlar tarafından vitamin D'nin aktif formuna dönüştürülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin saptanıp düzeltilmemesi nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Diyabetes insipidus, hipotiroidi, hipertiroidi, adrenal süpresyonu gibi endokrin bulgular çok nadirdir. Parotis bezlerinde şişme, ağrılı büyüme olabilir (Hunninghake 1999).



## 2.7.TANI

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı ile birlikte bu bulguların bir veya daha fazla organda gösterilecek non-kazeifiye epitelooid granülomlarla desteklenmesi ve benzer klinik tabloyu oluşturabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulur (1999 a). Sarkoidoz ön tanısı olan bir hastada tanısal tetkik ve girişimler yapılırken; histopatolojik olarak tanının doğrulanması, hastalığın stabil veya progresyon eğilimli olduğunun belirlenmesi, organ tutulumlarının yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve hastada tedavi endikasyonu varlığının belirlenmesi amaçlanmalıdır.

Löfgren sendromu kliniğiyle başvuran hastalara biyopsi yapılmadan da sarkoidoz tanısı konulabilir. Ancak bunun dışındaki tüm olgularda, tutulan organlar arasında en kolay ulaşılabilir olanından histopatolojik örnekleme yapılmalıdır (Iannuzzi 2007).

Radyolojik olarak akciğer tutulum bulguları olan bir hastada ilk yapılacak işlem fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile bronkoalveoler lavaj (BAL), transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB) ve bronş mukoza biyopsisi (PB) alınmasıdır. Bronkoskopi yardımıyla çoklu segmentlerden yapılan TBB'nin yaklaşık %85 oranında tanısal değeri olduğu ileri sürülmektedir (Iannuzzi 2007).

Bronkoskopik tanının negatif olduğu ve diğer organlarda belirgin bir tutulumun olmadığı durumlarda, mediastinal lenf nodlarından yapılacak biyopsi ile tanının doğrulanması gerekebilmektedir. Bu olgularda mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi seçenekleri kullanılabilir (Baughman 2004).

Hastaya yapılacak invaziv girişime karar verilirken, lokalizasyon ve büyüklüğün aydınlatılmasında BT görüntüleri oldukça faydalı olmaktadır.

Son yıllarda tanısal değeri %84 olduğu rapor edilen endobronşial ultrason (EBUS) klavuzluğunda yapılan TBNA ve tanısal değerinin %82'lerde olduğu rapor edilen endoskopik ultrason (EUS) klavuzluğunda intratorasik lenf nodlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler sayesinde daha invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi gereksiniminin de azaltılması sağlanmıştır (Annema 2005; Plit 2012).

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sarkoidoz tanısında kullanılacak diğer bir yöntemdir. Bazı klinisyenler tek başına BAL' ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken diğer bir kısmı ise kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır. BAL' da CD4/CD8 oranının 3,5-4' ten yüksek olduğunda sensitivite %52-59, spesifite %94-96 olarak bildirilmektedir (Çapan 2004).

Sarkoid granülomların kendilerini diğer granülomlardan ayırt ettirecek özgül histolojik bulguları bulunmadığından ayırıcı tanıda granümatöz hastalık yapan tüm etkenler

düşünülmelidir. Bu sebeple tüberküloz ve mantarlar için özel boyamalar ve kültürlerin yapılması tanı için mutlaka gereklidir. Tablo 2.4' de sarkoidoz vakalarında histopatolojik ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken başlıca nedenler listelenmiştir (Judson 2008 b).

Sarkoidoz düşünülen hastalarda biyopsi ile tanı koymak; gerek hastanın işlemi kabul etmemesi gerekse klinik durumu sebebi ile her zaman mümkün olmayabilir. Ancak özellikle evre 1 ve 2 hastalarda klinik ve radyolojik tanının güvenilirliğinin (sırasıyla %98,%89) oldukça yüksek olduğu da akılda tutulmalıdır. Ancak evre 3' te bu oran %52' ye, evre 0' da ise %23' e kadar düşmektedir (Costabel 2001).

Tablo 2.4:

Sarkoidozun histopatolojik ayırıcı tanısı
Mikobakteriyel hastalıklar (Tüberküloz ve atipik mikobakteriler)
Mantar enfeksiyonları
Hipersensitivite pnömonisi
Wegener granülomatozu
Tümörler (Lenfomalar)
Berilyozis, talkozis
Aspirasyon pnömonisi
ilaç reaksiyonları
Sjögren sendromu
Diğer enfeksiyöz hastalıklar

Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarının semptomlarının tanı almalarından ortalama 6 ay önce başladığı rapor edilmektedir. Özellikle deri bulguları olmayan hastaların tanı evrelerinin daha ileri olması da bununla açıklanabilmektedir. Sarkoidoz hastalarının daha erken dönemde tanı alması, hastalığın ön tanılar arasında düşünülmesi ve buna yönelik tetkiklerin planlanmasıyla mümkün olabilmektedir. Sarkoidoz ön tanısıyla izleme alınan hastalarda ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler Tablo 2.5' te özetlenmiştir (Costabel 1999; Judson 1999; Iannuzzi 2007).

Tablo 2.5: Sarkoidoz hastalarında yapılması önerilen başlangıç değerlendirmesi

1. Hikaye (Çevresel veya mesleki maruziyet ve aile hikayesi önemsenmeli)
2. Fizik muayene
3. Ön-arka ve yan akciğer grafisi
4. Etkilenen organa ait biyopsi, özel kültür ve boyamalar
5. Solunum fonksiyon testleri (Spirometri, TLC, DLCO)
6. Elektrokardiyografi
7. Tam kan sayımı
8. Serum biyokimyası (Kalsiyum, Üre, Kreatinin, ALT, AST, ALP)
9. Tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar kalsiyumu
10. Serum ACE düzeyi
11. Göz muayanesi
12. Tüberkülin deri testi
13. Organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılan testler; Akciğer; Pulmoner hipertansiyon açısından sağ kalp kataterizasyonu, Kalp; Holter monitorizasyonu, ekokardiyografi, MRG, kardiyak PET, sintigrafi, Santral sinir sistemi; Gadolinium'lu MRG ve serebrospinal sıvı analizi

(TLC, total akciğer kapasitesi; DLCO, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; ACE, anjiyotensin converting enzim; PET, pozitron emisyon tomografi; MRG, magnetik rezonans görüntüleme)

Akciğer grafisi hastalık evrelemesi için ve hastalığın klinik seyri açısından değerlidir. Biyokimyasal incelemeler ise sarkoidoz seyrinde izlenebilen hiperkalseminin saptanmasında ve hepatik, renal veya hematolojik bulgularla, organ tutulumları hakkında ipucu sağlayabilmektedir. İdrar tetkiki, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında ve özellikle vaskülit bulguları açısından istenmesi gerekmektedir. Elektrokardiyografide saptanacak aritmi veya ileti gecikmeleri ise kardiyak sarkoidoz tanısı için yol gösterici olabilmektedir (Dempsey 2009).

Serum ACE düzeyi hastaların yaklaşık olarak %30-80' inde yükselmiş olarak bulunmaktadır. Başlangıçta granülomlardan, ancak daha sonra makrofajlardan salınmaya başlayan ACE, total granülom yükünün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır ancak tanısal değildir. Çünkü tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, diyabetes mellitus (DM), osteoartrit, leproz, gaucher hastalığı, kronik berilyoz, silikoz, hodgkin lenfoma ve hipertiroidide de yüksek saptanabilmektedir. ACE yüksekliği, sarkoidoz tanısının belirsiz olduğu durumlarda destekleyici bulgu ve aktivasyon kriteri olarak kullanılabilir (Lynch 2007; Costabel 2008).

Hastaların yaklaşık % 85' inde PPD negatiftir. Bunun nedeni aktive T hücrelerinin akciğerde toplanması ve periferik kanda azalmasıdır. PPD' nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun

sık ve seyrek görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur. Testin pozitif olduğu durumlarda öncelikle tüberküloz akla gelmelidir.

Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemesinde akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) gerekebilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), pulmoner sarkoidozlu hastalarda parankimal, hiler ve mediastinal yapıların gösterilmesi, parankimal lezyonların detaylandırılması ve inflamasyonun fibrozisten ayrılması noktasında konvansiyonel akciğer grafisine üstünlükler göstermektedir. Sarkoidoz hastalarının BT'lerinde karakteristik olarak; mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati, hava bronkogramı ile birlikte olan nodüler opasiteler, bronkovasküler dallanma boyunca seyreden mikronodüller, üst ve orta zonları tutma eğilimi, plevral ve subplevral nodüller, septal ve non septal bantlar gibi bulgular gözlenmektedir. Yapısal distorsiyon, fibröz bantlar, bronşiektazi, hiler retraksiyon, büller ve genişlemiş pulmoner arterler genellikle ilerlemiş hastalık bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır (Baughman 2004; Lynch 2007; Criado 2010).

Hastalık başlangıcında çekilen BT'nin prognostik değeri sınırlıyken, aktif inflamasyon ve fibrozis ayırımında oldukça etkilidir. Nodüller, buzlu cam görünümü, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşmalar granülomatöz inflamasyon lehine yorumlanır ve genellikle tedaviyle gerilerler. Öte yandan bal peteği görünümü, kistler, traksiyon veya distorsiyon bronşiektazileri, büller, üst loblarda hacim kaybı geri dönüşümsüz fibrozisin göstergesidir.

Diğer bir görüntüleme yöntemi de Galyum sintigrafisidir. Galyum sintigrafisi vücuttaki inflamasyonu belirlemede oldukça faydalı bir yöntemdir. Sarkoidoz hastalığı için lambda (akciğer hilusunda pozitif tutulum) ve panda (lakrimal bezlerdeki pozitif tutulum) bulguları karakteristiktir (Costabel 2008).

Son yapılan çalışmalar PET/BT'nin ekstrapulmoner hastalığın değerlendirilmesi ve biyopsi yerinin tespit edilmesi bakımından kullanılabilecek bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Teirstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada radyolojik evresi 2 ve 3 olan sarkoidozlu hastaların 2/3'ünde PET/BT tutulumu yüksek saptanırken evresi 0, 1, 4 olanlarda düşük bulunmuştur. Bu durum hastalığın reversibl aktivitesinin değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanılabileceğini düşündürmüştür (Teirstein 2007).

#### KALP TUTULUMUNUN TANISI

Sarkoidoz hastalığında klinik olarak kalp tutulumu %2-7 civarındadır, ancak otopsi serilerinde %25'e varan daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Japonya'da yapılan çalışmalarda kardiyak tutulum oldukça yüksek bulunmuştur (% 58). Bu hastaların sarkoidoza bağlı ölümlerinin % 85'inden kardiyak tutulum sorumlu tutulmuştur (Matsui 1976; Tachibana 1991).

Sarkoid kalp klinik olarak konjestif kalp yetmezliği, kor pulmonale, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, ventriküler anevrizmalar, perikardiyal efüzyon, ve ani ölüm ile karşımıza çıkabileceği bildirilmiştir (Sharma 1993).

Kalp tutulumu tanısını koymak güçtür ve tanının gecikmesi sebebi ile prognoz kötüdür. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile uyumlu histopatolojinin gösterilmesi ile konur. Fakat tanı değeri düşüktür (<%20). Çünkü, yamalı bir tutulum vardır ve en sık biyopsi alınan bölge olan sağ ventrikülde tutulum nadirdir (Uemura 1999).

Tanıda elektrokardiyografi, 24 saatlik holter monitorizasyonu, ekokardiyografi (EKO), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Son yıllarda kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-fluoro-2-deoxyglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) kardiyak sarkoidoz tanısında en çok üzerinde durulan yöntemlerdir(1999 a; Kumbasar 2008). Tablo 2.6' da Japonya Sağlık Bakanlığı' nın kardiyak sarkoidozda tanı kriterleri verilmiştir (Hiraga 1993).

Tablo 2.6: Japonya Sağlık Bakanlığı Kardiyak Sarkoidoz Tanı Kriterleri

---

Histolojik tanı: Endomiyokardiyal biyopsi: non kazeöz granülom veya,

---

Klinik tanı: Histolojik ekstrakardiyak sarkoidoz tanısı olan hastalarda,

1. seçenek ile diğerlerinden en az birisi

---

1. EKG de komplet sağdal bloğu, sol aks, atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi, sık ventriküler premature sistoller, anormal Q dalgası veya ST-T segment değişiklikleri,
  2. EKO da anormal duvar hareketi, bölgesel duvar incilmesi veya sol ventriküler dilatasyon,
  3. Talyum sintigrafide perfüzyon defekti veya Galyum67 veya Teknesyum99 sintigrafide anormal tutulum,
  4. Kardiyak kateterizasyonda anormal intrakardiyak basınçlar, düşük kardiyak debi, anormal sistolik duvar hareketi veya düşük ejeksiyon fraksiyonu
  5. Miyokard biyopsisinde nonspesifik interstisyel fibrozis veya hücrel infiltrasyon
- 

24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ve EKO; invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, ucuz tetkiklerdir.24 saatlik ekg ile ritim bozuklukları, ileti gecikmeleri, ciddi aritmiler, bloklar, anormal Q dalgası veya ST-T segment değişiklikleri tespit edilebilir. Transtorasik EKO ile septal kalınlaşma, sol ventrikülde bölgesel sistolik disfonksiyon, perikart sıvısı, ventrikülde anevrizma, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve kapak anormallikleri ile pulmoner arter basıncı hesaplanabilir.

Son yıllarda sarkoidoz hastalarında kardiyak MRG ile yapılan çalışmalarda kardiyak tutulumun tespiti bakımından oldukça anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Smedema 2005; Mehta 2008; Greulich 2013).

## 2.8. TEDAVİ

Sarkoidozda en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavide görüş birliği olmamasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olması sebebiyledir (Judson 2007).

Tedavide hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Sarkoidozda hastalık aktivite belirteçleri Tablo 2.7' de belirtilmiştir. Klinik olarak aktivite göstergesi; tedavi verilen ya da tedavisiz takipli hastalarda, göğüs radyografisi ve SFT birlikteliğinde semptomların kötüleşmesi ya da devam etmesi durumudur (1999 a; Ziegenhagen 2003).

Sarkoidozda kabul edilen mutlak tedavi endikasyonları kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur. Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidler denenmelidir. Deri lezyonları, anterior üveit lokal steroidlerle tedavi edilebilir. Öksürük şikayetinde inhale kortikosteroidler verilebilir (Judson 2008 b). Diğer bir tedavi endikasyonu da hastalığın progresyon gösterdiği durumlardır. Bunların dışında, hastalığın yüksek spontan remisyon oranları ve tedavinin yan etkilerinden dolayı, asemptomatik veya hafif seyirli vakaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca genel yaklaşım olarak lokal tedavi şansı olan klinik durumlarda mutlaka öncelikle lokal steroidler denenmesi önerilmektedir (Baughman 2004).

Tablo 2.7 Sarkoidoz aktivite belirteçleri

<b>KLİNİK BULGULAR</b>	<b>LABORATUVAR</b>	<b>GÖRÜNTÜLEME</b>
Ateş	Serum ACE yüksekliği	Akciğer filmi yada HRCT 'de
Üveit	Hiperkalsemi	progresyon
Eritema nodozum	Solunum fonksiyonlarında	HRCT 'de buzlu cam eklenmesi
Lupus pernio	bozulma	Ga sintigrafi pozitifliği
Poliartralji	BAL da lenfositöz ve CD4/CD8	Gözde floresein anjiografi
Spnenomegali	oranında artış	pozitifliği
Lenfadenopati	EKG, EKO anormallığı,	Bozulmuş Ta sintigrafisi
Tükrük ve lakrimal bezde büyüme	Karaciğer fonksiyonlarında	Beyin MR yada CT pozitifliği
Miyokard hastalığı	bozulma	Kemik kistleri
Fasial paralizisi		
Semptomlarda progressif artış		

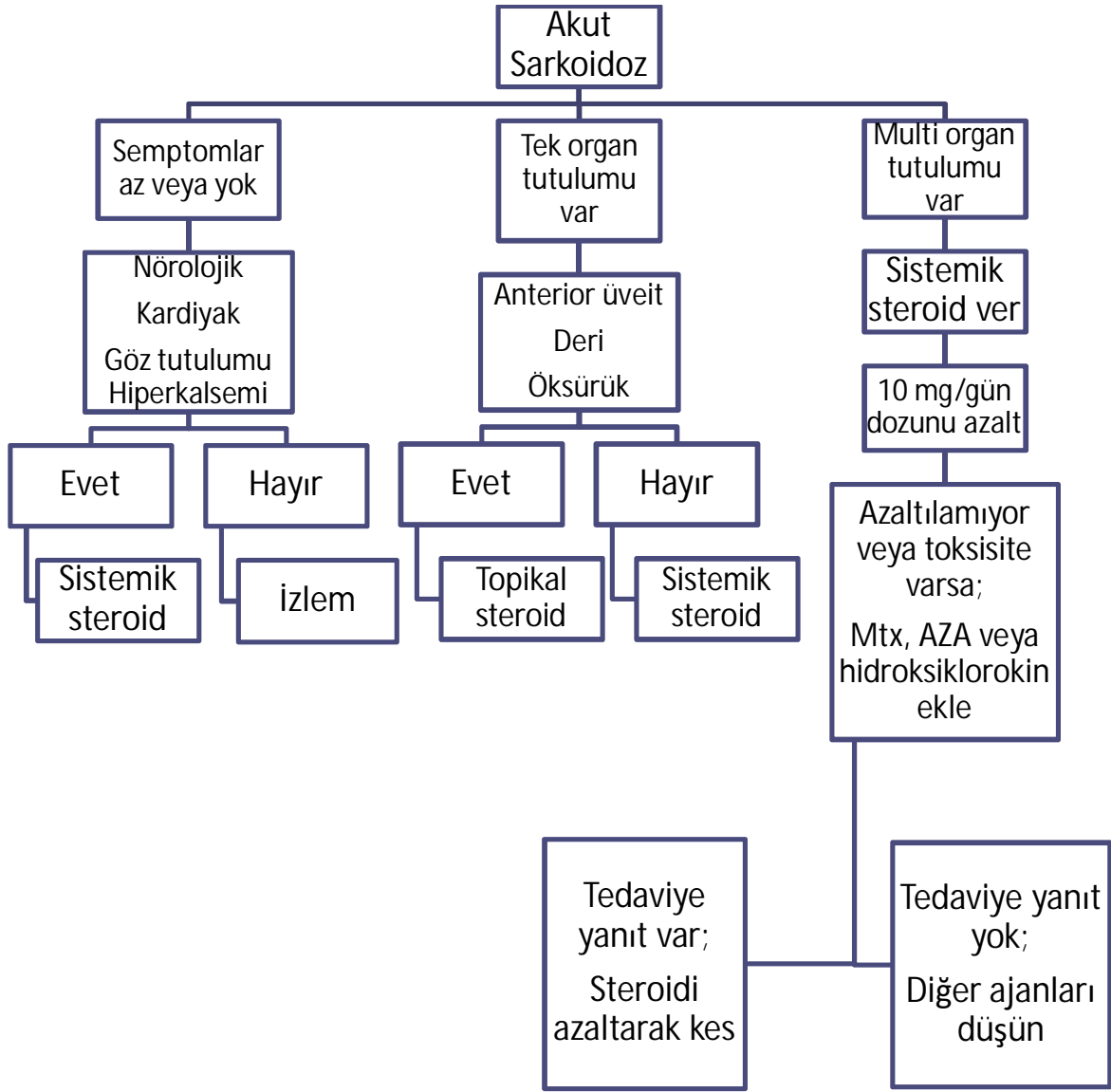
WASOG 1999

Sarkoidozlu olguların tedavi kararları genellikle hastalığın akut, kronik veya dirençli olmasına göre farklılıklar göstermektedir (Baughman 2008).

- Akut hastalık; aktif inflamasyonun tanı konulduktan sonraki 2-5 yıl içerisinde düzeldiği, rezidüel olarak fibrozisin olabildiği olgulardır.
- Kronik hastalık; tanı konulduktan 5 yıl sonra hastalık aktivitesinin devam ettiği olgular için kullanılır.
- Dirençli hastalık; uzun süreli sistemik tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden kronik hastalığı tanımlamak için kullanılır.

Akciğer sarkoidozunda tedavi rölatif bir endikasyondur. Bu nedenle asemptomatik ve hafif seyirli vakalarda (evre 1, 2 ve 3) öncelikle tedavi düşünülmemelidir. Özellikle evre 1 hastalıkta belirgin ekstrapulmoner organ tutulumu yoksa tedavi gereksinimi çok nadirdir. Semptomatik evre 2 ve 3 hastalar klinik şartlar uygunsa 6-12 aylık izlemden sonra tedavi açısından değerlendirilmelidir. Ancak hastaların tanısı sırasında ve takiplerinde ciddi semptomların, SFT bozukluğunun, diffüz infiltrasyonun ve alveolit düşündürülen bulguların varlığında beklenmeden tedavi başlanması önerilmektedir (Hunninghake 1999; Baughman 2004; Judson 2008 b).

Akut sarkoidozda genellikle spontan remisyon ilk 6 ay içinde beklense de 2-5 yıla kadar uzayabilir. Bu sebeple akut sarkoidozlu hastalara tedavi başlama kararında acele edilmemelidir. Fakat kardiyak sarkoidoz ve nörosarkoidoz gibi ciddi tek organ tutulumları multiorgan tutulum gibi değerlendirilip tedavi edilmelidir. Akut sarkoidozlu hasta tedavisinde izlenilmesi önerilen algoritma şekil 2.3 'te verilmiştir (Baughman 2008; Fauci 2008).



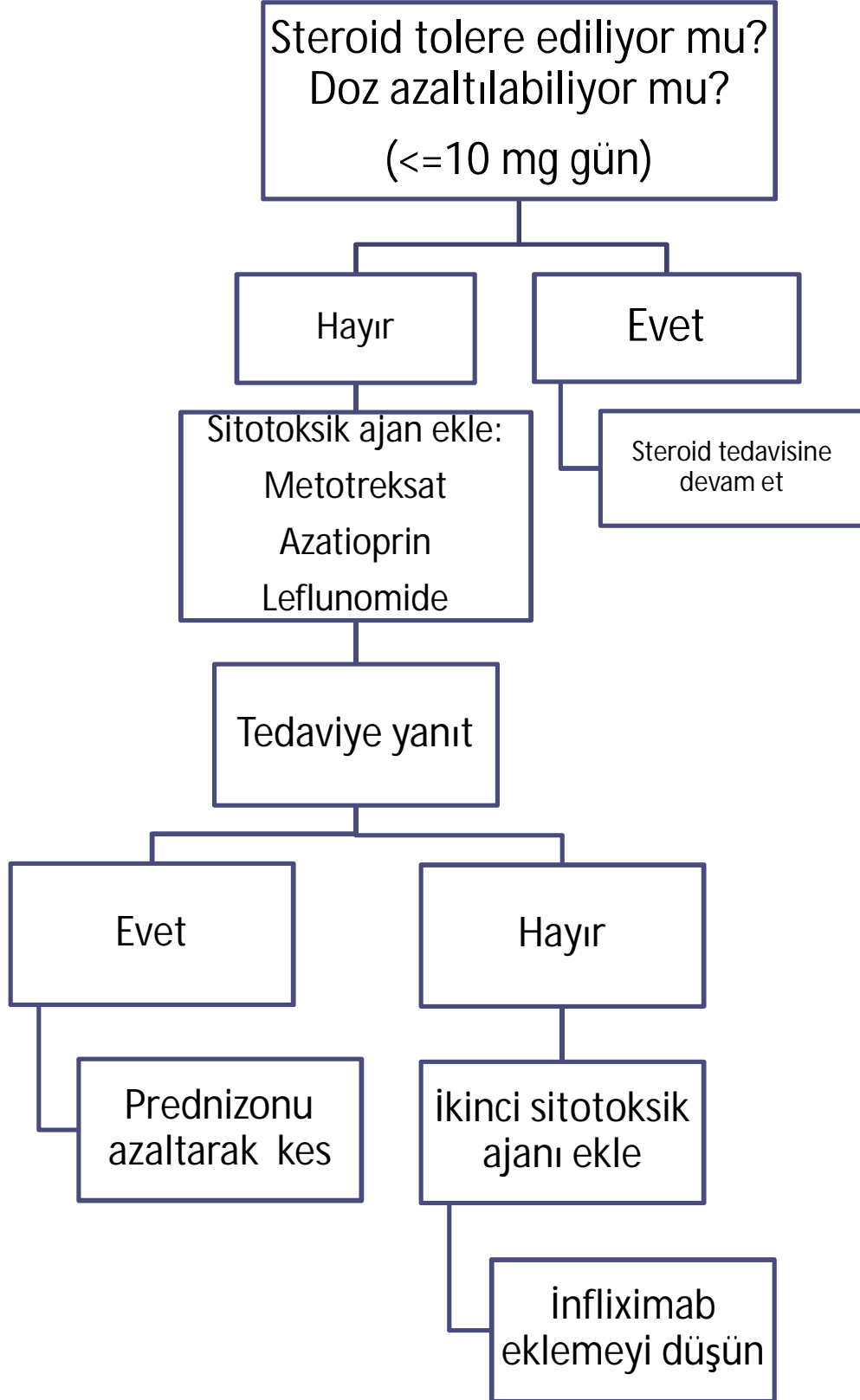
Şekil 2.3: Akut sarkoidozda tedavi algoritması

Kronik olgularda genellikle ilerleyici ve tedavi gerektiren hastalık söz konusudur. Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan (zorlu vital kapasitede bazal değere göre % 10' dan fazla azalma, DLCO' da % 20' den fazla düşme, alveoloarteriyel O<sub>2</sub> gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO<sub>2</sub><80 mmHg ise PaO<sub>2</sub> değerinde 15 mmHg, PaO<sub>2</sub> 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO<sub>2</sub><55 mmHg ise 5 mmHg düşme) olgular tedaviye



alınmalıdır. Kronik sarkoidoz hastalarında izlenmesi önerilen tedavi algoritması Şekil 2.4' te verilmiştir (Baughman 2008; Fauci 2008; Robert 2008).

Evre 4 olgular genellikle steroid ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermezler. Bu grup hastalara genel tedavi yaklaşımı destekleyici olmakla birlikte, fonksiyonel düzelmenin olup olmayacağıının gözlenmesi açısından bir süre tedavi verilebilmektedir (Özlü 2010).



Şekil 2.4: Kronik sarkoidozda tedavi algoritması

### 2.8.1. Kortikosteroidler

Günümüzde sarkoidoz hastalığında ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlar sistemik kortikosteroidlerdir. Yaklaşık 50 yıldır kullanımda olmalarına rağmen; KS'lerin kullanım endikasyonları, uygun dozu ve kullanım süresi ile ilgili yeterli bilgiye ulaşamamıştır. KS tedavisi, ciddi ve progresif (pulmoner veya ekstrapulmoner) sarkoidoz vakalarında kısa sürede dramatik etki göstermesi nedeniyle halen tedavinin esas elemanıdır (Lazar 2010).

En uygun başlangıç dozunun ne kadar olması gerektiği konusunda yapılmış randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda kullanılan KS dozunun 20 ila 60 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir (Coker 2009).

ATS/ERS/WASOG önerilerine göre sarkoidoz hastalarında başlangıç KS dozu 20-40 mg/gün olarak önerilirken, British Thoracic Society (BTS) kılavuzunda biraz daha yüksek doz olarak 0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir (1999 a; Lynch 2007; Bradley 2008). Nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum durumlarında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilmektedir.

Hastalarda steroid dozunun azaltılması hastalığın seyrine ve gözlenen yan etkilere göre ayarlanır. KS tedavisine yanıt genel olarak tedaviye başlandıktan sonraki 4-8 hafta içinde alınmaktadır. ATS/ERS/WASOG önerilerinde tedaviye yanıtın 1-3. aylar içinde değerlendirilmesi, tedaviye yanıt alınan hastalarda KS dozunun gūnaşırı azaltılarak 5-10 mg/gün' e kadar düşölmesi ve sonrasında düşük dozda tedaviye en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. BTS kılavuzunda ise değerlendirmenin tedavinin 1. ayında yapılması, hastalığın stabil olduğu ilaç dozunda tedaviye 6-24 ay idame olarak devam edilmesi önerilmektedir (Coker 2009).

Tedaviye başladıktan sonraki ilk değerlendirmede yanıt alınamamışsa; , inflamasyon olmadan fibrotik hastalık, hasta uyumsuzluğu, hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar (pulmoner hipertansiyon, hidrosefali, katarak vb.), tedaviye bağlı komplikasyonlar veya steroid direnci düşünölmeli ve hastalar bu açılardan tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Steroid yan etkileri tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında mutlaka dikkat edilmesi gereken bir husustur. Yapılan birçok çalışma, steroidlerin kilo alımı, ciltte incelme, uyku bozuklukları, osteoporoz ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi yan etkilerinin düşük dozlarda dahi hiç de nadir olmadığını göstermektedir (Harrison 2006). Tanımlanan yan etkilerin steroidün kullanım dozu ve süresiyle ilgili olduğu, özellikle uzun süreli kullanımlarda enfeksiyon ve steroid ilişkili diyabet için de anlamlı bir risk faktörü oluşturduğu görölmüştür (Coker 2009).

Uzun süreli steroid kullanan hastalarda gözlenebilecek kemik kaybı ve kırıklarının önlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda; günlük 1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini tedavilerinin kullanımı önerilmiştir (Sakarura 1999).

### 2.8.2. İn hale Kortikosteroidler

İnhaler steroidlerin sarkoidozdaki yeri henüz tam aydınlanmamıştır. Bazı çalışmalarda İKS'lerin hastalık üzerine etkisinin oral steroidlere göre düşük kaldığı görülmüştür. İKS'ler hafif pulmoner hastalığı olan olgularda başlangıçtaki oral steroid tedavisinin ardından idamede veya bronş hiperreaktivitesi ile öksürük yakınması olan olgularda lokal tedavi olarak düşünülebilir (Baughman 2005).

### 2.8.3. Steroide Alternatif İlaçlar

Eritema nodosum, akut üveit, sarkoid poliartriti, fliktenüler konjonktivit gibi akut eksüdatif sarkoidozda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar oldukça yararlıdır. Eritema nodosumlu bir olguda 2-4 ay içinde semptomlar düzelir ve tedaviyi sürdürmek gerekmez. Günümüzde naproksen ve indometazin gibi toksisitesi daha az olan nonsteroidler sık kullanılmaktadır (Judson 2008 b).

### 2.8.4. Antimikrobiyal İlaçlar

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroklorokin ayrıca bazı hastalıklarda antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Eskiden beri sarkoidozda deri lezyonlarında kullanılmaktadır. Klorokin tedavisinin sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiürde steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır.

Ayrıca sarkoidozun tedavi gerektiren karaciğer tutulumları ve nörosarkoidozlu olgularda kortikosteroidlere direnç söz konusu ise yada steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkmış ise klorokin ve hidroklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir (Baughman 2007). En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir. Hidroklorokininin oküler toksisite riski klorokine göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (Kumbasar 2008).

### 2.8.5. Sitotoksik İlaçlar

Sitotoksik ve immünsüpresif ilaçlar son yıllarda nonneoplastik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar için başlıca endikasyon hastalığın steroide yanıtız olması veya önemli steroid yan etkilerinin ortaya çıkmasıdır. Bu endikasyon kronik sarkoidoz için de tartışılmaktadır. Bu ilaçların etkinlikleri ve yan etkileri değişmekle birlikte ortak yan etkileri hematolojik ve gastrointestinal toksisite, teratojenik ve karsinojenik etkidir.

Metotreksat (MTX); bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antiinflamatuvar ve immünmodülatör ajandır. Romatoid artrit hastalarında uzun yıllardır, steroid koruyucu ajan olarak kullanılan bu ilaç, son yıllarda sarkoidoz tedavisinde ikinci seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Akut olgularda steroidle birlikte verildiğinde altı aylık kullanımdan sonraki dönemde steroid dozunda azalma sağladığı (steroid sparing etkisi) gösterilmiştir. Önerilen doz haftada bir 10 mg' dır (Baughman 2000; 2001 a).

Azatiopürin; bir pürin sentez inhibitörüdür. Birçok antiinflamatuvar hastalıkta 'steroid sparing' ajan olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda sarkoidozdaki etkinliğiyle ilgili veriler çeşitlilik göstermektedir. Tedaviye 50 mg/gün dozunda başlanması, 2-4 haftada bir 25-50 mg artırılarak 100-200 mg/gün dozunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (Baughman 2005).

Siklofosamid, alkilleyici bir ajandır. T- hücre aktivasyonunu ve B- hücre immünglobulin üretimini baskılar. Vaka serileri siklofosamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjktival sarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu ve steroid koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (Lazar 2010). Tedavi kesilmesinden yıllar sonra bile ortaya çıkabilen mesane kanseri ve hematolojik maligniteler sebebi ile rutin kullanımı önerilmemektedir (Suarez-Almazor 2000).

Klorambusil, alkilleyici ajanlardandır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Ancak klorambusilin diğer ajanlardan daha etkili olmaması veya yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (Baughman 2005).

Siklosporin A, sitokin sentezini etkileyen, fungal kökenli, nonsitotoksik, immünsüpresif bir ajandır. Siklosporin A' nın yararlı olduğunu bildiren olgu sunularına ve teorik olarak yararlı olmasının beklenmesine karşın kontrollü bir çalışmada pulmoner sarkoidozda etkili bulunmamıştır (Wyser 1997).

Antisitokin tedaviler: Sarkoidozdaki inflamasyonda rol oynayan sitokinler arasında TNF- $\alpha$  ve IL-12 önemli bir yer tutar. Pentoksifilin, TNF-  $\alpha$  ve IL-12 salınımını inhibe ederek steroide dirençli olgularda kullanılabileceği gösterilmiştir (Baughman 2005). TNF- $\alpha$  'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorların sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür. Bu gruptan infliximab, özellikle tedaviye refrakter sarkoidoz vakalarında etkili olabileceği gösterilmiştir. Diğer vaka serilerinin sonuçları da infliximab' ın nörolojik, oküler, kutanöz ve kemik sarkoidozunda etkili olduğunu göstermektedir (Sodhi 2009; Lazar 2010). Diğer bir TNF- $\alpha$  antagonisti olan etanercept' in ise tedavide etkisiz olduğu; hatta başka nedenlerle etanercept kullanan hastalarda sarkoidoz gibi granümatöz inflamatuvar lezyonların gelişimi rapor edilmektedir (Kudrin 2007).

Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar, kullanım dozları ve sık görülen toksik etkileri Tablo 2.8' de özetlenmiştir (Lazar 2010).

Tablo 2.8: Sarkoidoz tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar

İlaç	Doz	Yan etki ve Toksikite
Kortikosteroidler: Başlangıç: İdame:	20-40mg/gün 5-10mg/gün veya gūnaşırı	DM, osteoporoz, hipertansiyon(HT) insomnia, artmış enfeksiyon riski,
Klorokin	250-500mg/gün	Retinopati, miyopati
Hidroksiklorokin	200-400mg/gün	Retinopati, miyopati
Metotreksat	10-20mg-haftada bir	Lökopeni, KCFT yüksekliği, pnömonitis
Azatioprin	50-200mg/gün	Lökopeni, KCFT yüksekliği, malignite
Siklofosamid	500mg-2gr IV (2-4 hf. da bir)	Lökopeni, hemorajik sistit, malignensi
Mikofenolat	500-3000mg/gün	Lökopeni ve enfeksiyonlar
Pentoksifilin	Günde 3 kez 400 mg	Bulantı
İnfliximab	3-5mg/kg IV (4-8 hf. da bir)	Enfeksiyon, lenfoma, kardiyomiyopati

## 2.9 DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Sarkoidoz spontan iyileşme veya kötüleşme olabilecek bir hastalık olması sebebi ile hastalığın kliniği ve prognozu oldukça değişkendir. Ancak hastalığın bilinen en önemli özelliği etnik ve coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte; spontan remisyon oranlarının %60-70' lerde seyrederken, kronik seyrin hastaların sadece %10-30' unda gözlenmesidir (Costabel 2001). Löfgren sendromu gibi akut başlangıçlı hastalıkta ise prognoz oldukça iyidir.

Hastalığın başlangıcında ciddi ekstrapulmoner organ tutulumu % 4-7 civarında iken hastalık uzayıp kronikleştikçe bu oran artar. Bazen de hastalığın tanısı ekstrapulmoner tutulum tespit edilip etiyolojisi araştırılırken (üveit vs. gibi) konulabilir.

Sarkoidoza bağlı mortalite ve morbiditeyi belirlemek güçtür. Hastalıkla ilişkili ölüm %1-5 oranında ve çoğunlukla solunum yetmezliği, kardiyak tutulum ve nörosarkoidoza bağlı olarak gelişir. Japonya' da sarkoidoz tanısı olan 320 hastanın ölüm nedeni araştırılmak üzere yapılan otopsi çalışmasında hastaların ölüm sebebinin yaklaşık %60 ının hastalık nedeni olduğu ve pulmoner, kardiyak ve nörolojik tutulumla bağlı olduğu tespit edilmiş. Bu %60 hasta içerisinde en çok ölüm sebebinin kardiyak sarkoidoza bağlı olduğu (%77) belirlenmiştir (Iwai 1993).

Yapılan çalışmalarda sarkoidozlu hastaların %30-50' sinin takiplerinin herhangi bir döneminde KS tedavisine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Hastalığın kronikleşmesinin habercisi olan kötü prognostik faktörler Tablo 2.9' de sıralanmıştır (James 1998; Hunninghake 1999; Costabel 2001).

---

#### Kötü prognostik faktörler

---

- Miyokardiyal tutulum
- Nörosarkoidoz
- Kronik veit
- Başlangıç yaşı > 40 yaş
- Kronik hiperkalsemi
- Nefrokalsinozis
- Siyah ırk
- Progresif pulmoner sarkoidoz
- Nazal mukoza tutulumu
- Kistik kemik lezyonları
- Lupus pernio

---

Tablo 2.9: Sarkoidoz seyrinde kötü prognostik faktörler

#### 2.10 İZLEM

Sarkoidoz hastalarının takiplerinde; fizik muayene, seri akciğer grafileri, SFT değerlendirmeleri ve ekstrapulmoner organ tutulumu mevcutsa, organa yönelik tetkikleri mutlaka yapmaldırlar. Takip aralıkları hakkında tam bir ortak görüş olmasa da; Evre 1 hastaların 6 aylık aralarla takibi yeterli grlmştr. Diğer evrelerdeki hastaların daha sık takip edilmesi (3-6 ayda bir) nerilmektedir. Özellikle tedavi başlanan hastaların tedavi etkinliği ve ilaca bağlı yan etkiler açısından sıkı takibi gereklidir. Ayrıca KS tedavisi sonrası remisyona giren hastaların izlemlerinin; yüksek relaps oranları nedeniyle (%17-74) daha sıkı tutulması gerektiği ileri sürülmektedir. Tedavi alan hastalar tedavi kesildikten sonra en az 3 yıl belrli aralıklarla takip edilmelidir. Tedavi sonrası 3 yıl boyunca stabil seyreden hastaların takibi sonlandırılabilir (Rizzato 1998).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2004-Ağustos 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz hastalığı tanısı ile takibe alınan hastalar alındı. Retrospektif olarak dosyaların taranmasıyla 105 hastanın bilgilerine ulaşılabildi. Arşiv verilerinin yetersiz olması nedeniyle (ölüm, adres değişikliği vs.) 50 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu süre içinde tanı almış ve takipte olup kontrole gelen 55 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 55 hastadan 3' ü kardiyak MR çekilemediği için (1 hasta hamile, 1 hasta panik atak, 1 hasta kontrast alerjisi sebebi ile ), 3 hasta ise ciddi kalp kapak hastalığı ve koroner arter hastalığı öyküsü olması sebebi ile takipler sırasında çalışma dışı bırakılarak 49 hasta çalışmaya katıldı.

Çalışmamız, NEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 20.04.2012 tarihinde değerlendirilmiş olup, yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir. (Karar no: 2012/121).

Arşiv kayıtlarından hastalara ait demografik veriler, solunumsal ve sistemik semptomlar, tanı mevsimi, tanı yöntemleri, akciğer grafisi ve HRCT' ye göre radyolojik evreleri, sigara kullanım öyküleri, tanı anındaki laboratuvar sonuçları (ACE, kan ve 24 saatlik idrar kalsiyumu, SFT vs.), tanı sırasındaki tüberkülin deri testi (PPD), bronkoskopi sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların tedavi alıp almadığı, aldıysa ne zaman başladığı, kullanılan ilaçlar ile süreleri ve tedaviden fayda görüp görmedikleri kayıt altına alındı.

Arşiv bilgileri taranan hastalar telefon aracılığı ile aranarak hastaneye davet edildi. Kardiyak tutulum tespiti için hastalarla yüzyüze görüşme yapılarak bilgi verildi. Daha sonra aydınlatılmış onam formu ile hastaların onamları alındı. 24 saatlik holter kaydı, ekokardiyografi ve kardiyak MRG işlemleri yapıldı.

#### 3.1 Tanı:

Sarkoidoz tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birlikte histolojik olarak tipik kazeifikasyon içermeyen epitolooid hücreli granülomların gösterilmesi ve granülamatöz iltihaba sebep olan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu (1999 b).

#### 3.2 Demografik veriler

Hastaların dosya kayıtlarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tanı mevsimi, takip süreleri, ailede sarkoidoz öyküsü, eşlik eden hastalıkların olup olmadığı ve sigara kullanma öyküleri öğrenildi. Sigara kullanımı; *aktif içici*, *hiç içmemiş* ve en az 6 aydır bırakmış olanlar; *içip bırakmış* olarak gruplandırıldı.



### 3.3 Evreleme

Hastaların tanı anında evrelendirilmesi akciğer grafilerine ve tomografi çekilmiş olanlarda tomografi bulgularına göre 0, 1, 2, 3, 4 olmak üzere ayrı ayrı evrelendirildi.

- Evre 0: Normal
- Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati
- Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte pulmoner infiltrasyon
- Evre 3: Yalnızca pulmoner infiltrasyon
- Evre 4: Fibrozis

Ayrıca tomografide tutulum yeri ve tipleri kayıt altına alındı. Tutulum yerleri sağda; üst, orta, alt lob şeklinde, solda ise; üst, linguler ve alt lob şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların tutulum paternleri aşağıdaki şekilde ayrıldı:

- 0-1 cm çapa kadar olanlar mikronodul,
- 1-3 cm çapa kadar olanlar makronodul,
- >3 cm kitle,
- Konsolidasyon
- Buzlu cam
- Fibrozis

### 3.4 Biyokimyasal testler ve Tüberkülin deri testi (PPD)

*ACE düzeyi*; kinetik metod ile ölçüldü, 8-52U/L arası değerler normal olarak kabul edildi. *Kan kalsiyum düzeyi*; hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 10.6 mg/dl ve üzeri yüksek olarak kabul edildi. *24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi*, hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 300 mg/lt'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi. Beş tüberkülin ünitesi ile PPD yapıldı ve 72. saatte endürasyon çapı ölçüldü, 0-4 mm, 5-15 mm ve 15 mm üzeri olarak gruplandırıldı. 0-4 mm arasında olanlar negatif kabul edildi.

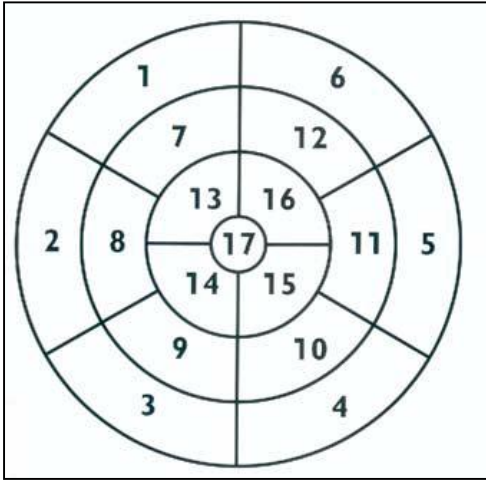
### 3.5 Solunum fonksiyon testi (SFT)

Hastaların tanı anındaki SFT verileri (FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri ve difüzyon kapasiteleri) yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre hasta değerleri litre ve beklenenin yüzdesi cinsinden kaydedildi.

### 3.6 Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Hastalara radyoloji kliniğinde 1.5-Tesla Magnetom Avanto (Siemens, Almanya) cihazı ile kardiyak MR incelemesi yapıldı. İnceleme esnasında kardiyak koil kullanıldı. Görüntülerin artefaktsız olabilmesi için EKG ile senkronize şekilde diastol fazında sekanslar elde olundu. İncelemede spin

eko ve yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Short-axis, vertikal long-axis ve four chamber planlarda çalışıldı. intravenöz yolla 0.1 mmol/kg dozunda gadolinium-DTPA (Schering, Almanya) verildikten 10 dakika sonra kalp kasındaki kontrast tutulumunu değerlendirebilmek için short- axis ve four chamber planlarında spin eko ve gradient eko sekanslar elde olundu (8 mm kesit kalınlığı, 512x512 matriks, 380 mm FOV). 17 segment modeline göre sol ventrikül kasındaki kontrast tutulum alanları bölgesel olarak sınıflandırıldı (Şekil 3.1)(Cerqueira 2002). İnceleme toplamda 35-45 dakika sürede tamamlandı. Elde edilen görüntüler kardiyak MR konusunda deneyimli tek bir radyolog tarafından değerlendirildi.



Şekil 3.1: Sol ventrikül segmentlerini gösteren 17-segment modeli

### 3.7 24 saatlik holter kaydı:

Delmar Reynolds 3 kanallı EKG Holter Cihazı (Rusya) ile hastaların ambulator 24 saatlik ritim takipleri yapıldı. Hasta holter dökümleri deneyimli bir kardiyolog tarafından okundu. En yüksek ve en düşük kalp hızları, ortalama kalp hızı, varsa VT, SVT atakları kaydedildi. Atrial aritmilerin sayısı (APS) kayıt altına alındı. Ventriküler aritmiler (VPS) modifiye Lown kriterlerine göre değerlendirildi (Lown 1971). Evre II ve üzeri ventriküler aritmiler dikkate alındı.

### 3.8 Ekokardiyografik İnceleme

Onam formu alınan hastalara Philips HD 11 XE marka ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik inceleme yapıldı. Hasta sol yan yatar pozisyonda iken parasternal ve apikal pencerelerden ekokardiyografik imajlar elde edildi. Amerikan ekokardiyografi komitesinin tavsiyelerine uygun olarak; parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal dört boşluk pencerelerden değerlendirme yapıldı (Schiller 1989). Sol ventrikül boyutları parasternal uzun eksenden, diğer kalp boşlukları ise apikal dört boşluktan ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ise modifiye Simpson metodu ile

dört boşluktan değerlendirildi (Folland 1979). Maximum sol atrium volümünün vücut yüzey alanına bölünmesi ile LA volüm indeksi hesaplandı.

Çalışmayı standart hale getirmek için mitral kapak bölgesinde örnek volümü annuler çizginin 1 cm üstündeki mitral kapakçık uçlarına eş gelen nokta üzerine koyarak "pulse" doppler kayıtları alındı. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. Deselerasyon zamanını ölçmek için E ve A akım hızlarının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü.

Doku Doppler; uygun gain ayarı yapıldıktan sonra 0,5 m/sn doppler velositesi aralığında ve apikal dört boşluk görüntüleri ile inceleme yapıldı. Septal ve lateral duvar sistolik velosite (Sm) ile erken (Em) ve geç (Am) diyastolik velositeler ölçüldü.

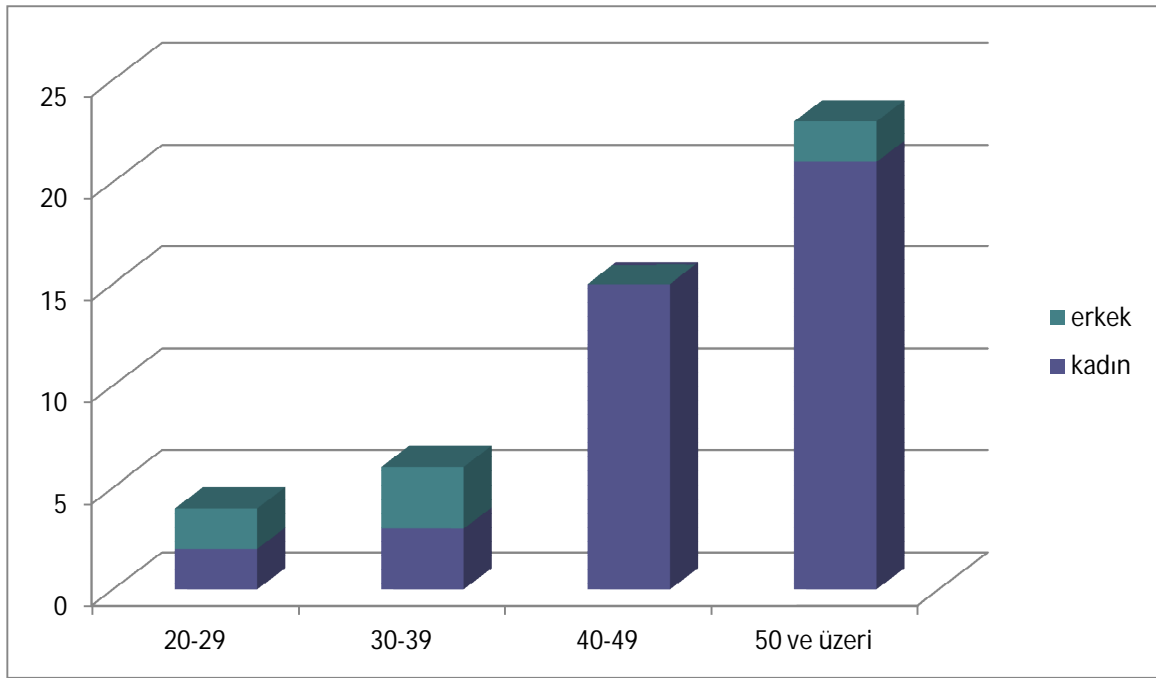
Septal ve lateral duvar doku Doppler ölçümleri üzerinden izovolümik kontraksiyon zamanı (IVKZ), ejeksiyon zamanı (EZ), izovolümik gevşeme zamanı (IVGZ) ve miyokard performans indexi (MPI) hesaplandı. Sm bittiği nokta ile Em başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVGZ, Sm süresi ölçülerek EZ, Am bitiminden Sm başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVKZ bulundu.  $MPI = ([IVKZ + IVGZ] / EZ)$  formülü ile hesaplandı (Gaibazzi 2005).

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SpSS 15.0 paket programı kullanıldı. Ortalama değerler ortalama  $\pm$ SD, sıklıklar ise % şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki parametrik dağılımı gösteren değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklar Student-t testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile analiz edildi. Tüm testler için anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları kliniğine başvurup tanı alan ve takip edilen 105 sarkoidozlu hasta (Kadın/Erkek: 3.5/1, yaş ort: 48.9) arasından 49 hasta alındı. Hastaların % 85.7' sini kadın (n:42) ve % 14.3' ünü (n:7) erkekler oluşturuyordu. Kadın/Erkek oranı 6.1/1 idi. Yaş ortalaması  $46.35 \pm 10.6$  (min-max: 21-67) yıl olarak hesaplandı. Hastalardan 3' ü hala sigara içiyorken, 39 hasta hiç içmemiş, 7 hasta ise sigarayı bırakmıştı. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımları Şekil 4.1' de verilmiştir.



Şekil 4.1 : Yaş Grupları

Hastaların başvuru sırasındaki solunumsal ve sistemik semptomlara bakıldığında; 10 hastada (%20.4) hiçbir solunumsal semptom, 18 hastada (%36.7) ise sistemik semptom yoktu. ile en sık görülen solunumsal semptomlar olarak % 61.2 öksürük, %55 nefes darlığı ve % 16.3 göğüs ağrısı vardı. Sistemik semptom olarak en sık % 40.8 halsizlik, % 28.5 gece terlemesi ve % 26.5 kilo kaybı şikayeti görüldü. Hastaların semptomları Tablo 4.1' de özetlenmiştir.

Hastaların tanı mevsimleri hastaneye yatış günlerine bakılarak kayıt altına alındı. En sık olarak 21 hasta (% 43) ilkbaharda tanı almış, 10 hasta (% 20) sonbahar, 10 hasta (% 20) kış aylarında ve 8 hasta (% 16) ise yaz aylarında tanı almıştı.

Tablo 4.1: Hastaların tanı anındaki solunumsal ve sistemik semptomları

Solunumsal semptom	n(%)	Sistemik semptom	n(%)
Yok	10 (20.4)	Yok	18(36.7)
Öksürük	30 (61.2)	Halsizlik	20(40.8)
Nefes darlığı	27 (55.1)	Gece terlemesi	14(28.5)
Göğüs ağrısı	8 (16.3)	Kilo kaybı	13(26.5)
Balgam	4 (8.15)	Ateş	11(22.4)
Hemoptizi	2 (4.1)	Artralji	2(4)

(n: Hasta sayısı)

Hastaların evreleri, tanı anında çekilen akciğer grafilerine göre yapıldı. Scadding' e göre yapılan evrelemede; 19 hasta (%39) evre 1, 26 hasta (%53) evre 2 ve 4 hasta ise (%8) evre 3' tü. Akciğer grafisine göre yapılan evrelemede hiç evre 0 ve 4 hasta yoktu. Hastaların Toraks BT' leri değerlendirildiğinde akciğer grafisi ile evre 1 olan 6 hastanın evre 2, evre 3 olan 2 hastanın ise evre 4 olduğu görüldü. Hastaların akciğer grafisi ve BT' ye göre evreleri Tablo 4.2' de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların PAAG ve BT' ye göre evreleri

Evre	PAAG- n(%)	BT- n(%)
0	0(0)	0(0)
1	19(39)	13(26)
2	26(53)	32(66)
3	4(8)	2(4)
4	0(0)	2(4)
<b>Toplam</b>	<b>49(100)</b>	<b>49(100)</b>

(n: Hasta sayısı, PAAG: Posterior- anterior akciğer grafisi, BT: Bilgisayarlı tomografi)

BT' ye göre evresi 2, 3 ve 4 olan 37 hastanın (% 75) parankim tutulum bölgeleri ve tutulum tipleri değerlendirildi. Hastaların en sık tutulum bölgesi her iki üst lob (% 38), en sık tutulum tipi

ise mikronodüler görünüm (%43) olduğu tespit edildi. Hastaların tutulum lokalizasyonu ve tipleri Tablo 4.3' te verilmiştir.

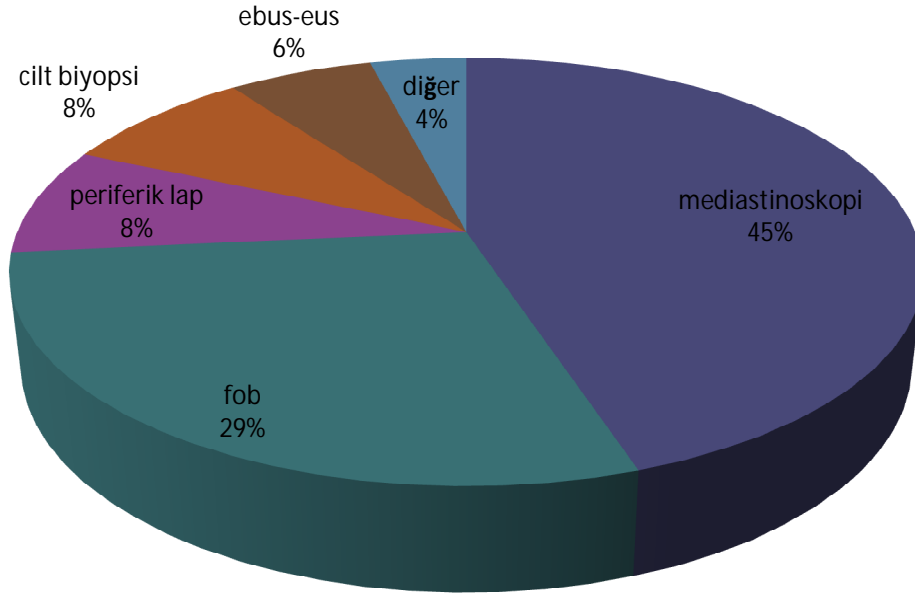
Tablo 4.3: Hastaların BT' ye göre akciğer parankim tutulum bölgeleri ve tutulum tipleri

Tutulum bölgesi	n(%)	Tutulum tipi	n(%)
Sağ üst lob	4 (11)	Kitle	2 (5.5)
Sağ orta lob	5 (13)	Mikronodül	16 (43)
Sağ alt lob	6 (16)	Makronodül	4 (11)
Sol üst lob	1 (2.7)	Buzlu cam	6 (16)
Sol alt lob	1 (2.7)	Fibrozis	1 (2.7)
Sağ üst ve sol üst lob	14 (38)	Mikronodül+Makronodül	3 (8)
Sağ alt ve sol alt lob	2 (5.5)	Makronodül+Fibrozis	1 (2.7)
Sağ üst-orta ve sol alt lob	2 (5.5)	Fibrozis+Buzlu cam	2 (5.5)
Sağ üst-orta ve sol alt lob	1 (2.7)	Mikronodül+Fibrozis	1 (2.7)
Sağ üst-alt ve sol alt lob	1 (2.7)	Konsolidasyon+Mikronodül	1 (2.7)
TOPLAM	37(100)		37 (100)

(n: Hasta sayısı)

Hastaların tanı aldıkları yöntemlere bakıldığında; en sık tanı yöntemi olarak 22 hastaya mediastinoskopi yapıldığı (% 45) görüldü. Hastaların ikinci en sık tanı aldıkları yöntem fiber optik bronkoskopi (FOB) idi(%28). 34 hastaya (% 70) FOB yapılmış ve bunların 14' üne (%41) bu şekilde tanı konmuştu. FOB' un tanıdaki başarısı % 41 olarak tespit edildi. Bronkoskopi işlemi olarak sarkoidoz tanısı bronş mukoza biyopsisi (% 26) ve transbronşial biyopsi (%15) ile konuldu. 3 hastaya endobronşial ultrasonografi (EBUS) ve endoözefajial ultrasonografi (EUS) ile sarkoidoz tanısı konuldu. Tanıda kullanılan diğer yöntemler cilt biyopsisi (klinik+radyoloji ile birlikte), trans torakal biyopsi (TTB) ve açık akciğer biyopsisi (AAB) idi. (Şekil 4.2)

Şekil 4.2:Tanı yöntemleri



Hastaların tanı sırasında % 45' inde (n:22) akciğer tutulumu ile birlikte akciğer dışı tutulumda mevcuttu. Ekstrapulmoner tutulum içinde 12 kişi (%26) ile en sık görülen periferik lenf nodu tutulumuydu. İkinci sıklıkta 9 hasta ile (% 19) cilt tutulumu tespit edildi. 2 hastada (%4) göz tutulumu, 3 hastada ise (% 6) PET' te diffüz tutulum olması sebebi ile dalak tutulumu olduğu düşünüldü fakat doku tanısı olmadığı için tanı kesinleştirilemedi.

Hastaların % 89' unda (n:44) PPD negatifti. 46 hastanın kan kalsiyum değerleri, 35 hastanın ise 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyeleri ölçülmüştü. 46 hastadan; 2 hastada (% 4.3) hiperkalsemi, 35 hastadan ise 5 hastada (% 14.3) hiperkalsiüri tespit edildi. 1 hastada (% 2) hem hiperkalsemi, hem de hiperkalsiüri mevcuttu.

Hastaların ortalama takip süreleri 33 ay olarak hesaplandı. Tanı sırasında 19 hastaya doku tanısı gelmeden önce lenfoma ön tanısı ile PET tetkiki yapılmıştı. Bu hastaların özellikle mediastinal LAP' ların en düşük ve en yüksek SUV-max değerleri sırasıyla 1.17 ve 23.4 (ort:8.16±4.1) şeklinde bulundu. Tanıda ACE düzeyi ölçülen 22 hastanın 16' sında (%72.7) ACE seviyesi normalden yüksek bulundu. En düşük ACE seviyesi 16.4 U/L, en yüksek ACE seviyesi ise 146 U/L (ort: 80.8) idi. Takip sırasında ise sadece 6 hastanın ACE düzeyi verilerine ulaşılabildi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4:

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
Yaş	49	22	63	46	10.6
Takip süresi (ay)	49	2	116	33	28.7
Tanı ACE	22	16.4	146	80.8	37.1
Takip ACE	6	24	123	85,1	42,4
Tüm vücut PET (Lap suv-max)	19	1.17	23.4	8.16	4.17

Hastaların tamamına solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmıştı. 4 hastada (%7) FEV1/FVC < 70, 12 hastada (%24) %FVC < 80 ve 15 hastada (%30) ise %FEV1 < 80' in altında olduğu görüldü. 32 hastanın karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçülmüştü. Bu hastalardan 9'unda (%28) DLCO% <80 olarak hesaplanmışken diğer hastalarda (% 72) % 80' in üzerinde idi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: SFT ve DLCO değerleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
FEV1(lt)	49	1.42	4.33	2.31	0.6
FEV1 %	49	52	151	91.4	20.1
FVC(lt)	49	1.44	4.77	2.81	0.7
FVC %	49	45	150	93.3	22.3
FEV1/FVC	49	63	126	88.2	15.2
PEF(lt/s)	49	1.7	9.2	5.0	1.81
PEF %	49	17.9	129	78.4	25.3
DLCO(ml/mmHg/dk)	32	7.8	74	25.9	16.2
DLCO %	32	34	273	117	64.18

Sarkoidoz tanısı alan 49 hastadan 27' sine (% 55) tanı anında tedavi verilmezken, 22 hastaya (% 45) tedavi başlandığı görüldü. Tedavi alan 22 hastanın 20' si sadece kortikosteroid tedavisi, 2'sine ise kortikosteroid tedavisine cevap alınamaması sebebi ile ek olarak metotreksat tedavisi başlanmıştı. Tedavi başlanan hastalar evrelere göre sınıflandırıldığında; evre 1 olan 19 hastadan 4 hasta, evre 2 olan 26 hastadan 15 hasta, evre 3 olan 4 hastadan ise 3' ü tedavi almıştı. Tedavi almayan 27 hastanın 21' sinde (% 77) spontan remisyon mevcuttu. Tedavi alan 22 hastanın ise 11' inden(% 50) tedaviye cevap alınmıştı. Hastalara genel olarak bakıldığında 49 hastanın % 63'



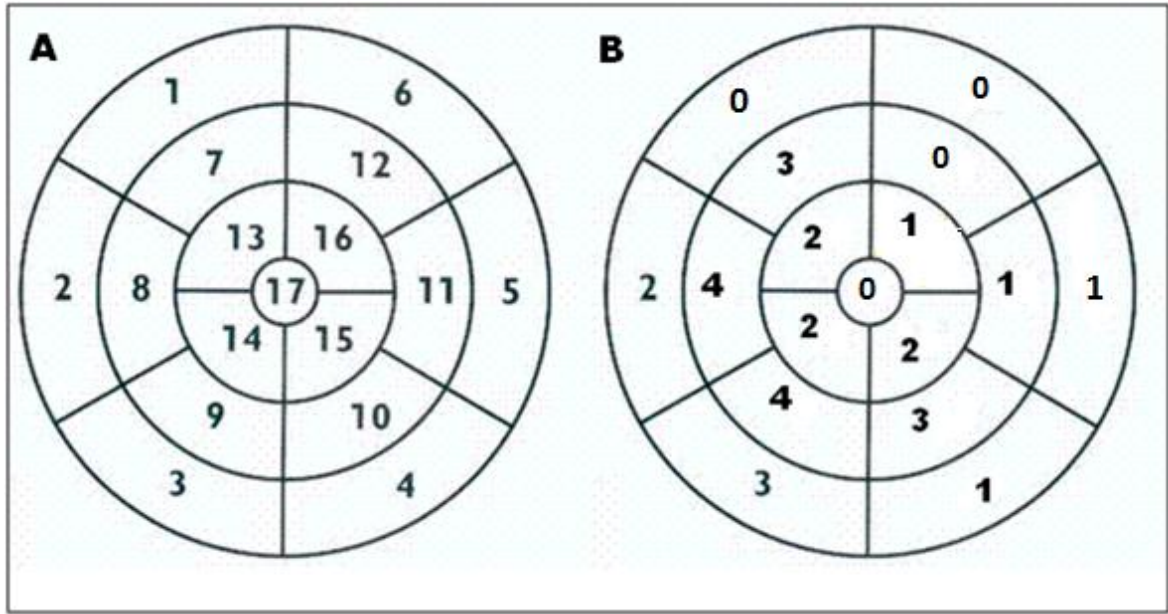
ünde gerileme, % 25' inde sebat ve % 12' sinde ise ilerleme yada nüks olduğu görüldü. Hastaların evrelerine göre tedavi durumları ve tedaviye cevap oranları Tablo 4.6' da verilmiştir.

	Tedavi	n(%)	Gerileme(%)	Sebat(%)	İlerleme yada Nüks(%)
Evre 1	Yok	15 (29)	12 (80)	3 (20)	0 (0)
	Var	4 (10)	3 (75)	1 (25)	0 (0)
Evre 2	Yok	11 (22)	8 (73)	2 (18)	1 (9)
	Var	15 (31)	6 (40)	6 (40)	3 (20)
Evre 3	Yok	1 (2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	Var	3 (6)	1 (33)	0 (0)	2 (67)
Toplam		49 (100)	31 (63)	12(25)	6 (12)

Tablo 4.6: Evrelere göre tedavi alan ve almayan hastaların radyolojik seyirleri

#### 4.1 Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme(CMR)

Hastaların tümüne kardiyak MR çekildi. 16 hastanın MR' ında (% 33) gecikmiş gadolinyum tutulumu tespit edildi. Tutulum olan hastaların büyük kısmı kadındı (% 93).Bu hastaların tutulum bölgelerinin 17-segment modeli ile sınıflandırılmasına göre; 7 hastada 1 segment, 5 hastada 2 segment ve 4 hastada ise 3 segment tutulumu mevcuttu (Cerqueira 2002) (Şekil 4.3). 16 hastanın 15' inde (%93) fokal tutulum, 1 hastada ise (% 7) diffüz tutulum mevcuttu. Hastaların 8'i (% 50) önceden kortikosteroid tedavisi almışken 8 hastaya (% 50) tanı anında veya sonrasında tedavi verilmemişti. Çalışmamızda anlamlı olmasa da tutulum olan hastalarımızın %81' i (n:13,) akciğer parankim tutulumu olan (Evre 2-3) hastalardı. MR' da tutulum olan hastaların yaş, cinsiyet, radyolojik evre, tedavi durumları ile birlikte tutulum segmentleri Tablo 4.7' de verilmiştir.



Şekil 4.3: A: 17-segment modeli, B: Modele göre hastalarımızın tutulan segmentlere dağılımı (En çok anteroseptal, inferoseptal (8-9) segmentlerde tutulum vardı. 1,6,12,17. segmentlerde gecikmiş gadolinyum tutulumu izlenmedi)

Tablo 4.7: MR' da tutulum olan hastaların genel özellikleri ve tutulum segmentleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Takip süresi	R.Evre	Önceden tedavi	MR tutulum segmentleri	Holter sonucu
1	47	K	25	2	+	9-14-15	N
2	47	K	25	2	+	15	SVT
5	52	K	19	2	-	2-3	N
6	41	K	75	2	+	7-9-10	N
9	54	K	35	2	-	8-11	N
17	55	K	48	3	-	2-3	N
19	59	K	56	3	+	10	VPS
21	56	K	26	3	+	13-14	N
22	50	K	34	2	+	8	N
30	58	K	20	2	-	8	PAUSE
33	63	K	14	1	-	7-9-10	SVT
34	56	K	11	1	+	13	N
39	42	K	23	2	+	16	SVT
44	48	K	7	1	-	7	VPS
46	30	E	2	2	-	3-4-5	N
47	53	K	4	2	-	8-9	N

(VPS: Ventriküler erken vuru, SVT: Supra ventriküler taşikardi, MR: Magnetik rezonans, N: Normal)

MR' da tutulum olmayan ve olanlar arasında yaş, takip süresi, tanı anındaki ACE değerleri, SFT değerleri ve difüzyon kapasiteleri karşılaştırıldı. Tutulum olan hastaların yaş ortalamaları, olmayanlara göre anlamlı derece yüksekti ( $p=0.03$ ). Bu hastaların ortalama takip süreleri (36 ay) tutulum olmayan hastalara (26 ay) göre daha uzundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların tanı anında ölçülmüş olan ortalama ACE seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da; tutulum olan grupta daha yüksek bulundu ( $p=0,08$ ). Hastaların DLCO değerleri ml/mmHg/dk ve yüzde olarak tutulum olan hastalarda daha düşük bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.007$ ,  $p=0.03$ ). Hastaların SFT değerlerinden FEV1' in litre olarak ortalaması MR(+) hastalarda anlamlıya yakın ölçüde daha düşüktü ( $p=0,05$ ). Diğer SFT parametrelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo: 4.8).

Tablo 4.8

	MR tutulum yok Ortalama±std (n:33)	MR tutulum var Ortalama±std (n:16)	p değeri
Yaş	44±11	50±8.3	0.03
Takip süresi(ay)	36±32	26±19.6	0.2
Tanı ACE	68±40.2	96±27.6	0.08
FEV1(lt)	2.4±0.6	2.0±0.5	0.05
FEV1(%)	91±18.1	91±24.3	0.9
FVC(lt)	2.9±0.7	2.5±0.7	0.08
FVC(%)	93±20.8	92±25.9	0.8
FEV1/FVC	87±13.1	90±19.1	0.6
PEF(lt/s)	5.3±1.7	4.6±1.9	0.2
PEF(%)	78±25.4	78±25.8	0.9
DLCO(ml/mmHg/dk)*	31±18	17±7.9	0.007
DLCO(%)*	136±69.2	86±40.5	0.03

\* MR' da tutulum olmayan grupta 24 hastanın, olan grupta ise 8 hastanın DLCO' su mevcuttu.

#### 4.2 24 saatlik holter kaydı:

Hastalara 3 kanallı holter cihazı ile 24 saatlik ambulatuar holter kaydı yapıldı. MR' da tutulum olan ve olmayan hastalar arasında minimum, maksimum ve ortalama kalp hızları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca her 1000 atımda ve saat başına düşen atriyal erken vurular (APS) ile ventriküler erken vurular (VPS) arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı. Lown sınıflamasına göre yapılan ventriküler kompleks aritmiler değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir

farklılık yoktu (Lown 1971). Hastaların holter sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi Tablo 4.9' da verilmiştir.

Holter sonuçları	MR tutulum yok ortalama±std (n:33)	MR tutulum var ortalama±std (n:16)	P değeri
Min. HR	53±17.1	50±10.3	0.57
Max.HR	133±22.4	126±16.4	0.30
Ort.HR	77±10.7	81±7.7	0.27
APS(her 1 saat)	13,8±32.8	4,6±5.8	0.27
APS(her 1000 atım)	2,99±6.3	1,10±1.2	0.25
VPS(her 1 saat)	1,40±6.0	2,86±5.6	0.42
VPS(her 1000 atım)	0,30±1.2	0,51±1.1	0.45
Kompleks Aritmiler(Lown)	n:4	n:4	0.25

Tablo 4:9: Holter sonuçları (HR: Kalp hızı, APS: Atriyal erken vuru, VPS: Ventriküler erken vuru)

#### 4.3 Ekokardiyografi(EKO):

Hastalara yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucunda sol atrium ve ventrikül çapları, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basınçları, sistol ve diyastol sonu volümleri arasında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. MR' da tutulum olan hastalarda sol ventrikül diyastolik doluş parametrelerinden mitral E 'nin zirve hızı tutulum olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken (p=0.01), sol atriyum kontraksiyonu ile oluşan mitral A dalgası ise anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu(p=0.15). Ayrıca sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergelerinden olan mitral E/A oranı hesaplandığında tutulum olan grupta (0,79±0.20) diğer gruba göre (1.01±0.25) daha düşük saptandı.(p=0.006)

Hastalarımızda; her iki grupta da sol ventrikül miyokard performans indeksi (MPI) normale göre artmış olarak hesaplandı. Fakat iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının en önemli göstergelerinden biri olan mitral akım erken diyastolik hızının(E), mitral anulustan doku Doppler yöntemi ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/Em) hesaplandı. Özellikle en sensitif olarak kabul edilen lateral duvardan alınan ölçüler tutulum olan hastalarda olmayan gruba göre (8.55-7.14) anlamlı olmamakla birlikte yüksek olma eğilimindeydi (p=0.06).

Hastaların doku doppler yöntemi ile ölçülen lateral, septum ve sağ ventrikülden ölçülen Sm değerleri benzer bulundu. (Sırasıyla p=0.56, p=0.89, p=0.11). Hastaların ekokardiyografi sonuçları tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10: MR tutulumuna göre hastaların konvansiyonel ve doku Doppler EKO parametreleri

EKO PARAMETRELERİ	MR tutulum yok ortalama±std (n:33)	MR tutulum var ortalama±std (n:16)	p değeri
LV Diyastol sonu çap (mm)	44.02±3.0	43.9±0.27	0.9
LV Sistol sonu çap (mm)	24.6±0.34	24.2±0.42	0.76
Pulmoner arter basıncı (mm/Hg)	24.1±5.7	23.4±4.5	0.70
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63.8±4.0	62.3±7.8	0.37
Diyastol sonu volum(EDV)	96.9±23.9	87.8±21.4	0.20
Sistol sonu volum (ESV)	35.3±10.5	31.2±8.0	0.19
Mitral E (cm/sn)	75.9±13.2	69.8±14.3	0.01
Mitral A (cm/sn)	77.5±14.5	89.9±18.7	0.15
E/A Oranı	1.01±0.25	0.79±0.20	0.006
E deselerasyon zamanı (msn)	181.4±30.9	185.6±37.9	0.69
Sol atriyum çapı (mm)	32.7±4.7	32.5±3.2	0.88
Sol atriyum volümü (mm <sup>3</sup> )	43.39±13.91	44.34±11.4	0.82
MPI (Lateral)	0.60±0.12	0.67±0.16	0.09
MPI (IVS)	0.61±0.11	0.67±0.12	0.15
MPI (LV ortalama)	0.61±0.11	0.67±0.13	0.09
E/Em (Lateral)	7.14±2.2	8.55±2.8	0.06
E/Em (IVS)	8.79±2.1	8.97±3.2	0.82
E/Em (LV ortalama)	7.96±1.98	8.76±2.68	0.25
Septum Sm (cm/sn)	8.66±1.43	8.73±1.83	0.89
Lateral Sm (cm/sn)	9.43±2.07	9.07±1.88	0.56
Sağ Ventriküler Sm (cm/sn)	12.9±2.29	14.2±2.86	0.11

(LV: Sol ventrikül, Em: Erken diyastolik velosite, Sm: Sistolik velosite, IVS: interventriküler septum, MPI: Miyokard performans indeksi)

## 5. TARTIŞMA

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen en sık akciğeri etkilemekle birlikte tüm organları tutabilen nonkazeifiye granulomlarla karakterize multisistemik bir hastalıktır (1999 a; Fraser 1999). Her yaşta görülebilmesine rağmen yapılan çalışmalarda en sık 20-40 yaş arasında görüldüğü, kadınlarda daha sık olduğu ve 50 yaşından sonra ikinci bir pik yaptığı bilinmektedir (Baughman 2001 b). Ülkemizde de kadınlarda daha sık görülmektedir (Çapan 2004). Bizim çalışmamızda 49 hastanın 42' sini (% 85) kadınlar oluşturuyordu ve yaş ortalaması  $46.35 \pm 10.6$  idi. Yalnız ve arkadaşlarının 73 sarkoidozlu hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması ( $45.5 \pm 13$ ) çalışmamızdakine benzerdi (Yalnız 2003). Mevsimsel farklılık yönünden incelendiğinde Demirkök ve ark.nın 275 hastayla yaptığı çalışmada en çok sarkoidoz tanısının ilkbahar aylarında tanı aldığı tespit edilmiş (Demirkök 2007). Bizim çalışmamızda da hastalar (%43) en çok ilbaharda tanı almışlardı. Sarkoidoz ile sigara arasındaki ilişkiye bakıldığında, sarkoidozun sigara içmeyen hastalarda daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (Douglas 1986; Ertuğrul 2008). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların 39' u (%80) hiç sigara içmemiş, 7 hasta (%15) içmiş bırakmıştı.

Sarkoidozun klinik belirtileri hastalığın süresine ve yaygınlığına, tutulan organa ve hastalığın aktif olup olmamasına bağlıdır. Bizim çalışmamızda en sık solunumsal semptomlar mevcuttu. Hastaların % 61' inde öksürük, % 55' inde nefes darlığı, %40' ında halsizlik, %28' inde ise gece terlemesi vardı. Çetinkaya ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim sonuçlarla benzer şekilde en sık semptom öksürük idi (Çetinkaya 2001). Sharma ve arkadaşlarının 106 sarkoidoz hastası ile yaptığı bir çalışmada ise kuru öksürük (%83) ve egzersiz dispnesi (%61) en sık görülen şikayetler idi (Sharma 2001).

Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemesinde akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda akciğer BT' sine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalara bakıldığında sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %30' unda tanı anında yada takiplerinin herhangi döneminde Toraks BT' ye ihtiyaç duyulmaktadır (Costabel 2001). Literatür verilerinin aksine bizim hastalarımızın tamamına tanı anında akciğer grafisi ile birlikte Toraks BT' de çekilmişti. BT oranının yüksek olmasının sebebi teknolojinin gelişmesi ve ulaşılabilirliğin artmasına bağlı olabilir.

Scadding' e göre evreleme yapıldığında hastalarımızın 19' u (%39) evre 1, 26' sı (%53) evre 2, 4' ü (%8) ise evre 3 olarak sınıflandırıldı (Scadding 1961). Evre 0 ve evre 4 hastamız yoktu. Yapılan çalışmalara bakıldığında, evre 0 ve 4 hastanın az olduğu, hastaların büyük kısmını evre 1 ve 2 hastaların oluşturduğu görülmektedir (Ertuğrul 2008; Dempsey 2009). Çalışmamızda hastalar BT' ye göre evrelendirildiğinde, evreleme sonuçlarında değişiklikler ile; hastaların %66' sının evre 2

olduğu ve evre 3 olan 2 hastanın aslında evre 4 olduğu görülmüştür (Tablo 4.3). Literatür verilerine bakıldığında sarkoidozda üst lob hakimiyeti olduğu bilinmektedir (Lynch 2003; Vagal 2007). Akciğer parankim tutulum tipi olarak ise en sık nodüler görünüm görülmektedir. Bununla birlikte sarkoidozda radyolojik görünümler; retiküler patern, buzlu cam, konsolidasyon, kitle şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir (Brauner 1989; Muller 1989). Bizim çalışmamızda akciğer parankim tutulumu olan 37 hastanın 26' sında (%70) nodüller (mikro:21, makro:8) tespit edildi. Tutulum bölgesi açısından bakıldığında yine literatürle benzer şekilde 37 hastamızın 23' ünde (%62) üst loblarda (14:iki taraflı, 9:tek taraflı) tutulum vardı.

Sarkoidoz tanısı; klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte, bu bulguların bir yada daha fazla organda doku tanısı ile nonkazeifiye epitelooid granulomlarda desteklenmesi ve diğer benzer klinik ve patolojik hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır (1999 b). Sarkoidoz şüphesi olan hastalarda tanı aracı olarak, hastaların klinik durumları ile mümkün olan en kolay ve az invaziv yöntemle doku tanısına gidilmelidir. Bizim çalışmamızda ilk sırada % 45 ile mediastinoskopi ve sırasıyla FOB (%29), periferik LAP (%8), cilt biyopsisi (%8) ve EBUS-EUS' un (% 6) izlediği görüldü. Literatür verileri incelendiğinde tanı metodu olarak FOB ön plana çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hastaların büyük kısmına FOB sırasında kullanılan tanı yöntemleri TBB ve TBiA idi (Roethe 1980; Trisolini 2003; Baran 2004). Bizim çalışmamızdaki yüksek mediastinoskopi oranının nedeni; hastalarımızda endobronşial tutulumun az olması veya patoloji için alınan materyalin yetersizliği olabilir.

Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarında % 90' ın üzerinde akciğer tutulumu gözlenmektedir (Baughman 2001 b; Fishman 2008). Ekstrapulmoner tutulum değerlendirildiğinde ise yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. ACCESS çalışmasında %95 akciğer tutulumu ile %36 ekstrapulmoner tutulum bulunmuşken, Okumuş ve ark.nın 293 sarkoidozlu hasta ile yaptığı çalışmada akciğer tutulumu % 99, akciğer dışı ise % 41 olarak bulunmuştur (Freemer 2001; Okumuş 2011). Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla benzer olarak hastaların tamamında akciğer tutulumu mevcuttu. Çalışmamızın temel konusu olan kardiyak tutulum hariç tutulursa; Okumuş ve ark.nın yaptığı çalışma ile benzer şekilde hastalarımızın %44' ünde akciğer dışı tutulum mevcuttu. Hastalarımızda en sık periferik lenf nodu (% 26), ikinci sıklıkta cilt tutulumu (%19) ve 3 hastada ise (% 6) göz tutulumu olduğu görüldü.

Sarkoidozlu hastalarda solunum fonksiyonları bozulmakla birlikte evre 1 hastalarda % 80 oranında normal olabilir. Parankim tutulumu olan (evre 2-3-4) hastalarda ise %20-80' inde SFT bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Hem restriktif hem de obstruktif tip bozukluk saptanabilmektedir (1999 b; Lynch 2007). Bizim çalışmamızda, hastalarımızın hepsine tanı anında SFT yapıldığı ve bu hastaların %28' inde değişik derecelerde SFT bozukluğu olduğu saptandı. Bu hastaların % 12' sinde restriktif, % 10' unda obstruktif ve % 6' inde ise mikst tip bozukluk tespit edildi. Türkiye' de Baran

ve ark.nın 70 hasta ile yaptığı çalışmada restriktif bozukluk % 6, obstruktif % 10, mikst tipte bozukluk ise % 24 olarak bulunmuş (Baran 2004). Yine ülkemizde Bilir ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde %13 restriktif, %7 obstruktif, %4 ise mikst tip bozukluk tespit edilmiş (Bilir 1999). Harrison ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise obstruktif tip bozukluk % 57, restriktif % 6 olarak bulunmuştur (Harrison 1991). Tüm bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere spirometri değerleri farklılık göstermekte olup restriktif fazla olmak üzere, her tip fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları tanısı ve takibinde DLCO ölçümü SFT parametreleri arasında en sensitif olanıdır. Akciğer grafisi normal olan sarkoidozlu hastaların % 15-25' inde DLCO' da düşüklük olabileceği bildirilmiştir (Lynch 2007). Bizim çalışmamızda 49 hastanın 32' sine tanı anında DLCO testi yapılmıştı. Difüzyon kapasitesi ölçülen hastaların 9' unda (%28) düşüklük (<% 80) olduğu görüldü. Evrelere göre bakıldığında evre 1' de % 6.2, evre 2' de %15.6, evre 3' te ise %6.2 oranında düşüktü.

Yapılan çalışmalarda sarkoidozlu hastaların %85'inde PPD negatif bulunmuştur (Mana 1996; Newman 1997; Kumbasar 2008). Hoca ve ark.nın 61 hastada yaptığı çalışmada %75.6 oranında PPD negatifliği saptamışlar (Hoca 2004). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalarla benzer şekilde %89 oranında PPD negatifliği bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan serum kalsiyum seviyesi ölçümü yapılan 46 hastanın 2 sinde (%4.3) hiperkalsemi, yine ölçüm yapılan 36 hastanın 5 inde (%14.3) ise 24 saatlik idrarda hiperkalsiüri tespit edildi.1 hastada hem hiperkalsemi hem de hiperkalsiüri mevcuttu. Çetinkaya ve ark.nın yaptığı çalışmada hiperkalsemi oranı % 9.4, hiperkalsiüri oranı ise %35.7 olarak bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur (Çetinkaya 2001). İlk defa 1975'de Lieberman tarafından, sarkoidozda serum ACE yüksekliğine dikkat çekilmiş ve bu tarihten sonra ACE düzeyi hastalığın tanısında ve aktivitesinin izlenmesinde kullanılmıştır (Lieberman 1975). Sarkoidozlu hastaların %40-90' ında yüksek olarak saptanabilmektedir, fakat sensitivitesi oldukça düşüktür. Evre 2 olgularda ACE düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Studdy 1980). Shorr ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada;104 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların %63.5'inde serum ACE düzeyini yüksek bulmuşlar ve evre ile serum ACE düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını belirtmişler (Shorr 1997). Çalışmamızda ise 22 hastanın 16' sında (%72.7) serum ACE yüksekliği saptanmıştır ve evreler arasında ACE düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır.

Sarkoidozun tedavi endikasyonları, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Sarkoidozda kabul edilen mutlak tedavi endikasyonları kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur. Diğer bir tedavi endikasyonu da hastalığın



progresyon gösterdiği durumlardır. Yüksek spontan remisyon oranları nedeniyle akut hastalık durumlarında tedavi başlama kararı açısından daha konservatif davranılması gerektiği önerilmektedir. Ayrıca genel yaklaşım olarak lokal tedavi şansı olan klinik durumlarda mutlaka öncelikle lokal steroidler denenmesi önerilmektedir (Baughman 2004). Bizim çalışmamızda 49 hastadan 27' sine (% 55) tanı anında tedavi verilmezken, 22 hastaya (% 45) tedavi başlanmıştı. Evre 1, 2 ve 3 olan hastalardaki tedavi verilme oranlarının sırasıyla %21, %57.6 ve %75 olduğu görüldü. Tedavi almayan 27 hastanın 21' inde (% 77) spontan remisyon geliştiği, 5 hastada (%18.5) bulguların sebat ettiği, 1 hastada (%3.7) ise ilerleme olduğu görüldü. Tedavi alan 22 hastanın ise 10' unda (% 45) gerileme, 7' sinde (%31.8) sebat, 5' inde ise (%22.7) ilerleme yada nüks mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi alan hastalarda gerileme oranı daha düşük, ilerleme yada relaps oranı ise daha yüksek olarak bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde geniş vaka serileri ile yapılan çalışmalarda tedavisiz izlenen hastalardaki spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde olduğu gösterilmiştir (Costabel 2001). Yapılan araştırmalarda ortaya çıkan genel sonuç; steroidin hastalığın doğal seyrini değiştirmede, hatta steroidle remisyona giren hastalarda daha fazla relaps olabildiği yönündedir (Gottlieb 1997; Lazar 2010). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavisiz izlenen 27 hastanın 1' inde (% 3.7) nüks yada ilerleme mevcutken, tedavi alan 22 hastanın 5' inde (% 22.7) nüks yada ilerleme tespit edildi.

Ekstrapulmoner organ tutulumları içerisinde kalp tutulumu genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte mortalite ve morbiditenin bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Matsui 1976; Vignaux 2002). Sarkoidozda kalp tutulumu sıklığı yaklaşık % 5 olarak bilinmektedir fakat yapılan otopsi çalışmalarında bu oranın % 20- 30 civarında, hatta Japonya' da % 58' lere kadar çıktığı bilinmektedir (Matsui 1976; Roberts 1977; Iwai 1994). Kalp tutulumu tanısını koymak güçtür ve tanının gecikmesi prognozu kötü yönde etkileyebilmektedir. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsiyle, histopatolojik olarak konmakla birlikte tanı değeri düşüktür (<%20). Çünkü, yamalı bir tutulum vardır ve en sık biyopsi alınan bölge olan sağ ventrikülde tutulum nadirdir (Uemura 1999).

Teknolojinin gelişmesi ile sarkoidozda kalp tutulumunun tespitinde yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu olup, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bildirilmektedir (Smedema 2008). Yapılan çalışmalarda kardiyak MR' ın duyarlılığının % 75-%100 arasında, özgüllüğünün ise % 78 civarında olduğu bildirilmiştir (Vignaux 2005). Soussan ve ark.nın yaptığı çalışmada diğer bir tetkik olan pozitron emisyon tomografi (PET), kardiyak sarkoidoz tanısında umut verici; sensitivite % 83 iken spesifite % 78 olarak bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada MR ve PET' in negatif olduğu bir durumda kardiyak sarkoidozdan uzaklaşabileceği belirtilmiştir (Soussan 2013). MR ile kardiyak sarkoidoz ve

iskemiye bağılı skar ayrımı yapılabilir. PET ise sarkoidoz lezyonlarını belirlemek için kullanılabilir. MR ve PET in birlikte kullanımı sarkoidozda kalp tutulumun şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir (Mehta 2008).

Bizim 49 sarkoidozlu hasta ile yaptığımız çalışmada 16 hastada (% 33) MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu tespit edildi. 16 hastanın 15' ini (% 93) kadın hastalar oluşturuyordu. Çalışmamızda kalp tutulumu olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksekti ( $p=0.03$ ). Smedema ve ark.nın 58 sarkoidozlu hasta ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak 19 hastanın (%33) kardiyak MR' ında tutulum tespit edilmiş (Smedema 2005). Bu çalışmada da kadın hastalarda tutulum daha fazla iken (%68), yaş ortalaması bizim çalışmamızdan farklı olarak benzer şekilde bulunmuş. Greulich ve ark.nın 155 sarkoidozlu hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise 39 hastada (% 25,5) MR da geç gadolinyum tutulumu tespit edilmiş (Greulich 2013).

Hastalarımızın tutulum bölgelerinin 17-segment modeli ile sınıflandırılmasına göre; 7 hastada 1 segment ve 5 hastada 2 segment, 4 hastada ise 3 segment tutulumu mevcuttu (Cerqueira 2002). En çok anteroseptal ve inferoseptal (8. ve 9. segment) bölgede tutulum mevcutken; basal anterior ve anterolateral, mid-anterolateral ile apekte (1-6-12-17. segmentler) tutulum yoktu. Smedema ve ark. nın çalışmasında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak tutulan segment sayısı daha fazla ve en çok 2. segment tutulumu tespit edilmiş (Smedema 2005). Bu durum hastalarımızın büyük kısmının kardiyak açıdan semptomsuz olmasını açıklayabilir.

Yapılan çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda kardiyak tutulumu olan hastalar ile olmayanların; ortalama takip süresi ve tanı anındaki ACE seviyesi arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat birçok çalışmada (Judson 1999; Smedema 2005; Mehta 2008) radyolojik evre ile kalp tutulumu arasında ilişki saptanmazken; bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; tutulum olan hastalarımızın %81' i (n:13) akciğer parankim tutulumu olan (Evre 2-3) hastalardı.

ACCESS çalışmasında kalp tutulumu olan ve olmayan hastaların solunum fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı (Judson 1999). Mehta ve ark.nın 62 hasta ile yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş (Mehta 2008). Bizim çalışmamızda ise MR' da tutulum olan ve olmayan hastaların solunum testleri karşılaştırıldığında literatür ile benzer olarak FVC ve FEV1/FVC değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. FEV1 değerlerinde ise beklenenin yüzdesi olarak farklılık yokken, litre cinsinden bakıldığında tutulum olan hastaların ortalama FEV1(lt) anlamlıya yakın ölçüde daha düşüktü ( $p=0.05$ ). Bu durum tutulum olan hastaların daha yaşlı olmasına bağılı olabilir. Hastalarımızın DLCO değerlerine bakıldığında ise, bahsedilen çalışmaların aksine; tutulum olan hastaların difüzyon kapasiteleri olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu. (ml/mmHg/dk ve % olarak sırasıyla:  $p=0.007$ ,  $p=0.03$ ) Bu durum kalp tutulumundan

şüphe edilen hastalarda difüzyon kapasitesi düşüklüğünün önemli bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarımızın 24 saatlik holter kayıtları ile tespit edilmeye çalışılan aritmiler değerlendirildiğinde; ventriküler aritmiler atrial aritmilere göre daha fazla olmakla birlikte; MR' da tutulum olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatür verilerine bakıldığı zaman çalışmamızla benzer olarak kalp tutulumu olan hastalardaki atrial aritmilerin sıklığı yaklaşık olarak % 15-17 iken, ventriküler aritmiler daha sık olarak; % 23 oranında bulunmuş (Roberts 1977; Furushima 2004). Suzuki ve ark.nın yaptığı çalışmada 38 sarkoidozlu hastanın 12' si sintigrafi ile bazılarında da biyopsi yapılarak kardiyak sarkoidoz tanısı konulmuş. Kardiyak sarkoidoz tanısı alan hastalarda anlamlı olarak supraventriküler ve ventriküler aritmilerin daha fazla olduğu bulunmuş. Bu çalışmaya göre 24 saatlik holter kaydının kalp tutulumu olan hastaların izleminde ve aritmilerin tespitinde yararlı olduğu tespit edilmiş, fakat kalp tutulumunu gösteren non invaziv bir yöntem olup olmadığı anlaşılamamıştır (Suzuki 1994). Smedema ve ark.nın yaptığı çalışmada MR' da tutulum olan hastalarda olmayan gruba göre anlamlı ölçüde aritmi saptanmış (Smedema 2005). Ichinose ve ark.nın 40 hastada yaptığı çalışmada ise 11 hastaya kalp tutulumu tanısı konmuş. Tutulum olan hastaların 24 saatlik holter kayıtlarında daha fazla aritmi olduğu görülmüş (Ichinose 2008). Üç çalışmada da tutulum olan hastaların sistolik fonksiyonları bozulmuştu. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın anlamlı aritmisinin olmaması; sistolik fonksiyonlar ile sol atrium çapları ve volümlerinin normal olması ile ilişkili olabilir. Sarkoidoz tanısı alan ve çarpıntı tarifleyen hastaların takibinde 24 saatlik holter kaydı; tavsiye edilen, uygulaması kolay ve ulaşılabilir bir yöntemdir.

Sarkoidozda kalp tutulumunun tespitinde ve takibinde ekokardiyografik değerlendirme çok önemlidir. Yapılan birçok çalışmada sarkoidozlu hastalarda semptom yokken bile bazı EKO parametrelerinde bozulma olduğu saptanmıştır (Sipahi 1999; Focardi 2009; Kaderli 2010; Teramoto 2012). Japonyada yapılan bir çalışmada 54 sarkoidozlu hastanın EKO ile takibinde 13 hastaya kardiyak sarkoidoz tanısı konmuş. Tanı almayan hastaların hepsinin EF' si %55' in üzerinde imiş. Hastaların 39 aylık takiplerinde kardiyak sarkoidoz olmayan grupta 2 hastada kalp tutulumu geliştiği, EF' sinde hızlı düşüş ve diyastol sonu çapında artış olduğu saptanmıştır (Teramoto 2012). Ülkemizde Kaderli ve ark.nın 72 sarkoidozlu hasta ile 19 gönüllü hasta arasında yapmış olduğu çalışmada; sarkoidozlu hastalarda hiçbir kardiyak semptom ve bulgu olmamasına rağmen sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu durumun subklinik bir sarkoid tutulumu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Kaderli 2010). Sipahi ve ark.nın yaptığı benzer bir çalışmada ise kardiyak semptomu olmayan sarkoidozlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hastaların ejeksiyon fraksiyonu her iki grupta benzerken, sarkoidozlu hastalarda

sol ventrikül kitle indeksi daha yüksek, diyastolik fonksiyonun önemli göstergelerinden olan E/A oranı daha düşük olduğu gösterilmiştir (Sipahi 1999). Diğer bir çalışmada ise Focardi ark.nın 62 sarkoidozlu hastanın 33' ünde (% 55) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (Focardi 2009). Bizim hastalarımızın ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium ve ventrikül çapları ve volümleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yani hastalarımızın sistolik fonksiyonları her iki grupta da normal olarak bulundu. Sistolik fonksiyonlar korunduğu için doku Doppler sistolik hızlar (Sm) arasında bir fark yoktu. Diyastolik fonksiyonların göstergelerinden erken mitral akım hızı(E) ve E/A oranı tutulum olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken, sol atriyum kontraksiyonu ile oluşan mitral A dalgası ise anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.15$ ). Ayrıca sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının en önemli göstergelerinden biri olan erken mitral akım hızının(E), mitral annulustan doku Doppler yöntemi ile elde edilen erken diyastolik miyokardiyal hıza(Em) oranı (E/Em); anlamlıya yakın ölçüde tutulum olan hastalarda daha yüksek bulundu. Muhtemelen hasta sayısı yetersiz olduğu için anlamlı düzeye ulaşmadı ( $p=0.06$ ). Bu diyastolik fonksiyonlardaki hafif bozulma, atriyal ve ventriküler aritmi sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak bu subklinik düzeydeki diyastolik bozulma erken dönemde kardiyak sarkoidozdan şüphelendirmelidir.

Miyokard performans indeksi (Tei indeksi) 1995 yılında Tei tarafından tanımlanan miyokardın performansını gösteren bir parametredir. Normal değeri  $0.39\pm 0.05$  kabul edilmektedir (Tei 1995). Tei indeksindeki artış, izovolümik gevşeme ve kasılmanın uzaması ve/veya ejeksiyon zamanının kısalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, Tei indeksi hem sistolik hem de diyastolik kalp fonksiyonlarını değerlendirebilen, kolay, tekrarlanabilir bir işlemdir (Lavine 2006). Hastalarımızın sol ventrikül Tei indeksleri hesaplandığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da kalp tutulumu olan grupta daha yüksek olmak üzere her iki grupta da Tei indeksi belirgin olarak yüksekti. Kaderli ve ark.nın yaptığı çalışmada sarkoidozlu hastalarda sol ventrikül Tei indeksinin arttığı bildirilmiştir (Kaderli 2010). Moyssakis ark.nın yaptığı başka bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda kontrol grubuna göre hem sağ, hem de sol ventrikül Tei indeksinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (Moyssakis 2008). Hasta sayısının düşük olmasının yanı sıra; çalışmamıza alınan hastalardaki tutulum tespit edilen segment sayısının düşük olması da MPI değerleri açısından farkın oluşmasına engel olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; sarkoidoz, benign seyirli bir hastalık olsa da, kalp tutulumunun mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve kötü prognoz ile ilişkili olması nedeniyle tanısı önemlidir. Şimdiye kadar tartışılan tüm bilgiler ışığında, kalbin sarkoidozda bilinenden daha fazla oranda tutulduğu gösterilmiştir. Kardiyak tutulumun sıklıkla asemptomatik seyretmesi ve

konvansiyonel yöntemlerle tespit edilememesi sebebiyle gözden kaçabilmektedir. Hastaların radyolojik evreleri düşük bile olsa ekstrapulmoner tutulum taramaları yapılırken kalp tutulumu akılda tutulmalıdır. Solunum fonksiyon testlerinden özellikle DLCO' daki düşüklüğün kalp tutulumunun habercisi olabileceği düşünülmelidir. Özellikle EKG, Ambulatuvar EKG ve EKO' da anormal bulgular saptanan hastalar asemptomatik olsalar dahi; kardiyak sarkoidoz açısından MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu yöntemi ile tetkik edilmelidirler. EKO ile değerlendirmede sistolik fonksiyonlar normalken, diyastolik fonksiyonların bozulabileceği unutulmamalıdır. Tanı anında kalp tutulumu açısından tetkik edilen ve tutulum saptanmayan hastaların takiplerinde kardiyak semptomlar geliştiğinde; sonradan da kalp tutulumu gelişebileceği bilinmelidir.

Çalışmamızın retrospektif taranan hastalardan oluşması, bu sebeple bazı hastaların tedaviden sonra çalışmaya alınmış olması ve hasta sayımızın yetersiz olması; sağlıklı sonuçların elde edilmesi açısından çalışmanın sınırlılıkları arasında görülmüştür. Ülkemizde sarkoidozda kalp tutulumu üzerine yapılmış çok çalışma olmaması sebebi ile çalışmamızın daha geniş olgu serili çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## 6.SONUÇLAR

- Histolojik olarak sarkoidoz tanısı alan 49 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 42' si (% 85.7) kadın, 7' si (% 14.3) erkeklerden oluşuyordu.
- Hastaların yaş ortalaması  $46.35 \pm 10.6$  olarak hesaplandı (min-max: 21-67). Hastaların ortalama takip süreleri 33 aydı.
- Hastaların % 80' i hiç sigara içmeyen kişilerden oluşuyordu. % 89' unun ise (n:44) PPD negatifti.
- En sık görülen solunumsal semptom öksürük iken (%61.2), en sık sistemik semptom ise halsizlik (% 40.8).
- Hastalar en çok ilkbahar aylarında tanı almışken (% 43), en az ise yaz aylarında (%16) tanı almıştı.
- Akciğer grafileri Scadding' e göre evrelendiğinde; 19 hasta (%39) evre 1, 26 hasta (%53) evre 2 ve 4 hasta ise (%8) evre 3' tü. En sık tutulum bölgesi her iki üst lob (% 38), en sık tutulum tipi ise mikronodül (% 43) olduğu görüldü.
- En sık tanı yöntemi % 45 ile mediastinoskopi iken, 2. en sık tanı yöntemi FOB ile idi. FOB' un tanıdaki başarısı % 41' di.
- Otuz beş hastanın (% 72) SFT' si normal iken, hastaların % 12' sinde restriktif, % 10' unda obstruktif ve % 6' inde ise mikst tip bozukluk tespit edildi. DLCO ölçümü yapılan 32 hastanın 9' unda (% 28), test % 80' in altında idi.
- Hastaların 27' sine (% 55) tanı anında tedavi verilmezken, 22 hastaya (% 45) tedavi başlanmıştı. Tedavi alan 22 hastanın 20' si sadece kortikosteroid tedavisi, 2' sine ise kortikosteroid tedavisine cevap alınamaması sebebi ile metotreksat tedavisi eklenmişti. Tedavi almayan hastaların % 77' sinin spontan remisyona girdiği ve sadece 1 hastada (% 4) sonradan nüks geliştiği görüldü. Tedavi alan 22 hastanın ise % 45' inde gerileme, % 22.7' sinde nüks yada ilerleme mevcuttu.
- On altı hastada (% 33) kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu tespit edildi. Bu hastaların 15' i kadın hastalardı ve yaş ortalaması tutulum olmayan gruba göre daha yüksekti. ( $p=0.03$ ). 16 hastanın 15' inde (%93) fokal tutulum, 1 hastada ise (% 7) diffüz tutulum mevcuttu. Hastaların yarısı (n:8) tedavi almıştı.
- MR' da tutulum olan hastaların % 81' i (n:13) akciğer parankim tutulumu olan hastalardı. Her iki grup arasında ACE düzeyleri, FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı bir farklılık yokken, tutulum olan grupta difüzyon kapasitesi daha düşüktü. ( $p=0.03$ )
- Her iki grupta da belirgin atrial yada ventriküler aritmi saptanmadı. Sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumu olsa bile sistolik fonksiyonlar bozulmamışsa, aritmi gelişmeyebilir.
- Ekokardiyografi parametrelerinden sistolik fonksiyonları gösteren; ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium ve ventrikül çapları, volümleri normaldi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Sol

ventrikül Miyokard Performans İndeksi (Tei indeksi) her iki grupta da artmıştı, ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

- Hastaların sistolik fonksiyonları korunmuş iken, diyastolik fonksiyonlar tutulum olan grupta anlamlı derecede bozulmuştu. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden erken mitral akım hızı(E), E/A oranı, E/Em oranı tutulum olan grupta diğer gruba göre bozulmuş olarak saptandı ( $p<0.05$ ).
- Sonuç olarak; kalp, sarkoidozda bilinenden daha sık tutulmaktadır. Asemptomatik olması sebebi ile çoğu zaman hastalar detaylı tetkik edilmemektedir. Sarkoidoz tanısı almış hastaların başlangıç değerlendirmelerinde EKG, 24 saatlik holter, EKO gibi görüntülemelerde anormal bulgular saptanması durumunda, hastalar kardiyak tutulum açısından değerlendirmelidir. Kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu gibi sensitivite ve spesifitesi yüksek görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanmalıdır.
- Ülkemizde sarkoidozda kalp tutulumu üzerine yapılmış fazla bir çalışma olmaması sebebi ile çalışmamızın daha geniş olgu serili çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

- Akkaynak S. Sarcoidosis. *Tüberküloz ve Toraks*. 1953 ;1(40) :236- 250.
- Annema, J. T., M. Veselic and K. F. Rabe (2005). "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis." *Eur Respir J* 25(3): 405-409.
- Aydin Kaderli, A., S. Gullulu, F. Coskun, D. Yilmaz and E. Uzaslan (2010). "Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis." *Eur J Echocardiogr* 11(10): 809-813.
- Baran A, Özşeker F, Güneşlioğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, ve ark. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. *Türk Toraks Dergisi*. 2004;5;160-165.
- Baughman, R. P. (2004). "Pulmonary sarcoidosis." *Clin Chest Med* 25(3): 521-530, vi.
- Baughman, R. P., U. Costabel and R. M. du Bois (2008). "Treatment of sarcoidosis." *Clin Chest Med* 29(3): 533-548, ix-x.
- Baughman, R. P. and E. E. Lower (2005). "Fungal infections as a complication of therapy for sarcoidosis." *QJM* 98(6): 451-456.
- Baughman, R. P. and E. E. Lower (2007). "Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis." *Clin Dermatol* 25(3): 334-340.
- Baughman (a), R. P., M. Ohmichi and E. E. Lower (2001). "Combination therapy for sarcoidosis." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18(2): 133-137.
- Baughman (b), R. P., A. S. Teirstein, M. A. Judson, M. D. Rossman, H. Yeager, Jr., E. A. Bresnitz, et al. (2001). "Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis." *Am J Respir Crit Care Med* 164(10 Pt 1): 1885-1889.
- Baughman, R. P., D. B. Winget and E. E. Lower (2000). "Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 17(1): 60-66.
- Bilir M, sipahi S, Çağatay T, Yanardağ H, Mert A, Demirci S, Karayel T. Yüz sakoidoz olgusu: klinik, Tanı ve prognoz. *Solunum* 1999; 1: 22-29.
- Bradley, B., H. M. Branley, J. J. Egan, M. S. Greaves, D. M. Hansell, N. K. Harrison, et al. (2008). "Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society." *Thorax* 63 Suppl 5: v1-58.
- Brauner, M. W., P. Grenier, D. Mompoin, S. Lenoir and H. de Cremoux (1989). "Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT." *Radiology* 172(2): 467-471.
- Cerqueira, M. D., N. J. Weissman, V. Dilsizian, A. K. Jacobs, S. Kaul, W. K. Laskey, et al. (2002). "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association." *Int J Cardiovasc Imaging* 18(1): 539-542.
- Coker, R. K. (2009). "Management strategies for pulmonary sarcoidosis." *Ther Clin Risk Manag* 5(3): 575-584.
- Costabel, U. (2001). "Sarcoidosis: clinical update." *Eur Respir J Suppl* 32: 56s-68s.
- Costabel, U. and G. W. Hunninghake (1999). "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* 14(4): 735-737.
- Costabel, U., S. Ohshimo and J. Guzman (2008). "Diagnosis of sarcoidosis." *Curr Opin Pulm Med* 14(5): 455-461.
- Criado, E., M. Sanchez, J. Ramirez, P. Arguis, T. M. de Caralt, R. J. Perea, et al. (2010). "Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation." *Radiographics* 30(6): 1567-1586.
- Çapan N, Ertürk A, Erdoğan Y, et al. Sarkoidoz: *Diffüz Prankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara: Mesut matbaacılık, 2004: 169-95.



- Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F ve ark. Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz. *Solunum Hastalıkları* 2001;12:284-288.
- Demirkok, S. S., M. Basaranoglu, E. D. Akinci and T. Karayel (2007). "Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience." *Respir Med* 101(6): 1147-1154.
- Dempsey, O. J., E. W. Paterson, K. M. Kerr and A. R. Denison (2009). "Sarcoidosis." *BMJ* 339: b3206.
- Douglas, J. G., W. G. Middleton, J. Gaddie, G. R. Petrie, Y. F. Choo-Kang, R. J. Prescott, et al. (1986). "Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers?" *Thorax* 41(10): 787-791.
- Ertuğrul A, Tozkoparan E, Balkan A. Sarkoidozlu hasta sonuçlarımız. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008;50:253-256.
- Fauci AS, *Disorders of the Immune System, Connective Tissue, and Joints in Harrison's principles of internal medicine* 17th ed2008, New York: McGraw-Hill Medical. Part 14, section 2.
- Focardi, M., A. Picchi, N. Nikiforakis, E. Bargagli, A. Fossi, C. Maggiorelli, et al. (2009). "Assessment of cardiac involvement in sarcoidosis by echocardiography." *Rheumatol Int* 29(9): 1051-1055.
- Folland, E. D., A. F. Parisi, P. F. Moynihan, D. R. Jones, C. L. Feldman and D. E. Tow (1979). "Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques." *Circulation* 60(4): 760-766.
- Fraser GF. *Diagnosis of Disease of the Chest*, Fourth Edition, Philadelphia:W.B.Saunders Company, 1999; 3:1533-1583.
- Freemer, M. and T. E. King, Jr. (2001). "The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States." *Am J Respir Crit Care Med* 164(10 Pt 1): 1754-1755.
- Furushima, H., M. Chinushi, H. Sugiura, H. Kasai, T. Washizuka and Y. Aizawa (2004). "Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome." *Clin Cardiol* 27(4): 217-222.
- Gaibazzi, N., N. Petrucci and V. Ziacchi (2005). "Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure." *J Am Soc Echocardiogr* 18(12): 1270-1276.
- Gal, A. A. and M. N. Koss (2002). "The pathology of sarcoidosis." *Curr Opin Pulm Med* 8(5): 445-451.
- Gottlieb, J. E., H. L. Israel, R. M. Steiner, J. Triolo and H. Patrick (1997). "Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy." *Chest* 111(3): 623-631.
- Greulich, S., C. C. Deluigi, S. Gloekler, A. Wahl, C. Zurn, U. Kramer, et al. (2013). "CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis." *JACC Cardiovasc Imaging* 6(4): 501-511.
- Gupta, D., R. Agarwal, A. N. Aggarwal and S. K. Jindal (2007). "Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis." *Eur Respir J* 30(3): 508-516.
- Gurkan, O. U., G. Celik, O. Kumbasar, A. Kaya and D. Alper (2004). "Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000." *Ann Saudi Med* 24(1): 36-39.
- Harrison, B. D., J. M. Shaylor, T. C. Stokes and A. R. Wilkes (1991). "Airflow limitation in sarcoidosis--a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease." *Respir Med* 85(1): 59-64.
- Hiraga H, Yuwai K, Hiroe M, et al. *Guideline for the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Study Report on Diffuse Pulmonary Diseases* (in Japanese). Tokyo, Japan: The Japanese Ministry of Health and Welfare, 1993;23- 4.
- Hoca NT, Çimen F, Köksal D ve et al. Correlation Between Radiographic Stage and Pulmonary Function Tests, Serum Angiotensin Converting Enzyme and Gallium-67 Scintigraphy in Patients with Sarcoidosis. *T Klin J Med Sci*, 2004;24:39-46.

- Holmes, J. and A. Lazarus (2009). "Sarcoidosis: extrathoracic manifestations." *Dis Mon* 55(11): 675-692.
- Hosoda, Y., S. Sasagawa and N. Yasuda (2002). "Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore." *Curr Opin Pulm Med* 8(5): 424-428.
- Hunninghake, G. W., U. Costabel, M. Ando, R. Baughman, J. F. Cordier, R. du Bois, et al. (1999). "ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16(2): 149-173.
- Iannuzzi, M. C., B. A. Rybicki and A. S. Teirstein (2007). "Sarcoidosis." *N Engl J Med* 357(21): 2153-2165.
- Ichinose, A., H. Otani, M. Oikawa, K. Takase, H. Saito, H. Shimokawa, et al. (2008). "MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function." *AJR Am J Roentgenol* 191(3): 862-869.
- Ikonomopoulos, J. A., V. G. Gorgoulis, N. G. Kastrinakis, A. A. Galanos, A. Karameris and C. Kittas (2000). "Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results." *In Vivo* 14(6): 761-765.
- Iwai, K., M. Sekiguti, Y. Hosoda, R. A. DeRemee, H. D. Tazelaar, O. P. Sharma, et al. (1994). "Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy." *Sarcoidosis* 11(1): 26-31.
- Iwai, K., T. Tachibana, T. Takemura, Y. Matsui, M. Kitaichi and Y. Kawabata (1993). "Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan." *Acta Pathol Jpn* 43(7-8): 372-376.
- James, D. G. (1998). "Life-threatening situations in sarcoidosis." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 15(2): 134-139.
- James, D. G., J. Turiat, Y. Hosoda, W. J. Williams, H. L. Israel, A. C. Douglas, et al. (1976). "Description of sarcoidosis: Report of the Subcommittee on Classification and Definition." *Ann N Y Acad Sci* 278: 742.
- Judson, M. A. (2007). "The management of sarcoidosis by the primary care physician." *Am J Med* 120(5): 403-407.
- Judson, M. A. (2008).(a) "The diagnosis of sarcoidosis." *Clin Chest Med* 29(3): 415-427, viii.
- Judson, M. A. (2008). (b) "Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment." *Am J Med Sci* 335(1): 26-33.
- Judson, M. A., R. P. Baughman, A. S. Teirstein, M. L. Terrin and H. Yeager, Jr. (1999). "Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16(1): 75-86.
- Koseki, Y., C. Terai, H. Nakajima, H. Tokuda, N. Ichikawa, M. Tsutsumino, et al. (1998). "[A patient with acute sarcoidosis associated with fever, polyarthritis, and erythema nodosum: a typical of Lofgren's syndrome]." *Ryumachi* 38(1): 23-28.
- Kudrin, A., E. R. Chilvers, A. Ginawi, B. L. Hazleman, M. H. Griffiths, S. Thiru, et al. (2007). "Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA." *J Rheumatol* 34(3): 648-649.
- Kumbasar Ö.Ö. Sarkoidoz: *Göğüs Hastalıkları*. Ankara: Poyraz yayıncılık, 2009: 327-35.
- Kumbasar Ö.Ö. Sarkoidoz: Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp kitabevi, 2010:5.3:1101-11
- Kumbasar OO, Sarkoidoz. *Solunum* 2008; Vol:10 Diffuz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı: 9-17.
- Lavine, S. J. (2006). "Effect of changes in contractility on the index of myocardial performance in the dysfunctional left ventricle." *Cardiovasc Ultrasound* 4: 45.
- Lazar, C. A. and D. A. Culver (2010). "Treatment of sarcoidosis." *Semin Respir Crit Care Med* 31(4): 501-518.

- Lieberman, J. (1975). "Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis." *Am J Med* 59(3): 365-372.
- Lown, B. and M. Wolf (1971). "Approaches to sudden death from coronary heart disease." *Circulation* 44(1): 130-142.
- Luis Jara-Palomares, Candela Caballero-Eraso, Cesar Gutiérrez, Alvaro Donate and Jose Antonio Rodríguez-Portal, *Clinical Manifestations of Sarcoidosis* 2013
- Lynch, J. P., 3rd (2003). "Computed tomographic scanning in sarcoidosis." *Semin Respir Crit Care Med* 24(4): 393-418.
- Lynch, J. P., 3rd, E. A. Kazerooni and S. E. Gay (1997). "Pulmonary sarcoidosis." *Clin Chest Med* 18(4): 755-785.
- Lynch, J. P., 3rd, Y. L. Ma, M. N. Koss and E. S. White (2007). "Pulmonary sarcoidosis." *Semin Respir Crit Care Med* 28(1): 53-74.
- Mana, J., A. Salazar, R. Pujol and F. Manresa (1996). "Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis?" *Respiration* 63(5): 298-303.
- Martenstein H., Knochveränderungen bei lupus pernio. *Z Haut Geschlechtskr* 1923; 7:308.
- Matsui, Y., K. Iwai, T. Tachibana, T. Fruie, N. Shigematsu, T. Izumi, et al. (1976). "Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis." *Ann N Y Acad Sci* 278: 455-469.
- Mehta, D., S. A. Lubitz, Z. Frankel, J. P. Wisnivesky, A. J. Einstein, M. Goldman, et al. (2008). "Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing." *Chest* 133(6): 1426-1435.
- Mihailovic-Vucinic, V. and D. Jovanovic (2008). "Pulmonary sarcoidosis." *Clin Chest Med* 29(3): 459-473, viii-ix.
- Moller, D. R. and E. S. Chen (2002). "What causes sarcoidosis?" *Curr Opin Pulm Med* 8(5): 429-434.
- Moller RB: *Pulmonary Disease and Disorders*. İçerik: Systemic Sarcoidosis. Fishman AP (ed.). New York: McGraw-Hill; 2010; 1(69): 1055-1068.
- Moyssakis, I., E. Gialafos, N. Tentolouris, C. S. Floudas, T. G. Papaioannou, C. Kostopoulos, et al. (2008). "Impaired aortic elastic properties in patients with systemic sarcoidosis." *Eur J Clin Invest* 38(2): 82-89.
- Muller, N. L., P. Kullnig and R. R. Miller (1989). "The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients." *AJR Am J Roentgenol* 152(6): 1179-1182.
- Musellim, B., O. O. Kumbasar, G. Ongen, E. Cetinkaya, H. Turker, E. Uzaslan, et al. (2009). "Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis." *Respir Med* 103(6): 907-912.
- Newman, L. S., C. S. Rose, E. A. Bresnitz, M. D. Rossman, J. Barnard, M. Frederick, et al. (2004). "A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors." *Am J Respir Crit Care Med* 170(12): 1324-1330.
- Newman, L. S., C. S. Rose and L. A. Maier (1997). "Sarcoidosis." *N Engl J Med* 336(17): 1224-1234.
- Ohira, H., I. Tsujino, S. Ishimaru, N. Oyama, T. Takei, E. Tsukamoto, et al. (2008). "Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(5): 933-941.
- Okumus, G., B. Musellim, E. Cetinkaya, H. Turker, E. Uzaslan, E. Yenturk, et al. (2011). "Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey." *Respirology* 16(3): 446-450.
- Özlu T *et al.*, *Sarkoidoz. Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. 2010. Cilt 1: p. 1101-1111.
- Plit, M., R. Pearson, A. Havryk, J. Da Costa, C. Chang and A. R. Glanville (2012). "Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis." *Intern Med J* 42(4): 434-438.
- Popper, H. H. (1999). "Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16(1): 32-46.

- Rizzato, G., L. Montemurro and P. Colombo (1998). "The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids." *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 15(1): 52-58.
- Robert P. Baughman, Elyse E. Lower. Disorders of the Immune System, Connective Tissue, and Joints. Harrison's Principles of Internal Medicine. Part 14, Section 2. 2008
- Roberts, W. C., H. A. McAllister, Jr. and V. J. Ferrans (1977). "Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11)." *Am J Med* 63(1): 86-108.
- Roethe, R. A., P. B. Fuller, R. B. Byrd and D. R. Hafermann (1980). "Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis." *Chest* 77(3): 400-402.
- Rybicki, B. A., M. Major, J. Popovich, Jr., M. J. Maliarik and M. C. Iannuzzi (1997). "Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization." *Am J Epidemiol* 145(3): 234-241.
- Sakarura M. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocr Metab* 1999; 40: 774.
- Scadding, J. G. (1961). "Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation." *Br Med J* 2(5261): 1165-1172.
- Schiller, N. B., P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, et al. (1989). "Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms." *J Am Soc Echocardiogr* 2(5): 358-367.
- Sharma, O. P. (2005). "Murray Kornfeld, American College Of Chest Physician, and sarcoidosis: a historical footnote: 2004 Murray Kornfeld Memorial Founders Lecture." *Chest* 128(3): 1830-1835.
- Sharma, O. P., A. Maheshwari and K. Thaker (1993). "Myocardial sarcoidosis." *Chest* 103(1): 253-258.
- Sharma, S. K., A. Mohan and J. S. Guleria (2001). "Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis." *J Assoc Physicians India* 49: 697-704.
- Shorr, A. F., K. G. Torrington and J. M. Parker (1997). "Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis." *Respir Med* 91(7): 399-401.
- Silverman, K. J., G. M. Hutchins and B. H. Bulkley (1978). "Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis." *Circulation* 58(6): 1204-1211.
- Sipahi S, İlerigelen B, Bilir M, ve ark. Sarkoidozda Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi Doppler yöntemiyle değerlendirilmesi. *T Klin Kardiol* 1999; 12: 123-6.
- Smedema, J. P., G. Snoep, M. P. van Kroonenburgh, R. J. van Geuns, W. R. Dassen, A. P. Gorgels, et al. (2005). "Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis." *J Am Coll Cardiol* 45(10): 1683-1690.
- Sodhi, M., K. Pearson, E. S. White and D. A. Culver (2009). "Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis." *Respir Med* 103(2): 268-273.
- Soussan, M., P. Y. Brillet, H. Nunes, G. Pop, M. J. Ouvrier, N. Naggara, et al. (2013). "Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis." *J Nucl Cardiol* 20(1): 120-127.
- Spagnolo, P. and R. M. du Bois (2007). "Genetics of sarcoidosis." *Clin Dermatol* 25(3): 242-249.
- Steven R. Hamilton Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Infectious, Inflammatory and Demyelinating Disease, 6th ed. (2005) Part 59. Sarcoidosis. Volume 3, Section 11.
- Studdy, P. R., R. Bird, E. Neville and D. G. James (1980). "Biochemical findings in sarcoidosis." *J Clin Pathol* 33(6): 528-533.
- Suarez-Almazor, M. E., E. Belseck, B. Shea, G. Wells and P. Tugwell (2000). "Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001157.

- Suzuki, T., T. Kanda, S. Kubota, S. Imai and K. Murata (1994). "Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis." *Chest* 106(4): 1021-1024.
- Tachibana T, Iwai K, Takemura T. Study on the cause of death in patients with sarcoidosis in Japan (abstr). Presented at: XII World Congress on Sarcoidosis, Kyoto, Japan, September 8–13, 1991.
- Taylor, A. N. and P. Cullinan (2004). "Sarcoidosis: in search of the cause." *Am J Respir Crit Care Med* 170(12): 1268-1269.
- Tei, C., L. H. Ling, D. O. Hodge, K. R. Bailey, J. K. Oh, R. J. Rodeheffer, et al. (1995). "New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy." *J Cardiol* 26(6): 357-366.
- Teirstein, A. S. (1986). "The Kveim-Siltzbach test." *Clin Dermatol* 4(4): 154-164.
- Teirstein, A. S., J. Machac, O. Almeida, P. Lu, M. L. Padilla and M. C. Iannuzzi (2007). "Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis." *Chest* 132(6): 1949-1953.
- Teramoto, K., S. Shimamoto, F. Terasaki, Y. Kanzaki, M. Tamaya, I. Goto, et al. (2012). "Temporal changes in echocardiographic findings in cardiac and non-cardiac sarcoidosis patients." *Intern Med* 51(21): 3001-3007.
- Trisolini, R., L. Lazzari Agli, A. Cancellieri, V. Poletti, C. Tinelli, G. Baruzzi, et al. (2003). "The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis." *Chest* 124(6): 2126-2130.
- Uemura, A., S. Morimoto, S. Hiramitsu, Y. Kato, T. Ito and H. Hishida (1999). "Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies." *Am Heart J* 138(2 Pt 1): 299-302.
- Vagal, A. S., R. Shipley and C. A. Meyer (2007). "Radiological manifestations of sarcoidosis." *Clin Dermatol* 25(3): 312-325.
- Vignaux, O. (2005). "Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features." *AJR Am J Roentgenol* 184(1): 249-254.
- Vignaux, O., R. Dhote, D. Duboc, P. Blanche, D. Dusser, S. Weber, et al. (2002). "Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study." *Chest* 122(6): 1895-1901.
- Vucinic Mihailovic V, Sharma OP. Atlas of sarcoidosis. London: Springer; 2005
- Wyser, C. P., E. M. van Schalkwyk, B. Alheit, P. G. Bardin and J. R. Joubert (1997). "Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial." *Am J Respir Crit Care Med* 156(5): 1371-1376.
- Yalınz E, Kömürcüoğlu A, Polat GE. Sarkoidozda Klinik, Radyolojik, Laboratuvarlarla İlgili Parametreler ve Tanı Yöntemleri. *Toraks Dergisi* 2003;4:48-52.
- Ziegenhagen, M. W., M. E. Rothe, M. Schlaak and J. Muller-Quernheim (2003). "Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis." *Eur Respir J* 21(3): 407-413.
- (1999)(a). "Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999." *Am J Respir Crit Care Med* 160(2): 736-755.
- (1999)(b). "Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group." *J Clin Epidemiol* 52(12): 1173-1186.