

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ HASTALARININ KARDİYAK VE NONKARDİYAK TUTULUMLARINDA HLA
GENOTİPLENDİRMESİ**

DR. ECE HATİCE ŞENAY
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ CELALETTİN KORKMAZ

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve özverileriyle yaptıkları katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Adil ZAMANI'ye ve kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Turgut TEKE, Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA, Dr. Öğr. Üyesi Soner DEMİRBAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Hülya VATANSEV'e, tezimin genetik çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Doç. Dr. Ayşegül ZAMANI'ye,

Bilimsel birikimi ve öngörüsü ile tezimin her aşamasında sabırla yol gösteren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Celalettin KORKMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, beraber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Halimnur ÇELİK, Dr. Irmak TÜRKER ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım, her zaman özleyeceğim bir ortamı bizlere temin eden tüm hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde sonsuz emekleri olan, desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam, ablam, abim ve tüm aile fertlerime,

Sevgili eşim, yol arkadaşım Hasan ŞENAY'a teşekkür ederim.

Dr. Ece Hatice ŞENAY

KONYA 2019

ÖZET

SARKOİDOZ HASTALARININ KARDİYAK VE NONKARDİYAK TUTULUMLARINDA HLA GENOTİPLENDİRMESİ

AMAÇ: Sarkoidoz hastalarında HLA (human leucocyte antigen) polimorfizminin değerlendirilmesi ve sarkoidoz hastalarının kardiyak ve nonkardiyak tutulumlarında HLA genotiplendirilmesi amaçlanmaktadır.

MATERYAL METHOD: Çalışmaya merkezimize başvuran histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almış ve dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan 67 sarkoidozlu hasta ve kontrol grubu olarak HLA doku genotiplendirilmesi daha önceden yapılmış olan 100 tane kemik iliği donörü her türlü bilgileri gizli tutularak dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanlardan kan örneği alınarak HLA gen polimorfizmi çalışılmış ve kardiyak tutulumu olan hastalarla olmayan hastalar ve kontrol grubu arasındaki fark araştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza alınan sarkoidoz tanısı almış 67 hastanın %71,6'sı kadın, %28,3'ü erkek'ti. Bu hastaların %17,9'unun kardiyak MR (magnetik rezonans)'ında sarkoidoz ile uyumlu tutulumları mevcuttu fakat kardiyak EKO (ekokardiyografi) ile değerlendirmede patolojik bulgu yoktu. En sık tutulan ekstrapulmoner organ %23,8 oran ile deri idi. Hastalarda ki en sık solunum fonksiyon bozukluğunun restriktif tipte olduğu (% 36,2) görüldü. Tanı esnasında hastaların %87,8 inin radyolojik evresi 2 ve 3 idi. HLA DQB1*03 ve HLA DQB1*06 alelinin sadece pulmoner tutulumu olan hastalarda, ek organ tutulumu olan hastalara göre daha fazla eksprese edildiği, HLA DQA1*01'in ise ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda daha fazla eksprese edildiği görüldü. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hasta grubu kıyaslandığında HLA DRB1*, HLA DQB1* ve HLA DQA1* alelleri ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

SONUÇ: Çalışmamız, HLA DQB1*03 ve HLA DQB1*06 alelinin ekstrapulmoner organ tutulumundan koruyucu olabileceğini, HLA DQA1*01'in ise ekstrapulmoner tutulum için bir risk olabileceğini, bulgularımızın sarkoidozlu hastalarda tedavi ve prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Sarkoidoz, HLA polimorfizm, kardiyak tutulum, genotiplendirme

ABSTRACT

HLA GENOTYPING OF CARDIAC AND NONCARDIAC MANIFESTATIONS OF SARCOIDOSIS PATIENTS

AIM: Evaluation of HLA (human leucocyte antigen) polymorphism in sarcoidosis patients and HLA genotyping of sarcoidosis patients in cardiac and noncardiac involvement.

MATERIALS AND METHODS: The study included 67 sarcoidosis patients who were diagnosed as sarcoidosis histopathologically and did not meet any exclusion criteria and 100 bone marrow donors who had previously performed HLA tissue genotyping were included as control control group. HLA gene polymorphism was studied by taking blood sample from the participants and the difference between patients with cardiac involvement and non-cardiac involvement with control group was investigated.

FINDINGS: Of the 67 patients diagnosed as sarcoidosis, %71.6 were female and %28.3 were male. %17.9 of these patients had involvement of sarcoidosis in cardiac MRI (magnetic resonance) however, there were no pathological findings in cardiac echocardiography. The most commonly involved extrapulmonary organ was skin with %23.8. The most frequent respiratory dysfunction was restrictive (%36.2). At the time of diagnosis, %87.8 of the patients had radiological stage 2 and 3. The HLA DQB1 * 03 and HLA DQB1 * 06 allele were more expressed only in patients with pulmonary involvement than in patients with additional organ involvement and HLA DQA1 * 01 was more expressed in patients with extrapulmonary involvement. When sarcoidosis patients with and without cardiac involvement are compared; there is no significant difference was found as important in the expression of HLA DRB1 *, HLADQB1 * and HLA DQA1 * alleles.

RESULT: Our study suggests that the HLA DQB1 * 03 and HLA DQB1 * 06 allele may be protective from extrapulmonary organ involvement, HLA DQA1 * 01 may be a risk for extrapulmonary involvement and our findings suggest that it can be used in the treatment and prognosis of patients with sarcoidosis.

KEYWORDS: Sarcoidosis, HLA polymorphism, cardiac involvement, genotyping

İÇİNDEKİLER

	SayfaNo:
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
RESİM DİZİNİ	viii
GRAFİK DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. ETYOPATOGENEZ	4
2.3.1. KAZANILMIŞ FAKTÖRLER	4
2.3.2. İMMÜNOPATOGENEZ	5
2.3.3. GENETİK FAKTÖRLER	7
2.3.3.1. TEMEL GENETİK TANIMLAR VE SARKOİDOZDA MHC/HLA	8
2.4. PATOLOJİ	10
2.5. KLİNİK	12
2.5.1. PULMONER SARKOİDOZ	12
2.5.2. DERİ TUTULUMU	15
2.5.3. SARKOİDOZDA LENFATİK SİSTEM TUTULUMU	16

2.5.4. GÖZ TUTULUMU	16
2.5.5. KARACİĞER SARKOİDOZU	17
2.5.6. KARDİYAK SARKOİDOZ	17
2.5.7. HEMATOLOJİK TUTULUM	17
2.5.8. KAS İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU	18
2.5.9. SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU	18
2.5.10. BÖBREK TUTULUMU	18
2.5.11. SARKOİDOZDA DİĞER ORGAN TUTULUMLARI	19
2.6. TANI	20
2.7. TEDAVİ	23
2.8. PROGNOZ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HLA TIPLENDİRME PROTOKOLÜ (SSO-PCR)	32
3.2. ÇALIŞMAMIZDA DIŞLAMA KRİTERLERİ	37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

ACCESS	: A case control etiologic study of sarcoidosis
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ALP	: Alkalen fosfataz
APC	: Antijen sunan hücre
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BAP	: Bilimsel Araştırmalar Birimi
CCL-18	: CC motif ligand 18
DLCO	: Karbonmonoksit diffuzyon kapasitesi
EBB	: Endobronşiyal biyopsi
EBUS-TBNA	: Ultrason eşliğinde TBNA
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: European Respiratory Sociatey
ESAT-6	: Early secreted antigenic target – 6kDa protein
EUS-NA	: Endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi
FDA	: Food and Drug Administration
FDG	: 18F-fluoro-2-deoxyglukoz
FEV1	: Zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye
FVC	: Zorlu vital kapasite
GGT	: Gama glutamil transferaz
Hb	: Hemoglobin
HIV	: Human immundeeficiency virüs
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HSP	: Heat shock proteinleri
IGRA	: İnterferon –gamma release assay

IL	: İnterlökin
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKatG	: Mycobacterium tuberculosis katalaz-peroksidaz ()
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PPD	: Tüberkülin deri testi
ROSE	: Rapid on site pathologic evaluation
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TBNA	: Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
WASOG	: World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders

Tablo Dizini

Tablo 1: Sarkoidoz hastalarının organ tutulumları sıklığı ve önemli klinik bulguları	19
Tablo 2: Sarkoidozda aktivite kriterleri	24
Tablo 3: Sarkoidozda steroid tedavi endikasyonları	25
Tablo 4: Radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları	30
Tablo 5: Sarkoidoz hastalarında prognostik göstergeler	30
Tablo 6: PCR tüplerinin döngü programı	35
Tablo 7: Hibridizasyon için thermal cyler programı	35
Tablo 8: Hastaların organ tutulumları ve oranları	38
Tablo 9: Sarkoidoz tanısında kullanılan tanısal yöntemler	38
Tablo 10: Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ve oranları	39
Tablo 11: Hastaların DLCO analizleri	39
Tablo 12: Hastaların SFT sonuçları	40
Tablo 13: Hastaların radyolojik evreleri	40
Tablo 14: Hastaların HLA DRB1*, HLA DQA1*, HLA DQB1* alellerin ekspresyonu	41
Tablo15: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DRB1 alellerin ekspresyonu	43
Tablo 16: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DQB1 alellerin ekspresyonu	43
Tablo 17: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DQA1 alellerin ekspresyonu	44
Tablo 18: Kardiyak MR'da tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının HLA-DRB1 alellerin ekspresyonu	44
Tablo 19: Kardiyak MR'da tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının HLA-DQB1 alellerin ekspresyonu	45
Tablo 20: Kardiyak MR'da tutulumu olan ve nonkardiyaksarkoidoz hastaları grubunun HLA-DQA1 alellerin ekspresyonu	45
Tablo 21: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ile sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta grubu HLA-DRB1 alellerin ekspresyonu	46
Tablo 22: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ve sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta grubu HLA-DQB1 alellerin ekspresyonu	46
Tablo 23: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ve sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta...	47

Şekil Dizini

Şekil1: Sarkoidozda patogenezi	7
Şekil 2: HLA adlandırması.....	9
Şekil 3 : Sarkoidozda tedavi algoritması.....	26

Resim Dizini

Resim 1: Sarkoidozda tipik kazeifiye olmayan merkezde birkaç dev hücre içeren granülom.....	11
Resim 2: Sarkoidozlu hastalarda evrelere göre akciğer grafileri.....	14
Resim3: Sarkoidoz cilt tutulumu	16
Resim 4: Çalışma kabini	33
Resim 5: PCR cihazı.....	34
Resim 5: Luminex-Life-Match cihazı.....	36

Grafik Dizini

Grafik 1: Çalışmaya alınan hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	37
---	----

1. GİRİŞ

Sarkoidoz, multisistemik tutulum gösteren granümatöz, nedeni bilinmeyen, bir hastalıktır. Sistemik olmakla beraber en sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarını etkiler (1). Sarkoidoz dünyanın her yerinde; her yaşta, cinste ve ırkta görülebilmektedir (2). Hastalığın başlama yaşı en sık 2. ve 4. dekatlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır (3).

Sarkoidozun, tutulum şekilleri, görülme sıklığı, şiddeti ve klinik seyri toplumlara göre değişebilmektedir(4). Afro Amerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre 3 kat daha sık görülmekte, aynı zamanda daha kronik ve ölümcül seyretmektedir (5). Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha fazladır. Japonya'da sarkoidozlu hastalarda en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulumdur. Diğer bölgelerde mortalite en sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Sarkoidozun genel mortalite oranı %1-5'tir (1).

Sarkoidozun ilk tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 130 yıl geçmesine rağmen, hastalığın etyolojisi ve patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Deri, göz ve akciğerler gibi temasa açık organların sarkoidozda etkilenen başlıca organlar olması etyolojide çevresel ajanların etkili olduğunu desteklemektedir (6).

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. Ailesel sarkoidoz ilk olarak 1923 yılında etkilenen iki kız kardeşte bildirilmiştir (7). A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS)'te sarkoidozlu olgularda sarkoidozlu kardeş ve akraba görülme sıklığı kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (8). En sık izlenen akraba ilişkisi kız-erkek kardeş ve anne çocuk arasındadır (9).

Yapılan çalışmalarında çok sayıda aday gen bulunmuş olsa da en güçlü ilişkinin Major Histocompatibility Complex /Human Leucocyte Antigen (MHC/HLA) bölgesi ile olduğu belirtilmiştir (10, 11).

MHC molekülleri hücre yüzey proteinleridir. T hücrelerine peptid haline getirilmiş antijenleri sunarlar. Bu moleküller antijen sunan (APC: Antigen Presenting Cells); makrofaj, dendritik ve B lenfositler gibi hücrelerinin üzerinde bulunur. Antijen sunumu ile birlikte T hücrelerinin aktivasyonu başlatılır ve birçok sitokin ve kemokin salınımına sebep olur. Bu sitokinler/kemokinler sayesinde diğer immün hücreler de o bölgeye göç eder ve granülom formasyonuna neden olurlar (12).

HLA ile ilgili yapılan bu çalışmalarda bazı aleller sarkoidoz riskini arttırırken bazı alellerin tipik fenotiplerle (Löfgren gibi) ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır(10).

Grunewald ve ark. çalışmalarında HLA DRB1*03 alelin iyi prognoz, HLA DRB1*15 alelin ise kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (13).

Naruse ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda yaptığı çalışmada HLA DQB1*0601'in kardiyak sarkoidoz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(14). Türk popülasyonunda; HLA ile kardiyak-nonkardiyak sarkoidoz ilişkisini gösteren yeterli veri ve çalışma yoktur.

Sarkoidoz hastalarında klinik seyir çok farklı olabilir ve her zaman tedavi endikasyonu doğmayabilir. Hastaların çoğu spontan veya tedavi ile 2-5 yıl gibi bir sürede remisyona uğramaktayken bazı hastalarda tedaviye rağmen kronik ve progresif bir seyir ortaya çıkabilmektedir (15).

Tedaviye başlarken hastalığın yaygınlığı, ilerleyiciliği, majör organ tutulumun olup olmadığı (kalp, beyin, böbrek gibi) ve semptomların hastanın yaşamı üzerine etkisi değerlendirilmelidir.

En çok kullanılan medikal tedavi kortikosteroidlerdir. Bazı hastalarda tedavi kesilmesi ile birlikte relaps görülebilir. Bu durumda diğer immünsüpresif tedaviler de (metotreksat, azatioprin) eklenebilir (16).

Hastalığın seyri değişken olabileceği için, tedavinin başlanması ve süresi ile ilgili kararlar hastanın yakın takibi ile verilmelidir. Tanıdan itibaren hastanın prognozunun tahmin edilebilmesi için, klinik seyri etkileyebileceği düşünülen HLA alelleri tanımlanmıştır.

Bu çalışmada; sarkoidoz hastalarında HLA polimorfizminin değerlendirilmesini ve sarkoidoz hastalarının kardiyak ve nonkardiyak tutulumlarında HLA genotiplendirilmesini ortaya koyarak sarkoidoz hastalarında kardiyak tutulum riskini önceden tahmin edebilmeyi ve böyle bir ilişki bulabilirsek risk altındaki grubu daha yakından izlemeyi ve önceden gerekli tedbirleri alabilmeyi; bu konuda bilime ve hastalarımıza katkı sunabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkoidoz, multisistemik tutulum gösteren, tutulan bölgelerde kazeifikasyon nekrozu olmayan granülomatöz inflamasyonla karakterize, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olmakla beraber en sık akciğer ve intratorasik lenf nodları etkilenir (3). Sarkoidoz dünyanın her yerinde; her yaşta, cinste ve ırkta e görülebilmektedir (2). Hastalığın başlangıç dönemi 20-40 yaşlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır (1)

Sarkoidozun en yüksek insidansı; 100.000'de 5-40 olgu ile Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir (4). Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2007 yılında tamamlanan 2 yıllık çalışması sonucunda; Türkiye'de insidansın 100.000'de 4 olduğu hesaplanmıştır (6).

Sarkoidozun, tutulum şekilleri, görülme sıklığı, şiddeti ve klinik seyri toplumlara göre değişebilmektedir (4). Afro Amerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre 3 kat daha sık görülmekte, daha kronik ve ölümcül seyretmektedir (5). Japonlarda kalp ve göz tutulumu daha fazladır; Japonya'da sarkoidozlu hastalarda en sık ölüm nedeni miyokardiyal tutulumdur. Diğer bölgelerde mortalite en sık solunum yetmezliğine bağlıdır. Sarkoidozun genel mortalite oranı %1-5'tir (1).

2.2. Tarihçe

İlk kez 1877 yılında J. Hutchinson tarafından el ve ayaklardaki cilt lezyonları ile tanımlanmıştır ve "Mortimer"s malady" olarak isimlendirilmiştir. Asıl histopatolojik tanımlama 1899 yılında Norveçli, dermatolog Caesar Boeck tarafından 'derinin multipl benign sarkoid lezyonları' şeklinde yapılmıştır (2). Akciğer dahil sistemik tutulum ilk olarak 1915 yılında Schaumann tarafından tanımlanmıştır. Sarkoma'yı andıran histopatolojik kesitler nedeniyle hastalık günümüzdeki ismine kavuşmuştur (17). Bunu izleyen yıllarda birden fazla organ tutulumları tanımlanmıştır. 1939'da hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin sarkoidoz ile ilişkisi görülmüştür. 1941'de A. Kweim lenf bezi ekstresi ve L. Siltzbach dalak ekstresi kullanarak Kweim-Siltzbach testi ile sarkoidoz tanısı için bir yöntem geliştirmiştir. 1951 yılında ilk defa tedavide kortikosteroidler kullanılmıştır. 1970'lerde serum anjiotensin converting enzim (ACE) ve bronkoskopinin klinik kullanımı ile sarkoidoz tanı ve patogenezi ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır (4).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

En sık etkilenen organların akciğer, cilt ve gözler olması nedeniyle ön planda hava yoluyla maruz kalınan infeksiyöz ya da infeksiyöz olmayan antijenlerin sarkoidoza yol açtığına dair hipotezler öne sürülmüştür. Aile içerisinde görülme sıklığının artmış olması da genetik faktörleri akla getirmiştir. Sarkoidozlu hastaların lenf nodlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan incelemelerde mikobakteri genomlarına rastlanmıştır (18). Özel tasarlanmış bir pompa yoluyla incelenen küf içerikli karışımlar sarkoidozlu hastaların yatak odalarındaki havada sağlıklı gönüllülere göre oldukça yüksek düzeylerde ölçülmüştür. Bu da fungal etkenlerin etyolojide rolü olabileceğini düşündürmüştür (19). Fakat sarkoidozlu dokularda üretilmiş bir mikroorganizma halen bulunamamıştır.

2.3.1. Kazanılmış faktörler

Sarkoidoz etyolojisinde çok farklı çevresel etkenlerden şüphelenilmiştir. Bunların arasında; çam polenleri, kil, talk, alüminyum, bazı metaller, bazı enfeksiyon etkenleri, vb bulunmaktadır. Kronik berilyum hastalığı ile benzerlikler, sarkoidoz etyolojisinde çevresel inorganik toz maruziyetinin önemli olabileceğini desteklemektedir (1). A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) çalışmasında tarımla uğraşmak, insektisit, pestisit maruziyeti sarkoidozla ilişkili bulunmuştur. Sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal talk, silika maruziyeti ise sarkoidozla ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada, itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme riskini azalttığı görülmüştür (1). Meslekle ilgili olarak yapılan çalışmalarda; Amerikan deniz kuvvetlerinde, metal işçilerinde, itfaiyecilerde, bina malzeme işleminde uğraşanlarda anlamlı artış görülmüştür (18, 20-22). 2001 Dünya Ticaret merkezi saldırı sonrası, yapılan bir çalışmada kurtarma sırasında enkazdaki toza maruz kalınmasının sarkoidoz veya "sarkoid benzeri" granümatöz akciğer hastalığı insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Bu maruziyetten sonra 26 hastada yeni başlangıçlı sarkoidoz ile uyumlu patolojik kanıtlar bulundu: 26 hastanın hepsinde intratorasik lenfadenopati, 6 hastada ekstratorasik lenfadenopatiler tespit edilmiştir (23).

Çalışmalar sonucunda bazı hastaların lenf nodlarında Propionibacter acnes tespit edilmiştir (24). Farelere enjekte edilen P. Acnes, sarkoidozda görülen granülomlara benzer yapılarının oluşmasına yol açmıştır (25). Benzer çalışmalarda early secreted antigenic target-6kDa proteini (ESAT-6) ve mycobacterium tuberculosis katalaz-peroksidaz (mKatG) gibi mycobacterium proteinlerinin, veya anti-mikobakteriyel heat shock proteinlerinin (hsp) varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle mycobacterium ailesine ait olan ve tanımlanmamış bir mikrobik ajanın sarkoidoza neden olabileceği düşünülmüştür (26). İnsektisit/pestisit ve küf

mantarlarına maruz kalan kişilerde sarkoidoz hastalığının 1,5 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir (27). Ancak bu etkenlere maruz kalan her kişi hasta olmamaktadır. O nedenle çevresel maruziyetle birlikte bireyin genetik olarak da yatkın olması gerekir.

Haggmark ve ark. proteomik çalışmaları sayesinde sarkoidozda rol oynayabilecek otoimmün proteinleri belirlemiştir. Sarkoidoz hastalarında zinc finger 688 proteini ve mitokondriyal ribozomal protein L43'e karşı reaktivite daha sık görülmüştür. Mitokondriyal ribozomal protein L43 için reaktivite, özellikle Löfgren sendromu olmayan hastalarda görülmüştür. Löfgren sendromlu hastalara kıyasla, Löfgren sendromu olmayan hastalarda nükleer reseptör koaktivatör 2'ye karşı artan reaktivite de gözlenmiştir. Adenosin difosfat ribosilasyon faktörü GTPaz'ı aktive edici protein 1'i temsil eden antijen, hasta ve hasta olmayan gruplarda yüksek reaktivite frekansı göstermiştir ancak sarkoidoz hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek IgG reaktivitesi olduğu gözlenmiştir. (28).

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle de sarkoidoz gelişebildiği gösterilmiştir. Human immundeficiency virüs (HIV) pozitif hastalarda HAART (highly active antiretroviral therapy) ile sarkoidoz gelişimini bildiren makaleler mevcuttur. HAART ile immün restorasyon sendromu gelişebilmektedir. Bu bağlamda Th-1 immün yanıtın artmasıyla sarkoidoz gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür (29). Th-1 yanıtını artıran interferon tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi olduğunu gösteren yayınlar vardır (29, 30).

TNF antagonistlerinden infliximab sarkoidoz tedavisinde kullanırken, etanercept ile sarkoidoz gelişimi bildiren vaka sunuları vardır (31, 32).

Ayrıca bir makalede Löfgren hastalarında gösterilmiş olan spesifik klonal T hücre gruplarının varlığı nedeniyle, antijen benzerliğine (antigen mimicry) bağlı gelişen sorumlu bir oto-antijenin sarkoidoza sebep olabileceği iddia edilmiştir (33).

2.3.2. İmmünpatogenez

Sarkoidoz hastalığının başlangıcında, ilk olarak tutulan organlarda CD4+ T hücreler ve monosit/makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. En kritik olay, CD4+ T hücreler ile antijen sunan hücrelerin (APC) bağlanarak granülom oluşumunu başlatmasıdır (34). Antijen sunan hücreler, TNF- α , interlökin 12 (IL-12), IL-15, IL-18 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretir. Th1 yanıtı başlatan en önemli faktör IL-12' dir. Aktive CD4+ hücrelerin Th-1'e dönüşmesi ile IL-2 ve interferon- gama (IFN- γ) üretimi başlar.

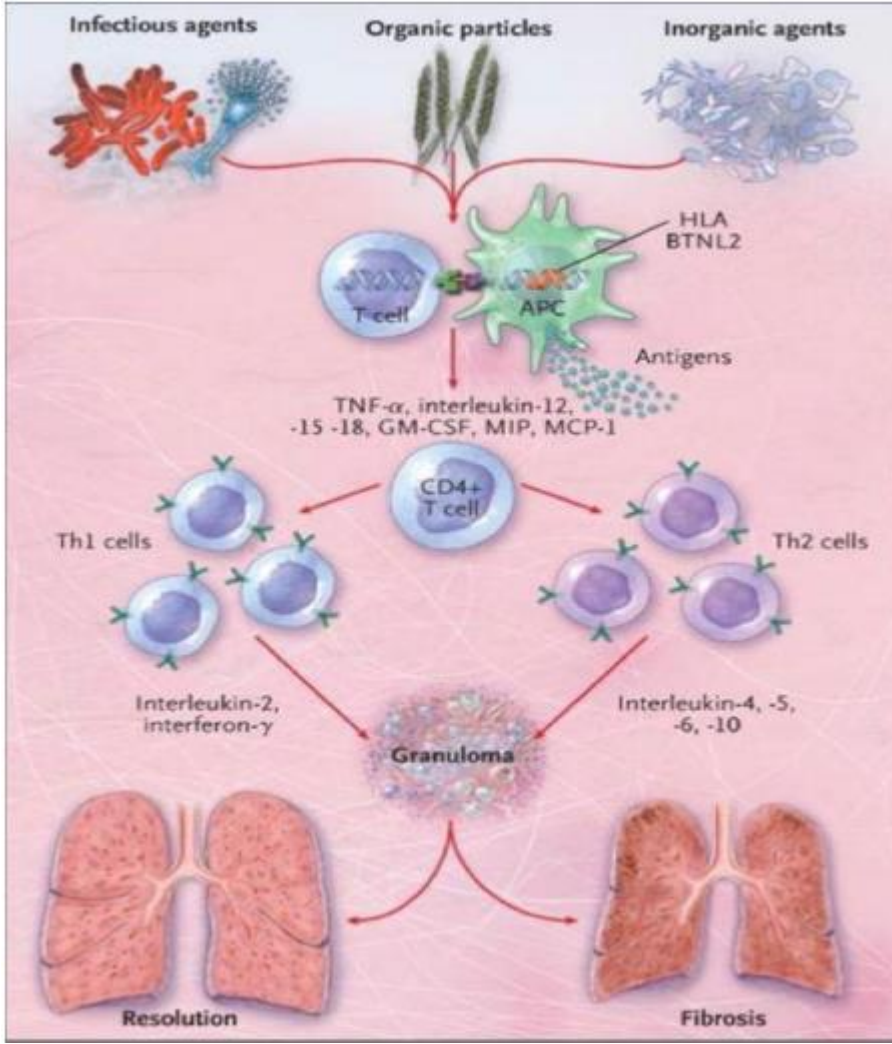
IL-2 T lenfosit klonların aktivasyonuna ve genişlemesine neden olurken IFN- γ makrofaj aktivasyonuna neden olur. IFN- γ makrofajların dev hücrelere transformasyonunda

önemli rol oynar, bu da granülom oluşmasında ana yapıyı sağlar. Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epiteloid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunun sardığı bir oluşumdur.

Hastalığın erken evrelerinde tutulan tüm bölgelerde yoğun olarak CD4+ T lenfositler toplanır. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4+/CD8+ oranı artmıştır. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır; bronkoalveolar lavajda lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı yüksek görülür (1).

Granülomlarda %60'a oranla rezolüsyon olabilmesine rağmen, %20-25 olguda pulmoner fibrozis gelişir. Sarkoidoz hastalığında pulmoner fibrozis patogenezi net değildir. Matriks metalloproteinazların, sarkoidozlu hastaların BAL ve balgam örneklerinde arttığı bulunmuştur, aynı zamanda bu hastaların BAL örneklerinde karşılık olarak metalloproteinaz 1'in doku inhibitöründe artma görülmemiştir (35). Bu proteaz aktivite, ekstrasellüler matriks yıkımı ve yeniden yapılanmayı tetikler. Th-1 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-2, IFN- γ) yerini Th-2 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-4,10,13) alması ile fibrozis meydana gelir (36). Th-2 sitokinleri ile aktive olan alveolar makrofajlardan fibronektin ve CC motif ligand 18 (CCL-18) kemokinleri salgılanır. CCL-18, akciğer fibroblastlarından kollajen yapımını artırır ve bu kemokin salındıkça pulmoner fibrozis süreci hızlanır (37).

Şekil1: Sarkoidozda patogenezi (38)



2.3.3. Genetik Faktörler:

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. Ailesel sarkoidoz ilk olarak 1923 yılında etkilenen iki kız kardeşte bildirilmiştir (7). ACCESS'te sarkoidozlu olgularda sarkoidozlu kardeş ve akraba görülme sıklığı kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (8). En sık izlenen akraba ilişkisi kız-erkek kardeş ve anne çocuk arasındadır (9).

Sarkoidozlu olguların kardeşlerinde ortaya çıkan sarkoidozun klinik seyri, fenotipleri benzerlik göstermese de; göz ve karaciğer tutulumları benzerlik göstermektedir (39). Antijen sunumunda insan lökosit antijenlerinin (HLA) önemi sebebiyle uzun yıllar sarkoidoz ile HLA ilişkisi araştırılmıştır. İlk yayın, akut sarkoidoz ile spesifik gen ürünü sınıf 1 HLA-B8 antijeni arasındaki ilişki hakkındadır (40). HLA-DRB1 ve DQB1 alelleri şifrelenen HLA sınıf 2 antijenleri ile sarkoidoz arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (41, 42). Bazı HLA'ların bazı

sarkoidoz formları için riskli olduğu bulunmuştur (1). Yapılan son çalışmalarda, HLA genotiplerinin hastalık şüphesinden çok, hastalık formuna yakınlık oluşturduğu gösterilmiştir; örneğin HLA-DQB1*0201 ve 0301 ile akut seyir ve iyi prognoz arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (43). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak Bonferoni düzeltilmesinden sonra istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür (30).

2.3.3.1. Temel Genetik Tanımlar ve Sarkoidozda MHC/HLA

DNA(Deoksi ribo Nukleik Asit): Genellikle çift sarmal yapıda çok uzun bir molekül olup; deoksi şeker (riboz), fosfat grupları ve dört nitrojen bazından (A, T, C, G) oluşan ve organizmadaki genetik bilgiyi taşıyan yapısal elemandır.

Gen: Spesifik bir fonksiyon ile ilgili kodu taşıdığı tanımlanmış olan DNA segmentidir.

Kromozom: Ökaryotik hücre çekirdeğinde, prokaryotik hücre sitoplazmasında bulunan yoğun yapılar olup; içlerinde, organizmanın genlerini (DNA moleküllerindeki nukleotid dizileri halinde) taşırlar.

Alel: Bir Kromozomun belli bir lokusundaki genin mevcut birkaç alternatif formundan biri olup, kalıtım şekilleri ile ilgili bilgi edinilmesinde yardımcı olur.

Alelik heterojenite: Alelik çeşitlilik, tek bir gen lokusundaki farklı mutasyonlar sonucu, aynı fenotipik özelliğin ortaya çıkmasıdır. Örneğin talasemiye yol açan ve globin kodlayan genlerde meydana gelen 200 den fazla mutasyon tanımlanmıştır.

Alel frekansı: Bir alelin belirli bir toplumda görülme sıklığıdır.

Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri” ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku uyum Kompleksi (MHC), olarak adlandırılır. Başta kemirgenlerde tanımlanan bu bölgenin insandaki karşılığı, 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup; ilk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler, “Human Leukocyte Antigens”, HLA bölgesi olarak da adlandırılır. Çok sayıda (>200) ve fonksiyonda gen taşıması nedeniyle “Süpergen Bölgesi” olarak da adlandırılan yaklaşık 4000 kilobaz(kb) büyüklüğündeki bu bölgede immün yanıtla ilgisi tanımlanamamış bazı genler de yer alır.

Bu bölgenin kodladığı proteinlerin özelliklerine göre MHC sınıf I, MHC sınıf II, MHC sınıf III olmak üzere 3 alt grubu vardır (44, 45). Antijen işlenmesi ve sunumu sırasında görevli proteinler, sinyal iletim molekülleri ile bazı transkripsiyon düzenleyici protein genleri de yine MHC bölgesi üzerinde bulunmaktadır (45).

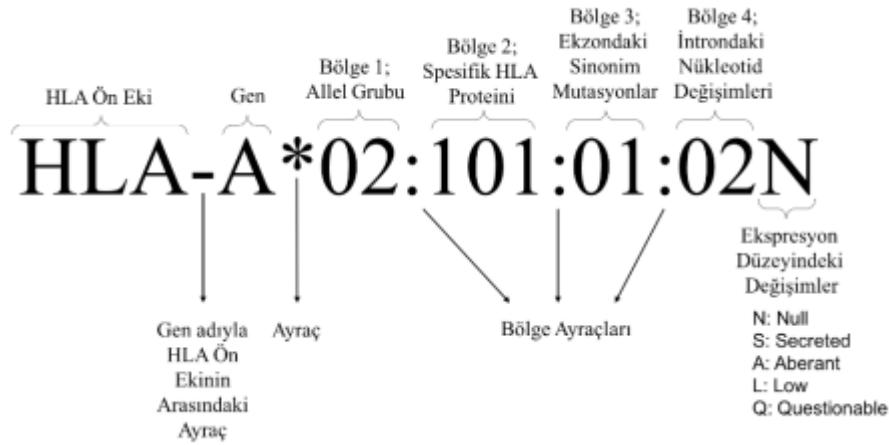
MHC sınıf I molekülleri (HLA-A, B ve C) tüm çekirdekli hücrelerde eksprese olur ve birçok patogene karşı oluşan immün yanıtta rol oynarlar. Bu moleküllerin yapısında sınıf 1 genlerden kodlanan α polipeptit zinciri ve 15. kromozomunda bulunan genlerden kodlanan β zinciri bulunmaktadır (44).

B lenfosit, makrofaj, dendritik hücre gibi antijen sunan hücrelerde ve timik epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, aktive T hücrelerde MHC sınıf 2 molekülleri bulunurlar. Bu moleküllerin yapısında HLA sınıf II genlerinden kodlanan α ve β zincirleri bulunmaktadır (44).

HLA sınıf II molekülleri adlandırılırken ilk harf sınıfı, ikinci harf (M,O,P,Q ve R) aileyi ve üçüncüsü (A veya B) zincir tipini gösterir. Yıldız işaretinden önce gelen numara (1,2,3...) geni, işaretten sonraki numara ise alelleri tanımlar. Örneğin HLA-DRB1*0103 sınıf II HLA molekülü, D sınıfı, R ailesi, β zinciri, gen 1 ve 0103 alelik varyant olduğu anlamına gelir.

Aşağıdaki şekil 2 detaylı adlandırılması anlatılmıştır (46)

Şekil 2: HLA adlandırması



T hücreleri, reseptörleri aracılığıyla hem peptid hem de MHC molekülü ile temas kurarlar. T hücreleri, peptidleri ancak MHC molekülü üzerinde sunulursa tanıyabilirler ve peptid MHC molekül oluşuna yerleştikten sonra açıkta kalan aminoasitlerden bir veya ikisinin yan zinciri ile temas kurarlar. T hücreleri, iki antijen (peptid) arasındaki farkı çok az sayıda aminoasit farklılığına dayanarak ayırt edebilirler. MHC molekülünün polimorfik bölgesinde, iki birey arasında sadece bir aminoasit farkı bile olsa, bu bireylerin MHC üzerinde sundukları peptidler birbirinden farklı olur ve bu peptidlere özgül T hücre klonları değişir. MHC moleküllerinin bu kadar polimorfik olmasının nedeni, evrim sırasında karşılaşılan farklı mikroorganizmaları tanıyabilen bazı HLA alellerinin toplum içinde bulunmasını sağlamak ve bu şekilde türün devamlılığını güvence altına almak olduğu düşünülmüştür (45, 47).

Çoğu HLA alellerinin; değişik ülkelerde yapılan kohort çalışmalarının sonucunda sarkoidoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sarkoidoz en sık HLA-DRB1 ile ilişkili bulunmuştur (33, 48). HLA-DRB1*03 veya *0301 ve HLA-DQB1*02 alellerin özellikle iyi seyirli olan Löfgren hastalığında fazla bulunduğu tespit edilmiştir. Löfgren olmayanlarda; HLA-DRB1*14, *12, *10 alellerin İngiliz, Alman, Hollandalı ve Japonlarda, HLA-DRB1*1501 alelin Finlandyalılarda görülmesinin sarkoidoz oluşumu için risk oluşturduğu bulunmuştur. Amerikalılarda ise HLA-DRB1*1101 ekspresyonunun hem beyaz hem siyahilerde yüksek risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (41).

Aksine bazı alellerin HLA-DRB1*01 ve *04 gibi sarkoidoz hastalarında az görülmesi bu alellerin koruyucu veya düşük riskle ilgili olduğunu desteklemektedir. Bazı alellerin ise cinsiyete özgü olduğu gösterilmiştir. Örneğin kadınlarda DQB1*0603, erkeklerde HLA-DRB1*1101 aleli yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (48).

HLA genetik markerlerinin hastalığa yakalanma riskini belirtmesiyle birlikte, hastalığın seyri, ağırlığı ve organ tutulumu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. HLA-DRB1 *0301 alelin bulunması birçok etnik grupta (özellikle Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda) remisyon ve iyi prognozu gösterir ve iyi klinik seyirli olan Löfgren hastalarında da yüksek olduğu tespit edilmiştir (33, 48).

Ülkemizde yapılan iki çalışmada HLA A2, A24, A26, A62, A69, B12, B22, B38, B49, DR4, DR14 genlerinin sarkoidoz hastalarında daha fazla eksprese edildiği, A24, A26, B62, B7 VE DR7 alellerin ise daha az görülmesi nedeniyle koruyucu rol oynadıkları iddia edilmiştir (30, 49). Başka bir çalışmada ise sarkoidoz tanısı alan Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Doğu Akdeniz Bölgesinden gelen hastalarda HLA DRB1*15 alelin görülme oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada HLA DRB1*11 alelin ekstrapulmoner sarkoidozu olan hastalarda daha az görülmesi nedeniyle bu tip tutulumdan koruyucu bir rolü olabileceği iddia edilmiştir (50).

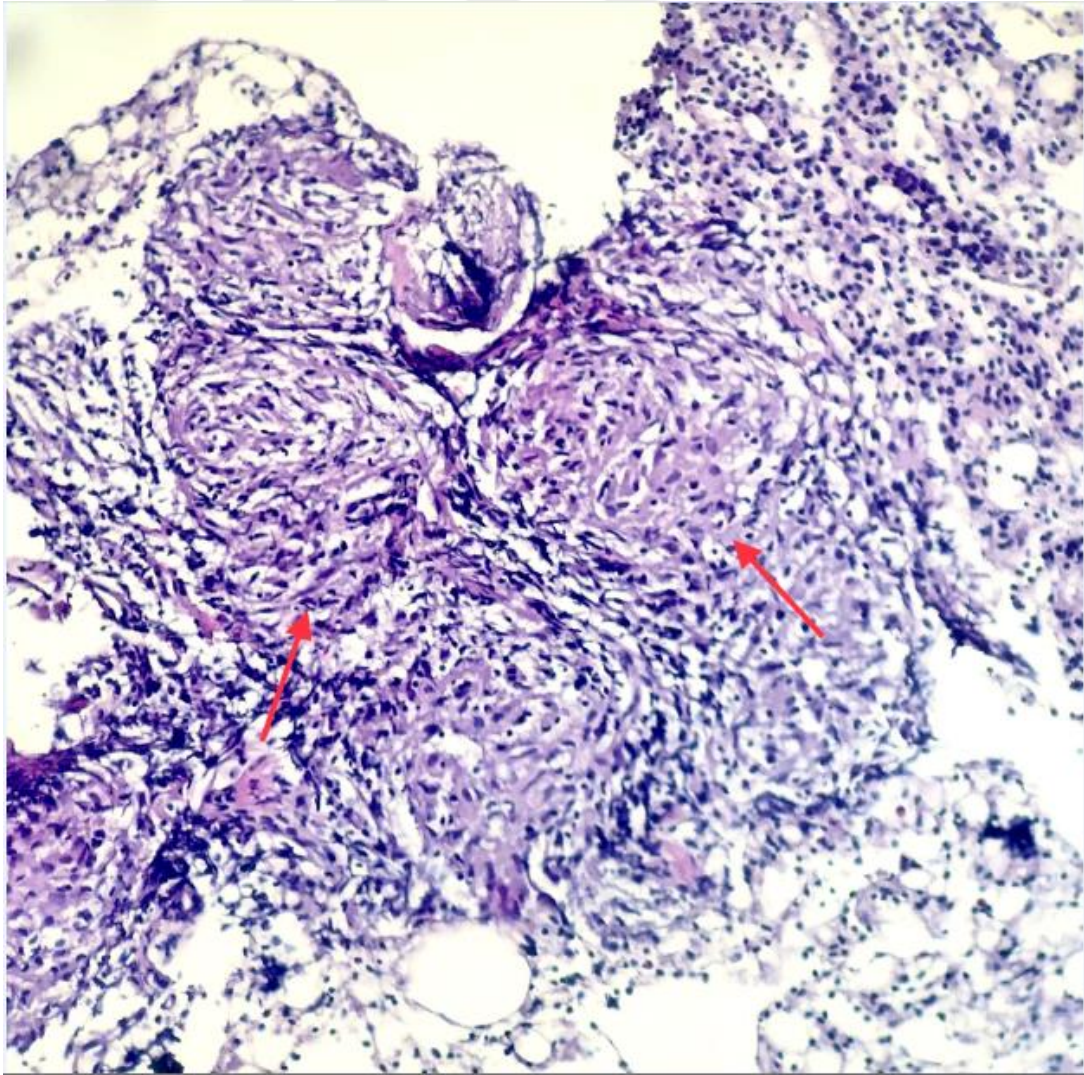
Sonuç olarak HLA sınıf II molekülleri sarkoidoz hastalığının patogenezinde spesifik antijenleri tanıyarak, bazılarının tanınmasını engelleyerek ve farklı immün yanıtlara sebep olarak önemli rol oynar. Birçok HLA alellerin tanımlanmış olması hastalığa yol açan birden fazla antijen olabileceğini destekler. Bu bulgular sarkoidozun klinik çeşitliliğinin ve farklı fenotiplerinin olmasını da açıklamaktadır.

2.4. Patoloji

Sarkoidoz hastalığının karakteristik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı hücre granülomlarıdır (Şekil3) (51). Bu granülomlarda epiteloid hücreler, dev hücreler ve lenfositler bulunur. Dev hücreler asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar da içerebilir (1). Granülomun merkezinde CD4+ lenfositler, perifer bölümünde ise CD8+ lenfositler vardır (6). Sarkoid granülomlarında periferden başlayıp merkeze uzanan tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler oluşabilir. Granülomlar kaybolabilir veya fibroze ilerleyebilir (1, 52).

Sarkoid granülomlarının en fazla tespit edildiği yerler lenf nodları, akciğerler, karaciğer, dalak ve deridir. Herhangi bir organda sarkoid granülomu görülebilir. Akciğerde yaklaşık %75 olguda granülomlar peribronşiyol, subplevral veya perilobüler (lenfatik dağılım) bölgedeki konnektif dokuda bulunur (5, 6).

Resim 1: Sarkoidozda tipik kazeifiye olmayan merkezde birkaç dev hücre içeren granülom



2.5. Klinik

Sarkoidoz birden fazla organı tutabilen bir hastalık olduğu için çeşitli klinik görünümde karşımıza çıkabilir. Klinik etnik kökene, hastalığın süresine, tutulan organa, granülatöz sürecin aktivasyonuna göre değişir (53).

Sarkoidozlu hastalarda karşılaşılan semptom ve bulgular tutulan organlara özgü olabileceği gibi konstitusyonel de olabilir.

Konstitusyonel belirtiler olarak ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgün olmayan bulgulardır. Ateş sıklıkla çok yükselmez, ama bazen 39- 40 dereceyi bulabilir. İnfeksiyon hastalıklarındaki kadar sık olmasa da, sarkoidoz sebebi bilinmeyen ateşin önemli nedenlerindedir. Kilo kaybı genellikle son 2-3 ay içinde 2-6 kg civarındadır. Halsizlik, yorgunluk sık görülür. Bazen hastanın günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ciddi olabilir. Nadir olarak gece terlemesi bulunabilir (53, 54). Organa özgü olan semptomlar ise tutulan organa göre değişmektedir.

2.5.1. Pulmoner Sarkoidoz

Sarkoidozlu hastaların %90'ında akciğer tutulumu görülür. Solunum semptomları ise hastaların %40-60'ında saptanmaktadır. En sık rastlanan bulgu; sinsi başlayıp artarak devam eden öksürük, dispne ve göğüs ağrısıdır. Öksürük genellikle nonproduktiftir. Dispne, tipik olarak egzersizle artar. Endobronşiyal hastalık durumlarında wheezing de duyulabilir. Balgam ve hemoptizi özellikle bronşektazi ile seyreden fibrotik sarkoidoz olgularında görülür. Göğüs ağrısının, muhtemel olarak göğüste genişlemiş lenf nodları, skar veya inflamasyona bağlı sinir irritasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Bu semptomlar, geri dönüşümlü hava yolu hiperreaktivitesinin olmadığı durumlarda sıklıkla bronkodilatöre cevapsızdır. Bronşiyal veya trakeal stenoz, segmental ateletazi nadir de olsa gözlelenebilir (55). Genellikle fizik muayene bulguları belirgin değildir. Raller, hastaların ancak %20'sinde vardır. Çomak parmak saptanması nadirdir ve saptandığında malignite ve diğer kronik akciğer hastalıklarını dışlamak için ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (56).

Sarkoidoz hastalığında evreleme akciğer radyografisine göre yapılmaktadır (57). Hastaların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. ACCESS çalışmasında evre 3 ve evre 4 sarkoidoz hastaları olguların sadece % 15'ini oluşturmaktaydı (58, 59).

Evre 1; sadece bilateral hiler lenfadenopati ile karakterize olan ve olguların %40'ını oluşturan gruptur. Bu grupta spontan remisyon oranları %55-90 arasında değişmektedir. Lenfadenopatiler genellikle simetrik ve belirgindir (55, 56, 60).

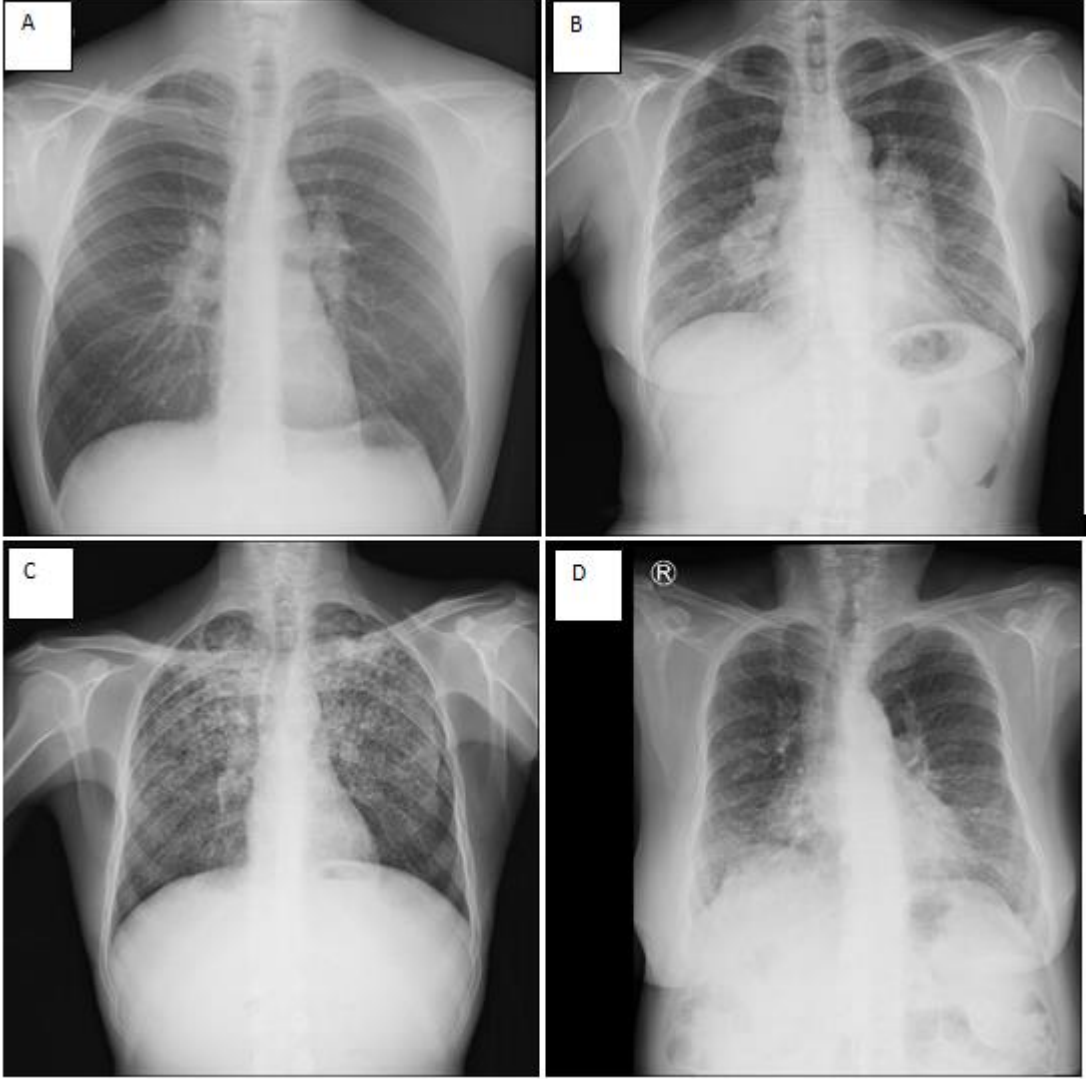
Evre 2; akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopatiye ek olarak interstisyel infiltrasyonlarla karakterizedir. Hastaların spontan remisyon oranları %40-70 arasında değişmektedir. İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize, iyi sınırlı, lineer çizgilenmeler ve küçük retikülonodüllerle karakterizedir. Bazen infiltrasyonlar belirgin nodüller ve tüysü alveolar konsolidasyonlarla karşımıza çıkabilir ki; bu durum eozinofilik pnömoni, tümör, wegener granülomatozu veya infeksiyonlarla karışabilir (55, 56, 60).

Evre 3; akciğer grafisinde hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltrasyonların bulunmasıyla karakterizedir. Hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve spontan remisyon oranları %10-20 arasında değişmektedir (55, 56).

Evre 4; hastaların yaklaşık %5'inde görülen, remisyon beklentisi olmayan klinik tabloda, akciğer grafisinde yaygın fibrokistik değişiklikler ve skar oluşumu göze çarpmaktadır. Prognozu oldukça kötü olan grupta karakteristik olarak hiler retraksiyonlar, volüm kaybı, fibröz çekilmeler, büller ve bal peteği görünümü gözlenebilir (55, 56).

Resim 2: Sarkoidozlu hastalarda evrelere göre akciğer grafileri

A) Evre 1, **B)** Evre 2, **C)** Evre 3 ve **D)** Evre 4.



Olguların radyolojik incelemesinde patolojik bulgular olmasına rağmen çoğunlukla solunum sistemi fizik muayenesi normaldir. İleri evre hastalıkta özellikle ön tarafta (hastalığın üst lob predominansı nedeniyle) ince raller olabilir (61). Nadir hastada bronşial daralma ya da distorsiyon nedeniyle ronküsler duyulabilir. Şiddetli ve yaygın fibrotik değişikliklerde kor pulmonale bulguları, sağ ventrikül S3'ü, S2/P2 şiddetlenmesi, juguler venöz dolgunluk, alt ekstremitelerde ödem bulguları vardır (62).

Sarkoidoz tanılı hastaların % 20-30'undan fazlasında ilk tanı döneminde solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt bulunur. Birçok çalışmada obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu da tespit edilmiştir. ACCESS çalışmasında hastaların % 14'ünde

Tiffeneau oranının (FEV1/FVC) % 70'in altında olduğu görülmüştür (5, 63). Akciğer volümlerinde azalma restriktif hastalığı yansıtır ancak sarkoidozlu hastaların üçte birinde anormal akciğer grafisi ve nefes darlığı olmasına rağmen volümler normal sınırlardadır (64).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sarkoidozlu hastaların en az % 5'inde görülür. Bu durumun direkt vasküler tutulumu ya da akciğerdeki fibrotik değişikliklerin bir sonucu olarak gelişebileceği tahmin edilmektedir. Sarkoidoz ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonun (grup 5) tedaviye yanıt verebileceği bilindiğinden bu açıdan hastaların mutlaka değerlendirilmesi gerekir (64). Akciğer fibrozisi gelişen sarkoidozlu hastalarda, enfeksiyonlar (aspergilloma, mikobakteriler), pnömotoraks, solunum yetmezliği ve kor pulmonale gibi sekonder komplikasyonlar görülebilir (61).

2.5.2. Deri Tutulumu

Hastaların % 25'inde deri tutulumu vardır. Deri lezyonları çok çeşitlidir. Spesifik ve non-spesifik olarak gruplandırılmışlardır. Spesifik lezyonlarda, biyopside granümatöz inflamasyon bulunur. Genelde asemptomatiktir ve kozmetik bozukluk ön plandadır. Makulopapüler erüpsiyonlar, subkutan nodüller, infiltratif plak ve lupus pernio spesifik deri lezyonlarıdır. Lupus pernio sıklıkla kronik sarkoidoz işaretidir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder. Non spesifik deri lezyonları ise; eritema nodozum (EN), hipopigmentasyon, verriköz, psöriyazis benzeri lezyonlar ve ülserlerdir (2). EN, ateş, artralji ve akciğer grafisinde bilateral hilar lenfadenopati; Löfgren Sendromu olarak adlandırılır ve %9-34 hastada görülür. (40).

Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar görülmez, sistemik hastalığın yansıması şeklinde düşünülmektedir ve sarkoidoz tanısını koydurmaz; ama diğer deri lezyonlarından alınan örneklerde sarkoidozla uyumlu granülomların görülmesi tanıyı destekleyicidir.

Resim3: Sarkoidoz cilt tutulumu



2.5.3. Sarkoidozda Lenfatik Sistem Tutulumu

Sarkoidoz hastaların %30unda periferde palpe edilebilen lenfadenopati vardır. En fazla boyun (posterior yerleşim daha sık), aksiller, epitroklear ve inguinal lenf bezleri tutulur. Lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülser olmaz.

Splenomegali sıklıkla minimal olup belirti vermez ancak bazen sol üst kadranda ağrı ve seyrek olarak hematolojik sorunlar (anemi, lökopeni, trombositopeni) görülebilir (16, 65).

2.5.4. Göz Tutulumu

Göz tutulumunun sıklığı % 11-83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (53). Oküler sarkoidoz gözün her tabakasını tutabilir ve %20-30 hastada hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. En sık görülen klinik tablo üveit, kuru göz ve konjunktival nodüllerdir (16, 66).

Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. Akut anterior üveit, spontan olarak ya da lokal kortikosteroid tedavisi ile geriler. Posterior üveit daha ciddi formu olup sistemik steroid endikasyonu mevcuttur (67). Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara yol açarak katarakt, glokom ve görme azlığına neden olabilir. Diğer göz lezyonları;

konjonktival foliküller, lakrimal bez genişlemesi, keratokonjonktivitis sikka, dakrokist, makula ve optik sinir ödemi, koryoretinit ve retinal vaskülitir (1, 53). Göz tutulumu her zaman semptomatik değildir, ancak körlükle bile sonuçlanabileceği için her sarkoidozlu hastanın mutlaka göz muayenesinin yapılması gereklidir (64).

2.5.5. Karaciğer Sarkoidozu;

Sarkoidozlu hastaların %50'sinden fazlasında karaciğer biyopsilerinde granümatöz reaksiyon saptanmakta, ancak klinik bulgulara daha az rastlanmaktadır. Aktif hepatik tutulum; ateş, hassas hepatomegali yapabilir veya primer biliyer sirozu taklit ederek kaşıntı ile birlikte seyredebilir. Anti-mitokondriyal antikor yokluğu ile primer biliyer sirozdan ayırt edilir. Spesifik olarak serum alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) enzimleri bilirubin ve diğer transaminazlara oranla daha fazla artmıştır. Yüksek karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) steroid tedavisiyle veya spontan olarak geriler. Tedavi edilmeyen bir grup hastada progresif siroz görülebilir (55).

2.5.6. Kardiyak Sarkoidoz;

Kardiyak sarkoidoz, klinik olarak vakaların %5 10'undan daha az oranda görülürken, Amerikada yapılan otopsi çalışmaları prevalansın %20'lerin üzerinde, Japon otopsi çalışmalarında ise bu oranın %50'ler civarında olduğu görülmektedir. İlk bulguları iletim sisteminin invazyonuna bağlı olarak; aritmiler, kalp blokları ve ani ölüm olarak prezente olabilir. Miyokardiyal inflamasyon dilate kardiyomyopatiye neden olabilmekte, konjestif kalp yetmezliği, lokal akinezi veya anevrizmalar gözlenebilmektedir. Miyokardiyal kitle, papiller kas tutulumuna bağlı kapak yetmezlikleri, perikardit ve miyokardiyal iskemi nadir görülen diğer bulgulardır (55, 68). Tanısal güçlükler nedeniyle hastaların tanısı gecikmekte, bu da prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile konulsa da, oldukça invaziv olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Elektrokardiyografi (EKG), holter monitörizasyonu, ekokardiyografi (EKO), talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi tanıyı destekleyici tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-fluoro-2-deoxy glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) güncel olarak kullanıma giren, kardiyak sarkoidoz tanısında en sık kullanılan yöntemlerdir (69).

2.5.7. Hematolojik Tutulum

Sarkoidoz hastalarında anemi (Hb<11 g/dL) ve lökopeni (%40) tespit edilebilir. Lökopeni hipersplenizme veya kemik iliği tutulumuna bağlı olabileceği gibi T hücrelerinin aktif

inflamasyon bölgelerinde toplanıp yeniden dağılımına da bağlı olabileceği düşünülmüştür. Lökomid reaksiyon, eozinofili ve trombositopeni sık görülmez (4, 16, 70).

2.5.8. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Lokomotor sistem tutulumu% 15 ve% 25 aralığında gözlenir (71). Deformite oluşturan artrit nadirdir. En sık görülen eritema nodosum ile birlikte olan gezici poliartrittir ve gerçekte bu poliartralji olup en sık ayak bileği, el bileği, dirsek ve diz gibi büyük eklemleri daha sık tutar. Kemik kistleri ve kasların tutulumu (nodüller, miyozit veya kronik miyopati) daha az görülür. Kemik kistleri daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularla birlikte (53, 61).

2.5.9. Sinir Sistemi Tutulumu

Sarkoidozda tam olarak tanı koyulabilen sinir sistemi tutulumu % 10'dan azdır. En sık kranial sinir tutulumları, fasial paralizi, hipotalamik ve hipofizer lezyonlar görülür; genellikle hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıkarlar ve tedaviye iyi yanıt alınır (53). Serebral lezyonlar grand-mal epilepsiye yol açabilir ve metastatik karsinomu taklit edebilirler. Deliryum, depresyon, kişilik değişiklikleri ve psikoz gibi psikiyatrik değişiklikler rapor edilmiştir (72). Histolojik kanıt elde etmek en önemli tanı problemidir. Sarkoidozda sinir sistemi tutulumunun tanısı klinik bulgularla birlikte başka bir organda sarkoidoz gösterilmesi ve diğer nörolojik hastalıkların ekarte edilmesi ile koyulur. Nörolojik semptom ve bulguları olan hastaya bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Godolinyum ile çekilen manyetik rezonans görüntüleme, parankim tutulumu, meninksler ve spinal kordu görüntüleme için kullanılabilir. Serebrospinal sıvıda lenfositoz ve protein yüksekliği olguların yaklaşık % 80'inde görülürken ACE yüksekliği, lizozim, β 2 makroglobulinler ve CD4/CD8 oranında artma bulunabilir. Serebrospinal sıvı bulguları tüberküloz ve fungal enfeksiyonları dışlamak açısından kıymetlidir (53). Yedinci kafa çiftinin paralizisi, üveoparotid ve ateşle (Heerford sendromu; üveit, parotit, 7. sinir paralizisi) birlikte olabilir (63).

2.5.10. Böbrek Tutulumu

Sarkoidozun böbrek tutulumunda interstisyel nefrit tablosu görülebilir. Böbrek yetmezliği, hiperkalsemi ve nefrokalsinozis sebebiyle olabilir (16).

Hiperkalsemi olguların %2-10'unda görülür, hiperkalsiüri ise %40'a kadar sıklıkla bulunabilir. Kalsiyum metabolizmasında görülen anormallikler, granülomlardaki makrofajlar tarafından kalsitriolun (aktif vitamin D) üretiminin bozulması sonucudur. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri uzun süre devam ederse ve tedavi edilmez ise nefrokalsinozis, renal taşlar ve

renal yetmezliğe neden olur. Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalarda kan kalsiyumu ve 24 saatlik idrar kalsiyumu bakılması önerilir (16).

2.5.11. Sarkoidozda Diğer Organ Tutulumları

Diyabetes insipidus, hipotroidi, hipertroidi, adrenal süpresyon gibi endokrin bulgular çok nadir görülür. Asemptomatik granülomlar kadınlarda reproduktif organların herhangi birinde bulunabilir, meme dokusu tutulabilir. Sarkoidozda seyrek olarak ağız boşluğu, larenks, tonsiller, nazofarenks tutulumu da görülebilir ve ses kısıklığı, boğaz ağrısı, akut solunum yetmezliği hatta obstrüktif uyku apnesine neden olabilir (16). Aşağıda tablo 1 de sarkoidoz hastalarının organ tutulumları sıklıkları ve önemli klinik bulguları özetlenmiştir (55).

Tablo 1: Sarkoidoz hastalarının organ tutulumları sıklığı ve önemli klinik bulguları

Organ Sistemi (Tutumum Yüzdesi)	Önemli Klinik Bulgular
Akciğer (>%90)	Restriktif ve/veya obstrüktif hastalık, fibrozis, bronşektazi
Üst Solunum yolu ve ağız (%5-10)	Ses kısıklığı, laringeal/trakeal obstrüksiyon, nazal konjesyon, sinüzit
Göz (%20-30)	Anterior-posterior üveit, koryoretinit, konjonktivit, optik nörit
Deri (%20-30)	Eritema nodozum, lupus pernio, alopesi, kronik nodül ve plaklar
Hepatik/Abdominal (%10-20)	Hepatosplenomegali, siroz, sarılık, abdominal lenfadenopati
Kardiyak (%5-10)	Aritmi, bloklar, kardiyomyopati, ani ölüm
Nörolojik (%5-10)	Kranial nöropati (Bell palsi), aseptik menenjit, beyinde kitle, obstrüktif hidrosefali, hipotalamik hipopituitarizm, myelopati, polinöropati
Ekzokrin bez (%10-20)	Salivasyon, lakrimal ve parotit bezde büyüme, sicca sendromu
Hematolojik (%20-30)	Periferik veya retroperitoneal lenfadenopati, splenomegali, hipersplenizm, anemi, lenfopeni
Kas-iskelet ve eklemler (%10-20)	Poliartrit, aşil tendiniti, topuk ağrısı, kemik kisti, polidaktilit, myopati
Endokrin (%10-30)	Hiperkalsüri, hiperkalsemi, hipopituitarizm, diabetes insipidus
Renal (<%5)	Renal taş, nefrokalsinozis, renal yetmezlik
Genitoüriner (<%5)	Ovaryen veya uterin kitle, dismenore, testiküler kitle, epididimit
Psikososyal bulgular (%30-60)	Depresyon

2.6. Tanı

Sarkoidoz için spesifik tanısal bir test yoktur. Sarkoidoz tanısı; klinik ve radyolojik destekleyici bulgular ile kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi, benzer histolojik ve klinik tabloya yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konur (53).

Sarkoidoz olduğundan şüphelenilen bir hastada doku tanısı için tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir ama öncelikli tercih ele gelen lenf nodları, cilt lezyonları, dudak (minör tükürük bezleri), büyümüş parotis bezi veya büyümüş gözyaşı bezi gibi ulaşılabilir odaklardır (73).

Eğer klinik tablo tipik değilse veya tek organ tutulumu varsa mutlaka biyopsi yapılması gerekir (73). Birçok organın tutulması sarkoidoz tanısını destekler. Ancak hiçbir zaman tanı kesin konamaz. Daha önce yayınlanmış olan kılavuzlarda (ATS/ERS/ Dünya sarkoidoz ve diğer granülomatöz hastalıkları örgütü (WASOG) ve ACCESS) tüm olası organ tutulumları ve klinik prezentasyonların tartışılmamış olması ve hergün yeni diagnostik teknolojilerin kullanıma girmesi nedeniyle WASOG yeni bir değerlendirme yöntemi geliştirmiştir (39). Sarkoidoz konusunda tecrübeli uzmanlar bir araya gelerek her organ tutulumu için bazı kriterleri oluşturmuştur. Sarkoidoz tanısı için 3 tanı grubu önerilmiştir:

- 1) Kuvvetle muhtemel (sarkoidoz olma ihtimali >%90),
- 2) Muhtemel (%50-%90) ve
- 3) Olası sarkoidoz (<%50) (74).

Sarkoidozun ilk değerlendirmesinde öykü ve fizik muayeneden sonra tüm hastalara akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (spirometri, diffüzyon testi), tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya (karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi), 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, tüberkülin deri testi (PPD) yaptırılmalı, tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmeli ve fiberoptik bronkoskopi, bronş mukoza ve transbronşiyal akciğer biyopsisi, bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleme istenmelidir (73, 75).

ACE, akut gelen hastaların %60'ında, kronik olanlarda ise %10 civarında yüksek tespit edilmiştir. Bu testin hem duyarlılığı hem özgünlüğü düşük olduğundan ve diğer hastalıklarda da (tüberküloz, lenfoma, slikozis, hipertiroidi) yükselebildiği için tanısal değildir. Ancak ACE düzeyinin üst limitin 2 kat ve üzerinde bulunması sarkoidoz dışı hastalıklarda raporlanmamıştır (16, 74, 75). Hastaların yaklaşık %85'inde PPD negatiftir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun seyrek veya sık görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur. Yayınlanmış olan birkaç vaka serisinde interferon gamma release assay'in (IGRA,

Qunatiferon) PPD negatif olan sarkoidoz hastalarında pozitif bulunduğundan bu hasta grubunda latent tuberkülöz için daha duyarlı bir test olduğu iddia edilmiştir (76, 77). PPD testinin negatif olmasının sebebi T hücrelerinin redistribusyonuna (T hücrelerin granulomlarda birikmesinden dolayı) bağlı veya bu hastalarda antijen sunan hücrelerde (özellikle dendritik) fonksiyon kaybının olmasıdır (78). Doku biyopsisi kararı verildiğinde 3 yaklaşım önerilmektedir.

1) Ulaşılabilen en kolay ve işlem sonrası en az komplikasyon riski olan yerlerden biyopsi alınması gerekir. Örneğin tutulum varlığında ilk örneklenecek dokular cilt, nazal mukoza, konjunktiva, periferik lenf nodu ve lakrimal bezlerdir (73).

2) Eğer yukarıda sayılmış olan yerlerde tutulum yok ise intratorasik hastalık olup olmadığını saptamak şarttır. Altın standart olan yaklaşım cerrahi yöntemle alınmış akciğer biyopsisi veya mediastinal/hiler lenfadenopatilerden mediastinoskopi yapılmasıdır. Ancak bugünlerde yaygın kullanılan transbronşiyal akciğer biyopsisi (trans bronchial lung biopsy, TBLB), endobronşiyal biyopsi (EBB), konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), endobronşiyal ultrason eşliğinde TBNA (EBUS-TBNA) veya endoözafagial ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi (EUS-NA) cerrahi yerine daha sık tercih edilmektedir. Bu yöntemlerin başarı oranları birçok faktör nedeniyle değişebilmektedir. Örneğin kişilerin tecrübesi, biyopsilerin sayısı, kullanılan iğnenin boyutu, örneklenen adenopatilerinin yerleşimi ve boyutları, 'onsite' patolojik incelemenin (rapid on site pathologic evaluation, ROSE) olup olmaması önemlidir. Ayrıca endobronşiyal tutulum olduğunda forceps biyopsi uygulanabilir. Tanıyı desteklemek için alınan BAL'da hücrelerin >%15inden fazlası lenfosit olması gerekir. BAL'da bulunan lenfositlerinin CD4/CD8 oranının >3.5 olmasının özgünlüğü %94 duyarlılığı ise %53 bulunmuştur (16, 73).

3) Nadiren hastalar izole göz, kardiyak veya nörolojik şikayetlerle gelebilir. Bu durumda ulaşılabilen diğer organlara yönelmek gerekir. Günümüzde genel pratiğimize girmemiş olsa da PET/BT diğer okült ve aktif bölgeleri göstermek için gelecekte kullanılabilecek bir yöntemdir. Kveim testi ise eskiden kullanılan ancak bugünlerde FDA'dan onayı olmayan sarkoidoza spesifik bir testtir. Bu test için sarkoidoz tutulumu olan bir dalaktan alınan ve süspansyon hale getirilen hücreler hastalara intradermal olarak enjekte edilir ve 4-6 hafta sonra oluşan nodülden alınan cilt biyopsisinde granulomatöz inflamasyon görülmesi esastır (73).

Tüm bu tetkikler sonucunda hangi organlarda tutulum olduğunu, hastalığın yaygınlığı ve tedavinin gerekli olup olmadığı konusunda sonuca varılması gerekir. Pulmoner sarkoidoz için daha önce bahsedilen tipik prezentasyonlar kuvvetle muhtemel sarkoidoza bağlı

olduğunu gösterir. Akciğer filminde difüz infiltratların bulunması, üst loblarda fibrozis, BT'de peribronşiyal kalınlaşma, BAL'da lenfositik alveolitin ve CD4/CD8 oranının yüksek olması, TBNA'da lenfoid agregatların veya dev hücrelerinin olması ve PET/galyum-67 görüntülemesinde difüz parankimal tutulumun olması %50-90 (muhtemel) oranda sarkoidoz tanısını koymaya yeterlidir (74).

Tanı güçlüğü çekilen az sayıda olguda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi gerekebilir (16).

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

Teknolojinin gelişmesi ile sarkoidozda kalp tutulumun tespitinde yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri kardiyak MR' da gecikmiş gadolinyum tutulumu olup, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bildirilmektedir (79). Yapılan çalışmalarda kardiyak MR' ın duyarlılığının % 75-%100 arasında, özgüllüğünün ise % 78 civarında olduğu bildirilmiştir (80). 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 bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada MR ve PET' in negatif olduğu bir durumda kardiyak sarkoidozdan uzaklaşılabilceği belirtilmiştir (81). MR ile kardiyak sarkoidoz ve iskemiye bağlı skar ayrımı da yapılabilir. PET ise sarkoidoz lezyonlarını belirlemek için kullanılabilir. MR ve PET in birlikte kullanımı sarkoidozda kalp tutulumun şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabını değerlendirilmesinde kullanılabilir (82).

Sarkoidoz hastalığı tanısı koyulmuş hastalarının sıkı takibi hem hastalık prognozu hem diğer organların da zamanla tutulum ihtimali sebebiyle önem taşır. Son zamanlarda önerilen takip aralığı her 3-6 ayda bir ve 'yeni gelişen bir bulgu' varlığında daha sık yapılması şeklindedir. Her kontrol muayenesinde hastaların klinik ve radyolojik değerlendirilmesi, pulmoner fonksiyon testleri yapılmalı, gerektiğinde altı dakika yürüme testi ve tedavinin başarı durumu değerlendirilmesi açısından sağ kalp kateterizasyonu yapılması tavsiye edilmektedir. Yeni gelişen bulgu varlığında ek olarak BT çekilmesi, ilerlemenin sebebi bilinmiyorsa bronkoskopinin tekrarı ve kardiyopulmoner egzersiz testinin yapılması önerilir. Hastaların yakın takibi düzgün bir şekilde yapıldığında hastanın prognozunu tahmin etmek daha kolay olmaktadır. Her hastanın farklı prezentasyonu olması sebebi ile takip süresinin hastaya göre ayarlanması ve en az 3 yıl boyunca takip edilmesi gerekir. (73).

2.7. TEDAVİ

Hastalığın etyopatogenezinde olduğu gibi tedavi endikasyonlarında da tartışma vardır. Hastalığın doğal seyrinin farklılık göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin yeterli olmaması ve tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı tedaviye ne zaman başlanacağına belirlenmesi oldukça güçtür (83).

Sarkoidoz hastalığında mutlak tedavi endikasyonları kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıtız göz tutulumu, posterior üveit olmasıdır. Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidlerin kullanılması önerilir. Deri lezyonları, anterior üveit, veya öksürük lokal steroidlerle yanıt alınabilen durumlardır (63, 84).

Sarkoidoz hastasının yönetiminde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Bunların dışında serumda lizozim, neopterin, soluble IL-2 reseptor, soluble intraselluler adezyon molekülleri (ICAM-1, IFN- γ), BAL' da lenfosit hakimiyeti, TNF- α , kollojenaz, prokollojen 3 peptid, vitronektin, fibronektin, hiyaluran kullanımı aktivite kriteri olarak araştırılan diğer belirteçlerdir. Fakat sarkoidoz aktivitesini belirlemede halen en iyi yöntem klinik değerlendirmedir (54).

Klinik aktivite; tedavi verilen ya da tedavisiz takipli hastalarda başlangıç değerler temel alınarak göğüs radyografisi ve solunum fonksiyon testleri ile birlikte semptomların kötüleşmesi ya da devam etmesi durumudur. Aktiviteyi gösteren klinik, radyolojik biyokimyasal ve diğer kriterler Tablo 3'de ayrı ayrı belirtilmiştir (54).

Tablo 2: Sarkoidozda aktivite kriterleri

Sarkoidozda aktivite kriterleri
Ateş
Uveit
Eritema nodosum, Lupus Pernio, Skar değişikliği
Poliartralji, Splenomegali, Lenfadenopati
Tükürük ve gözyaşı bezlerinde genişleme
Myokardial tutulum semptomları
Fasial paralizi veya diğer norolojik semptom ve bulgular
Progresif solunumsal semptomlar (Dispne, öksürük)
Diğer extrapulmoner tutulum bulguları
Serum ACE yüksekliği
Hiperkalsemi
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Akciğer fonksiyonunda kötüleşme
Anormal EKG, EKO ya da myokard sintigrafisi (Tl 201)
BAL sıvısında lenfosit alveolit ve yüksek CD4/CD8 oranı
Göğüs radyografisi ya da BT' de progresif değişiklikler
YRBT' de buzlu cam görünümü
Pozitif Ga67 uptake
Gözlerde florasan anjiyografi ile beyinde BT/MR ile lezyon saptanması
Kemik kistlerinin saptanması

Asemptomatik, radyolojik Evre 1 olgular, ekstrapulmoner tutulum da yoksa tedavi edilmemeli, hastalığın seyri belirlenene kadar başlangıçta 3'er ay aralıklarla, sonra 6 ayda bir tedavisiz takip edilmesi önerilmektedir. Bu grupta spontan remisyon sıklıdır.

Semptomatik evre 2 veya 3 hastalarda klinik şartlar uygun ise tedavi kararı yakın bir izlemele 1 yıl sonuna bırakılabilir. Çünkü bu grupta da daha düşük olsa spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Bu olgularda 2-3 aylık aralarla kontrol yapılması ve SFT bozukluğu, diffüz infiltrasyon ve alveolit düşündüren bulguların varlığında beklenmeden tedaviye başlanması uygundur (85).

Kronik olgularda genellikle ilerleyici ve tedavi gerektiren hastalık söz konusudur. Takipte iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarda (zorlu vital kapasitede bazal değere göre % 10'dan fazla azalma, DLCO' da % 20' den fazla düşme, alveoloarteriyel O₂ gradiyentinde 5 mmHg artma, bazal PaO₂>80 mmHg ise PaO₂ değerinde 15 mmHg, PaO₂ 55-80 mmHg ise 10 mmHg, PaO₂<55 mmHg ise 5 mmHg düşme) tedavi başlanmalıdır (85).

Tablo 3: Sarkoidozda steroid tedavi endikasyonları (85)

Sarkoidozda steroid tedavi endikasyonları

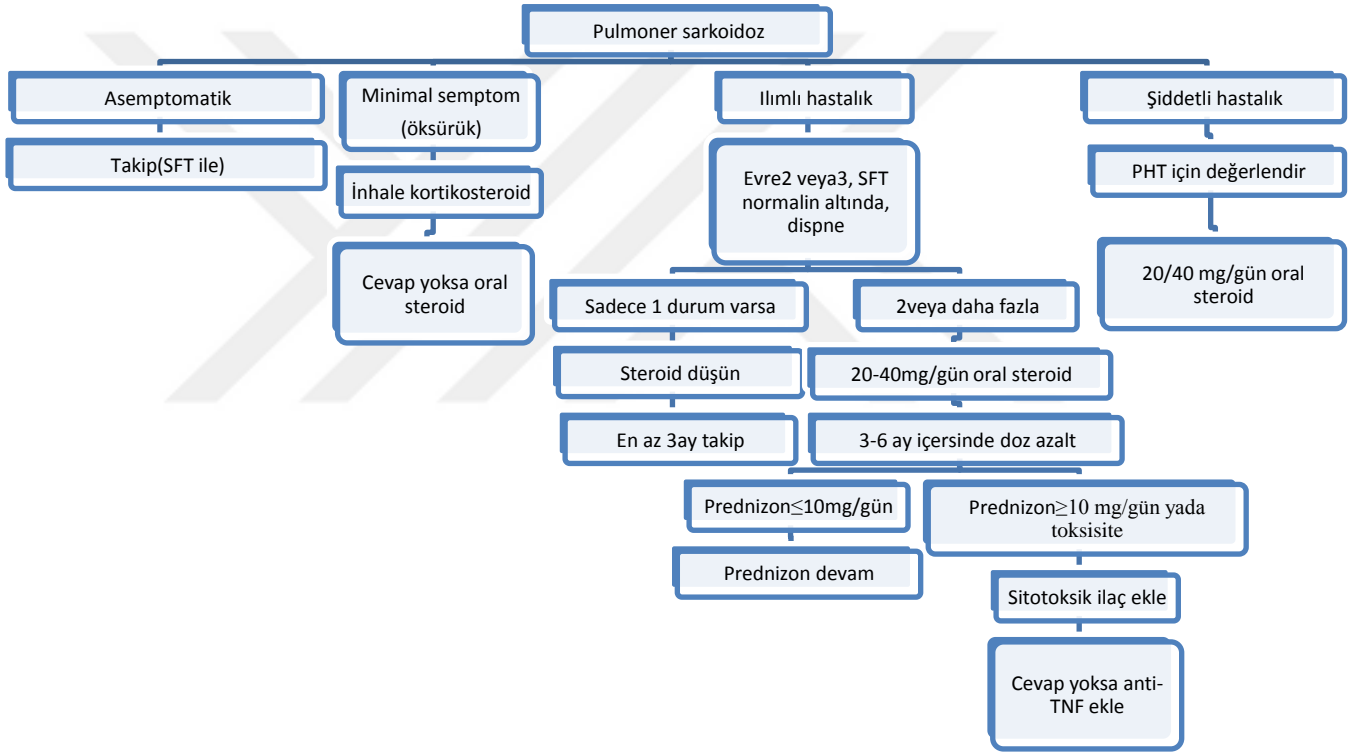
1. Kalıcı, semptomatik ya da progresif akciğer tutulumu olan olgular
2. Israrlı sistemik semptomlar: Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık
3. Görünümü bozan cilt lezyonları, lenfadenopatiler
4. Kardiyak tutulum
5. Santral sinir sistemi tutulumu
6. Hipofiz tutulumu
7. Malign hiperkalsemi
8. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu
9. Posterior üveit veya tedaviye yanıt vermeyen anterior üveit
10. Miyopati
11. Palpabl splenomegali ya da hipersplenizm varlığı

Steroid dozu için farklı protokoller vardır. Genellikle başlangıç dozu olarak 20-40 mg/gün prednizon yeterli görülmektedir (54). Ancak ağır kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgularda daha yüksek dozlar gereki olabilir. Genel olarak 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. 6-8 haftada yanıt alınamayan olgular steroide dirençli sarkoidoz olarak kabul edilmeli ve steroid tedavisi kesilip alternatif tedavilere geçilmelidir. Steroide yanıt alınan olgularda, idame dozu 5-10 mg/gün olacak şekilde doz kademeli olarak azaltılır. Toplam tedavi süresi 6-12 ay arasında değişmektedir (16).

Bu tedaviyi uygularken oluşabilecek olası komplikasyonlar açısından olguların sıkı takip edilmesi gerekir. Kortikosteroid tedavisinin uzun süreceği olgularda, aşıların yapılması, osteoporoz ve pneumocystis jiroveci için profilaksi uygulanması önerilir. Ancak vitamin D ve kalsiyum verildiği durumlarda hastaların hiperkalsemi ve hiperkalsiüri komplikasyonları açısından sıkı takibi gereklidir. Bazı olgularda bifosfonatlar yeterli olabilir (86). Deri lezyonlarında steroidli pomadlar, lezyon içi steroid enjeksiyonları, anterior üveitte steroidli göz

damlaları, öksürük yakınmasında inhaleler steroid hastalığı veya semptomları iyileştirebilir (87). Önerilen tedavi algoritması Şekil 3'te verilmiştir (88).

Şekil 3 : Sarkoidozda tedavi algoritması



Steroid Dışı Tedaviler

Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz ve trans metilasyon reaksiyonlarını inhibe eden bir folik asit antagonistidir. Düşük dozlarda güçlü bir antienflamatuar ve immunomodülatör ajandır. Kutanöz, oküler, kardiyak, nörolojik ve kronik pulmoner sarkoidoz olgularında etkili olduğu kaydedilmiştir. Tavsiye edilen doz 10-20 mg/hafta per oral veya transdermal enjeksiyon şeklindedir. İlacın etkisinin görülmesi için yaklaşık 6 ay kadar süre gerektiğinden steroid doz ayarlaması yaparken hızlı davranılmamalıdır. Yan etkileri: karaciğer hasarı, kemik iliği supresyonu ve pnömonitistir. 4-6 haftada bir tam kan ve karaciğer enzimlerinin kontrolü yapılması önerilir. Yan etkilerini azaltmak için 1-2 mg/gün veya haftada 1-2 kez 5mg folik asit verilmesi tavsiye edilir (89-91).

Azatioprin

Etki mekanizması purin sentezini inhibe ederek lenfosit üretimini azaltmaktır. Tavsiye edilen doz 50-200mg/gün. Metotreksatta olduğu gibi etkisi geç dönemde çıkacağı için steroidlerle birlikte kullanılması şarttır. Kemik iliği ve özellikle granülositlerin baskılanması çokça görülen yan etkisidir. Tedavi başlangıcında tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi yapılması gerekir (92).

Leflunomid

Bir ön ilaçtır, barsak submukozası ve karaciğerde aktif metaboliti olan malonitriloamide dönüşür. Bu metabolit pirimidin sentezinde rol alan dihidrorotat dehidrogenazı inhibe eder, böylece T hücre proliferasyonu engellenir (93). 2 çalışmada hastaların %50'inde remisyon, kalan hastaların çoğunda da parsiyel olarak yanıt vermiştir. Önerilen doz 10-20 mg/gün. Metotreksat ile birlikte kullanıldığında daha iyi etki göstermekte ancak yan etkileri daha sık görülmektedir. Diyare, halsizlik, karın ağrısı ve bulantı sık görülen yan etkileridir. Her ay karaciğer enzimlerinin tekrarlanması ve nöropati gelişimi açısından sıkı kontrol edilmesi gerekir. Toksikite bulguları varsa kolestimamin kullanılabilir (63, 94).

Mikofenolat mofetil

Pürin sentezinin anahtar enzimi olan inozin monofosfat dehidrogenazın selektif, reversibl nonkompetitif inhibitörüdür. Pürin sentezini bozarak DNA ve RNA sentezi için gerekli olan prekürsörlerin üretimini bloke eder; inozin-5-fosfat ve ksantin-5-fosfatın guanozin-5-fosfata dönüşümünü inhibe ederek etki eder. Böylece T ve B hücrelerinin proliferatif yanıtını bloke eder. Ayrıca antikor ve sitotoksik T hücre oluşumunu da engeller

(95). Özellikle göz ve böbrek tutulumu varlığında kullanılabilir (96). Bazı çalışmalarda akciğer tutulumu olan hastalarda özellikle steroid dozunu azaltmak için etkili olduğu gösterilse de solunum fonksiyon testlerine olan etkisi konusunda çelişkili sonuçlar raporlanmıştır (89, 96).

Klorambusil

Alkilleyici ajanlardır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar alınabilmektedir. Malignite riski diğer sitotoksik ajanlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (53).

Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajanlardır. Vaka serileri siklofosfamidin özellikle steroide dirençli nörosarkoidoz, konjktival sarkoidoz ve optik nöropati olgularında başarılı olduğunu göstermiştir (83). T hücre aktivasyonunu ve B hücre immunglobulin üretimini baskılar. Toksisitesinin yüksek olması kullanımını sınırlar. Tüm tedavilere yanıtız nörolojik tutulumlu bazı hastalarda siklofosfamide yanıt alınmıştır. En korkutucu yan etkisi tedavi kesildikten yıllar sonra bile ortaya çıkabilen mesane kanseri ve hematolojik malignansilerdir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmez (97).

Siklosporin A

Sitokin sentezini etkileyen, fungal kökenli, sitotoksik olmayan, immunosupresif bir ajandır. T hücre ile ilişkili mekanizmaları etkilediği için sarkoidoza bağlı granülomatoz inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir (98).

Biyolojik Ajanlar

Hastalığı kronikleşen ve sık ataklarla seyreden hastalarda anti-TNF alfa ajanlar tavsiye edilmektedir. Sürecin uzun olması, pulmoner tutulumunun ciddi olması, lupus pernio ve santral sinir sistemi tutulumu gibi akciğer dışı tutulumlarının varlığı anti-TNF alfa ajanlara olan duyarlılığı artırır. Tedavi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz görülebilir. Latent tüberküloz açısından tedavi öncesi hastalar taranmalı gerekli olgularda (ppd \geq 5 mm) profilaksi uygulanmalıdır (57).

İnfliximab: TNF α 'ya karşı monoklonal antikordur. 138 hasta ile yapılan geniş çift kör randomize bir çalışmada infliximab ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmış, hastaların FVC ölçümlerinde anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Öte yandan 6 dakika yürüme testi ve dispne skorlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (99). Diğer vaka serilerinin sonuçları da infliximab'ın nörolojik, oküler, kutanöz ve kemik sarkoidozunda etkili olduğunu göstermektedir (83, 100).

Etanersept: Diğer TNF α antagonistlerinden farklı olarak, TNF'i bağlayarak ve endojen reseptörleri ile yarışarak etki gösteren solubl reseptörlerdir. Sarkoidoz hastalarında kullanımı ile ilgili olarak küçük vaka serilerinde olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak ilginç olarak başka nedenlerle etanersept kullanan hastalarda sarkoidoz gibi granülomatöz inflamatuvar lezyonların gelişimi rapor edilmektedir. Bu nedenle seçilmiş vakalar dışında, sarkoidoz hastalarında kullanımı etkili bir seçim gibi görünmemektedir (101).

Antimalarial Tedavi:

İnflamasyonu baskılayarak klorokin ve hidroklorokin özellikle cilt tutulumu ve hiperkalsemi varlığında fayda gösteren ilaçlardır. Klorokin kronik akciğer sarkoidozu olgularında solunum fonksiyon testlerinde iyileşme göstermiştir. En sık görülen yan etkileri bulantı, miyopati ve görme kaybıdır. Bu nedenle 6-12 ayda bir göz kontrolü tavsiye edilir (89, 102).

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar:

EN, poliartrit, akut üveit, foliküler konjonktivit gibi sarkoidozun akut eksudatif formlarında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (1).

Ketakonazol:

Bir antifungal olan ketakonazol 1,25(OH)2D sentezi üzerine gösterdiği inhibitör etkisi sayesinde hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilen bir ajandır (1).

Transplantasyon

Transplantasyon tedaviye dirençli, progresif vakalarda denenebilecek diğer bir tedavi yöntemidir. Uluslararası organ nakil oranları dikkate alındığında tüm akciğer transplantasyon vakalarının %3'ünün, kalp transplanstasyon vakalarının ise %1'den azının sarkoidoz hastalarına yapıldığı belirlenmiştir. Ayrıca sarkoidoza bağlı akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık yaşam sürelerinin diğer nedenlerle transplantasyon yapılanlarla benzer olduğu görülmüştür (103).

2.9. Prognoz

Sarkoidozun klinik seyri oldukça farklılık göstermektedir. Ancak hastalığın en önemli özelliği etnik ve coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte; spontan remisyon

oranlarının %60-70'lerde seyrederken, kronik seyirin hastaların sadece %10-30'unda görülmesidir (58). Radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları tablo 5'te gösterilmiştir (8, 58). Hastalığın seyri, özellikle Löfgren sendromu gibi akut başlangıçlı hastalıkta oldukça iyidir.

Tablo 4: Radyolojik evrelere göre spontan remisyon oranları

Radyolojik Evre	Spontan remisyon oranları
Evre1	%55-90
Evre2	%40-70
Evre3	%10-20
Evre4	%0-5

Sarkoidozlu hastaların, hastalıklarının kronik ve progresif seyir göstermesiyle ilişkili olarak kötü prognostik faktörler ve iyi prognostik faktörler Tablo 6.'da verilmiştir (16, 58)

Tablo 5: Sarkoidoz hastalarında prognostik göstergeler

İyi prognostik faktörler	Kötü prognostik faktörler
Eritema nodosum	Lupus pernio
Beyaz ırk	Siyah ırk
HLA-DR 17 pozitifliği	Başlangıç yaşınının 40 yaş üstünde olması
	Kronik hiperkalsemi
	Nefrokalsinoz
	Kronik uveit
	Progresif pulmoner sarkoidoz
	Nazal mukoz tutulumu
	Kistik kemik lezyonları
	Miyokard tutulumu
	Nörosarkoidoz

Ağır akciğer dışı organ tutulumları hastalık başlangıcında %4-7 oranında görülürken, hastalık süresi uzayıp kronikleştikçe bu oranların yükseldiği raporlanmıştır. Sarkoidoz genel olarak iyi seyirli hastalıklar grubunda kabul edilir. Genellikle solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumu bağlı olmak üzere sarkoidoza bağlı ölüm oranları %1-5 arasındadır (104).

Prognozu etkileyen bir başka faktör pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesidir. Sarkoidoz hastalığında pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam bilinmemektedir. Akciğer parankiminde fibrozis ve pulmoner damarlarda hasarlanma pulmoner damar yatağında kısıtlanmaya neden olabilir. Ayrıca damarların kazeifikasyon nekrozu içermeyen granlmlarla tutulabildiği de bildirilmiştir. Lenfadenopatiler yüzünden pulmoner damarlara nadiren dıştan bası görülebilir. Pulmoner hipertansiyonun beş gruba ayrıldığı sınıflamada sarkoidoz beşinci gruptadır. Sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonun gerçek prevalansı net değildir. Pulmoner hipertansiyonu olan sarkoidoz hastalarının çoğu ağır akciğer sarkoidozlu kronik vakalardır (15, 105) Sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonda uygun tedavi yaklaşımı da bilinmemektedir. Sistemik antiinflamatuvar tedavi, pulmoner vazodilatörler, antikoagülanlar, oksijen desteği tartışılmaktadır(15, 105).

HLA-DR17 taşıyan vakalarda hastalığın kronikleşmediği, DR14 ve DR15 taşıyanlarda kronik hastalık geliştiği tespit edilmiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2018 - Eylül 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde yürütülen çalışmanın klinik kısmı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, deneysel kısmı ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda (HLA laboratuvarında) gerçekleştirilmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2018/1347 karar sayılı yazı ile onaylanan alışma Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi (BAP) (proje no:181518023) tarafından da desteklenmiştir.

Çalışmaya göğüs hastalıkları kliniğine başvuran klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almış ve dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan 67 sarkoidozlu hasta ve kontrol grubu olarak HLA doku genotiplendirilmesi daha önceden yapılmış olan 100 tane kemik iliği donörü her türlü bilgileri gizli tutularak çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastaların rutin laboratuvar tetkikleri (lökosit, hemoglobin, hemotokrit, trombosit, üre, kreatin, kalsiyum vb), SFT, DLCO, PA akciğer grafisi, kardiyak MR raporları, EKO değerleri, toraks tomografileri ve kontrol grubu olarak HLA doku genotiplendirilmesi daha önceden yapılmış olan kemik iliği donörleri verileri hastane bilgi sistemindeki dosyalarından retrospektif olarak taranarak kaydedilmiştir.

Hastalara radyoloji kliniğinde 1.5-Tesla Magnetom Avanto (Siemens, Almanya) cihazı ile kardiyak MR incelemesi yapıldı. İncelemede spin eko ve yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Short-axis, vertikal long-axis ve four chamber planlarda çalışıldı. İntravenöz 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 edildi (8 mm kesit kalınlığı, 512x512 matriks, 380 mm FOV). 17 segment modeline göre sol ventrikül kasındaki kontrast tutulum alanları bölgesel olarak sınıflandırıldı (107). İnceleme toplamda 35-45 dakika sürede tamamlandı. Elde edilen görüntüler kardiyak MR konusunda deneyimli tek bir radyolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya katılanlardan Na-EDTA'lı tüplere 5 ml kan örneği alınarak santrifüj edilerek, toplu çalışma için -80 derecede depolandı. Yeterli sayıya ulaşılması sonrası EZ 1 otomatik DNA izolasyon cihazı vasıtasıyla da DNA izolasyonu yapıldı, HLA gen polimorfizmi çalışıldı ve kardiyak MR da sarkoidoz tutulumu bulguları olan hastalarla olmayan hastalar ve kontrol grubu arasındaki fark araştırıldı. Ayrıca akciğer dışı tutulum olanlarla olmayanlar arasında arasındaki fark da incelendi.

3.1. HLA tiplendirme protokolü (SSO-PCR)

*Her örnek için yapılacak test sayısı kadar 0,2 ul lik PCR tüpü kullanıldı.

*PCR tüplerinin dibine 10 ul DNA pipetlendi.

Resim 4: Çalışma kabini



Resim 5: PCR cihazı



*Daha sonra her bir tüp için 15ul master Mix + 24,5 ul dH₂O+0,5 ul taq polymerase enzimi karışımı eklendi.(toplam 40ul)

*Tüplerin kapakları kapatılarak thermal cyclere konur ve aşağıdaki programa göre çalıştırıldı.

Tablo 6: PCR t plерinin döngü programı

1 döngü	8 döngü	32 döngü	1 döngü	1 döngü
95 C de 5 dk	95C de 30 sn 60C de 45 sn 72C de 45 sn	95C de 30 sn 63C de 45 sn 72C de 45 sn	72C de 15 dk	4 C de 5 dk

*PCR işlemi sonunda 5 ul PCR ürünü alınarak costar plate'e pipetlendi.

*Kit içinden Bead mix(Probe mix) ısı bloğunda 55 C de 7 dk ısıtıldı.

*15 sn Sonkat r cihazında sonike edildikten sonra 15 sn vortekslendi.

*15 ul Baed mix(Probe mix) ilgili testin tüm kuyularına pipetlendi.

*Pipetleme sonunda platenin üzeri seal (yapışkan bant) ile kaplandı.

Aşağıdaki programda hibridizasyon için thermal cyclere konuldu.

Tablo 7: Hibridizasyon için thermal cyclер programı

95 C de 5 dk	47 C de 30 dk	56 C de 10 dk	56 C de 10 dk
-----------------	------------------	------------------	------------------

*Hibridizasyonun 3. aşamasının son 5 dakikasında her kuyu için 170ul Dilusyon solüsyonu + 0,85 ul Streptavidin karışımı hazırlandı.

*Hibridizasyonun son aşamasında plate üzerindeki seal kaldırılarak 170 ul streptavidin karışımı kuyulara pipetlendi.

*Luminex-Life-Match cihazında okutuldu

Resim 5: Luminex-Life-Match cihazı



*Quick-Type programında analiz edildi.

3.2. Çalışmamızda dışlanma kriterleri

Gebeler, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, malignitesi olan hastalar, kardiyak tutulumu belirsiz olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistiksel analiz

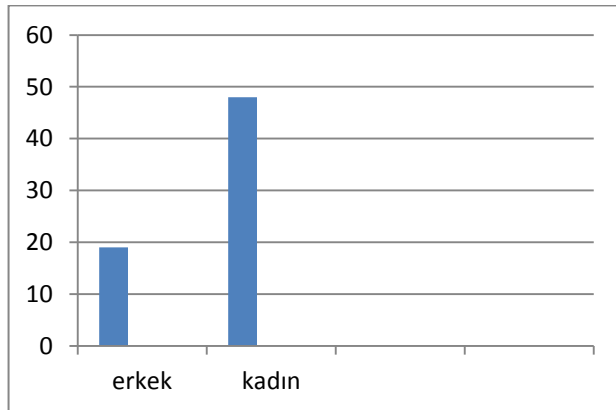
Analizler için SPSS programının 22.nci versiyonu kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda HLA allellere ait “allel frekans sıklığı” hesaplandı ve *Kikare* veya *Fisher’s exact* testi kullanılarak birbiriyle karşılaştırıldı Odds ratio (OD) ve güven aralığı (CI) hesaplandı. p değeri <0.05 olduğunda fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza göğüs hastalıkları kliniğine başvuran histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almış ve dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan 67 sarkoidozlu hasta ve kontrol grubu olarak HLA doku genotiplendirilmesi daha önceden yapılmış olan 100 tane kemik iliği donörü her türlü bilgileri gizli tutularak alınmıştır.

Çalışmamıza alınan hasta grubundaki 67 hastanın 48’i kadın 19’u erkek hastalardan oluşmaktadır.

Grafik 1: Çalışmaya alınan hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı



Çalışmaya katılan 67 hastanın 12’sinde (% 17,9) kardiyak tutulum tespit edilmiştir. Kardiyak MR da tutulumu olan 12 hastamızın EKO ile değerlendirmesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastaların 38’inde (%56,72) sadece pulmoner tutulum saptanmış diğer organ tutulumları saptanmamıştır. Akciğer dışı organlardan en sık cilt; 16 (%23,88) tutulumu

gözlenmiş olup diğer organ tutulumları sırasıyla, kardiyak;12, (%17,9), parotis;3 (%4,48), göz;3 (%4,48), nörolojik;2 (%2,99), ve rektum;1(%1,49) hastada saptanmıştır. Hastalarımızın 2'si (%2,9) löfgren sendromu fenotipi ile ve 1'i (%1,49) heerfordt sendromu fenotipinde başvurmuştur.

Tablo 8: Hastaların organ tutulumları ve oranları

Organlar	Sayı(%)
Sadece pulmoner	38(%56,7)
Cilt	16(%23,8)
Kardiyak	12(17,9)
Sadece kardiyak	7(%10,4)
Eritema nodosum	5(%7,4)
Göz	3(%4,4)
Parotis	3(%4,4)
Ekstratorasik lenf nodu	3(%4,4)
Nörolojik	2(%2,9)
Böbrek	1(%1,4)
Rektum	1(%1,4)

Çalışmaya alınan hastaların tanısal yöntemleri sırasında transbronşiyal biyopsi, bronşial mukoza örnekleme, endobronşiyal ultrasonografik biyopsi, mediastinoskopi, cilt biyopsisi, supraklavikuler lenf nodu biyopsisi, servikal lenf nodu biyopsisi, beyin biyopsisi, klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte bronkoalveoler lavajda (BAL) CD4 /CD8 oranınının 3.5'in üzerinde olması kullanılmıştır.

Tablo 9: Sarkoidoz tanısında kullanılan tanısal yöntemler

Tanı yöntemi	Sayısı
Transbronşiyal biyopsi	1
Bronşial mukoza örnekleme	3
Endobronşiyal ultrasonografik biyopsi	32
Mediastinoskopi	15
Cilt biyopsisi	4
Supraklavikuler lenf nodu biyopsisi	1
Servikal lenf nodu biyopsisi	1
Beyin biyopsisi	1
Klinik ve radyolojik ve BAL bulguları	9
Toplam	67

BAL: Bronkoalveoler lavaj

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında solunum fonksiyon testleri incelendi. FEV, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75, DLCO ve DLCO/VA parametreleri değerlendirildi.

Bu sonuçlara göre 9 hastanın FEV, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerlerine ulaşamadı. Geriye kalan 58 hastadan 33'ünün (%56,9) FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri normal aralıktaydı. 12 hastada (%20,69) hafif dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu, 5 hastada (%8,62) orta dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu, 4 hastada (%6,90) ağır dereceli restriktif tip solunumfonksiyon bozukluğu , 3 hastada (%5,17) orta dereceli obstüriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu ve 1 hastada da (%1,72) mikst tip solunum fonksiyon bozukluğu tespit edildi.

Tablo 10: Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ve oranları

SFT	Hasta sayısı (%)
Normal	33 (%56,9)
Hafif dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu	12 (%20,69)
Orta dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu	5 (%8,62)
Ağır dereceli restriktif tip solunumfonksiyon bozukluğu	4 (%6,90)
Orta dereceli obstüriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu	3 (%5,17)
Mikst tip solunum fonksiyon bozukluğu	1 (%1,72)
Toplam	58

SFT:Solunum fonksiyon testi

Karbonmonoksit difüzyon kapasiteleri (DLCO) değerlendirildiğinde 19 hastanın ölçüm sonuçlarına ulaşamadı ve 2 hastanın da koopere olamadığı görüldü. Kalan hastaların 36'sının (%78,26) DLCO değeri normaldi.6 hastanın (%13,4) hafif dereceli, 2 hastanın (%4,35)orta dereceli ve 2 hastanında (%4,35) ağır dereceli diffüzyon kapasitesi bozukluğu vardı.

Tablo 11: Hastaların DLCO analizleri

DLCO	Hasta sayısı (%)
Normal	36 (%78,26)
Hafif dereceli diffüzyon kapasitesi bozukluğu	6 (%13,4)
Orta dereceli diffüzyon kapasitesi bozukluğu	2 (%4,35)
Ağır dereceli diffüzyon kapasitesi bozukluğu	2 (%4,35)
Toplam	46

DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi

Tablo 12: Hastaların SFT sonuçları

Parametre	Ort.% ± ss	(min-maks)
FVC	83.03 ± 18.00	(44-116)
FEV1	84.03 ± 19.19	(44-125)
FEF25-75	82.01 ± 29.48	(20-173)
FEV1/FVC	82.75 ± 7.75	(61-97)
DLCO	92.41 ± 22.32	(32-133)
DLCO/VA	96.54 ± 20.20	(30-135)

Ort. %: yüzde ortalama, ss: standard sapma, min: minimum, maks: maksimum.

Çalışmamıza katılan hastaların radyolojik evrelendirilmesi akciğer grafisi ve toraks tomografisine göre yapıldı. Cilt ve parotis biyopsi ile tanı alan bir hasta akciğer grafisi ve bilgisayarlı akciğer tomografisi çektirmeyi kabul etmediğinden evresi belirlenemedi. Geri kalan 66 hastanın tanı aşamasındaki evreleri; 2 hasta (%3,03) evre 0, 21 hasta (%31,82) evre 1, 37 hasta (%56,06) evre 2, 5 hasta (%7,58) evre3, 1 hasta (%1,52) evre4 idi.

Tablo 13: Hastaların radyolojik evreleri

Radyolojik evre	Sayı(%)
0	2 (%3,03)
1	21 (%31,82)
2	37 (%56,06)
3	5 (%7,58)
4	1 (%1,52)
Toplam	66

Tanı aldıktan sonra 5 hasta takibe gelmedi. Kalan 62 hastadan 29 hasta (%46,77) tedavisiz takip edildi. 31 hastaya(%50) steroid tedavisi başlandı. 3 hastaya (%4,84) (steroidin yan etkilerinden dolayı veya yanıt alınamamsından dolayı) metotrexat tedavisi eklenip steroid tedavisi azaltılarak kesilmiştir. 1 hasta (%1,61) sadece non steroid antiinflamatuvar tedavi ile takip edildi. 1 hastanın (%1,61) ise ek olarak Ankilozan spondilit tanısı da olduğundan Anti-TNF (infliximab) ile takibi yapıldı.

Sadece steroid ile takip edilen 31 hastadan 1 hastada (%3,22) progresyon görülmüştür. 1 hastada steroidin yan etkilerinden dolayı metotrexata geçilip remisyon sağlanırken, diğer steroid sonrası metotrexat verilen 2 hastada ise progresyon görülmüş olup tekrar düşük doz steroid tedavisi başlanmıştır. 1 hastada sadece NSAİ kullanılarak remisyon sağlanmıştır.

Tedavisiz takip edilen 29 hasta da progresyon görülmemiş olup ya tam remisyona ya da klinik olarak ve radyolojik evrede stabilite sağlanmıştır.

Ankilozan spondilit hastalığı ile takip edilirken sarkoidoz tanısı da konulan bir hastaya infliximab başlanmış olup bu tedaviyle remisyona sağlanmışken infliximabın yan etkileri dolayısıyla takip eden romatoloji kliniği tarafında infliximab kesilip adalimumaba geçilmiş ancak adalimumab tedavisi altında hastada progresyon gelişmiştir.

Hastalarımızda saptanan her bir birey (n:67), alel (n:402) için HLA DRB1*, HLA DQA1*, HLA DQB1* alellerin ekspresyonu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 14: Hastaların HLA DRB1*, HLA DQA1*, HLA DQB1* alellerin ekspresyonu

HASTA SIRASI	HLA DRB1*	HLA DRB1*	HLA DQB1*	HLA DQB1*	HLA DQA1*	HLA DQA1*
1	4	16	3	5	1	3
2	7	11	2	3	2	5
3	9	11	3	3	3	5
4	3	7	2	2	2	5
5	3	7	2	3	2	5
6	3	13	2	3	5	5
7	4	14	3	5	1	3
8	11	16	3	5	1	5
9	4	4	3	3	3	3
10	4	15	3	6	1	3
11	1	3	2	5	1	5
12	11	13	3	6	1	5
13	3	11	2	3	5	5
14	4	11	3	3	3	5
15	12	14	3	3	5	5
16	13	13	6	6	1	1
17	1	4	3	5	1	3
18	3	7	2	2	2	5
19	4	13	3	6	1	3
20	4	16	3	5	1	3
21	11	14	3	5	1	5
22	11	15	3	6	1	5
23	7	13	2	6	1	2
24	7	15	2	6	1	2
25	1	4	3	5	1	3
26	3	13	2	6	1	5

27	7	11	2	3	2	5
28	4	15	3	6	1	3
29	4	14	3	5	1	3
30	3	16	2	5	1	5
31	4	9	3	3	3	3
32	7	16	3	5	1	2
33	4	16	4	5	1	3
34	11	13	3	6	1	5
35	13	15	3	6	1	5
36	11	13	3	6	1	5
37	11	13	3	6	1	5
38	11	14	3	5	1	5
39	11	11	3	3	5	5
40	11	13	3	3	5	5
41	13	14	5	6	1	1
42	11	13	3	6	1	5
43	13	16	5	6	1	1
44	14	16	5	5	1	1
45	4	11	3	3	3	5
46	11	14	3	5	1	5
47	3	7	2	2	2	5
48	12	13	3	6	1	6
49	11	11	3	3	5	5
50	7	15	2	6	1	2
51	3	15	2	5	1	5
52	12	15	3	5	1	5
53	1	14	5	5	1	1
54	4	13	3	6	1	3
55	10	15	5	6	1	1
56	14	15	5	6	1	1
57	3	11	2	3	5	5
58	9	11	3	3	3	5
59	1	7	2	5	1	2
60	1	15	5	6	1	1
61	7	11	2	3	2	5
62	11	13	3	6	1	5
63	11	15	3	6	1	5
64	7	15	2	6	1	2
65	13	14	6	6	1	1
66	3	10	2	5	1	5
67	12	15	3	5	1	5

Çalışmamızda tüm sarkoidoz hastalarının ve kontrol grubunun HLA-DRB1* alellerin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo15: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DRB1 alellerin ekspresyonu.

HLA DRB1 Aleleri	Hasta Grubu (n=134) f(%)	Kontrol Grubu (n=200) f(%)	p	OR(CI)
HLA DRB1*11	26(19,4)	42(21,0)	0,905	0,905 (0.5241 - 1.5649)
HLA DRB1*13	19(14,1)	19(9,5)	0.189	1,573 (0.7994 - 3.0990)
HLA DRB1*04	16(11,9)	36(18,0)	0.136	0,617 (0.3275 - 1.1652)
HLA DRB1*15	14(10,4)	16(8,0)	0.444	1,341 (0.6317 - 2.8496)
HLA DRB1*07	13(9,7)	17(8,5)	0.706	1,156 (0.5421 - 2.4675)
HLA DRB1*03	12(8,9)	24(12,0)	0.380	0,721 (0.3475 - 1.4974)
HLA DRB1*14	11(8,2)	15(7,5)	0.812	1,103 (0.4903 0- 2.4813)
HLA DRB1*01	6(4,4)	11(5,5)	0.677	0,805 (0.2905 - 2.2329)
HLA DRB1*16	8(5,9)	7(3,5)	0.290	1,750 (0.6194 - 4.9475)
HLA DRB1*12	4(2,9)	4(2,0)	0.566	1,507 (0.3705 - 6.1357)
HLA DRB1*09	3(2,2)	2(1,0)	0.380	2,238 (0.3690 - 13.5804)
HLA DRB1*10	2(1,4)	3(1,5)	0.995	0,994 (0.1640 - 6.0357)
HLA DRB1*05	0	1(0,5)	0.667	0,494 (0.0200 to 12.2285)
HLA DRB1*08	0	3(1,5)	0.302	0,209 (0.0107 to 4.0943)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

HLA-DQB1* ve HLA DQA1 alellerin ekspresyonu incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 17, 18).

Tablo 16: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DQB1 alellerin ekspresyonu.

HLA DQB1 Aleleri	Hasta Grubu (n=134) f(%)	Kontrol Grubu (n=200) f(%)	p	OR(CI)
HLA DQB1*02	23(17,1)	36(18,0)	0.844	0,943 (0.5306 - 1.6792)
HLA DQB1*03	54 (40,3)	88(44,0)	0.502	0,859 (0.5511 - 1.3392)
HLA DQB1*04	1 (0,75)	6(3,00)	0.192	0,243 (0.0289 - 2.0427)
HLA DQB1*05	28(20,9)	42(21,0)	0.981	0,993 (0.5804 - 1.7015)
HLA DQB1*06	28(20,9)	28(14,0)	0.100	1,622 (0.9112 - 2.8895)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Tablo 17: Hastaların ve kontrol grubunun HLA-DQA1 alellerin ekspresyonu.

HLA DQA1 Aleleri	Hasta Grubu (n=134) f(%)	Kontrol Grubu (n=200) f(%)	p	OR(CI)
HLA DQA1*01	56(41,7)	70(35,0)	0.210	1,333 (0.8504 - 2.0906)
HLA DQA1*05	45 (35,5)	73(36,5)	0.584	0,879 (0.5554 - 1.3931)
HLA DQA1*03	19 (14,1)	36(18,0)	0.357	0,752 (0.4111 - 1.3780)
HLA DQA1*02	13(9,70)	17(8,50)	0.706	1,156 (0.5421 - 2.4675)
HLA DQA1*06	1(0,75)	1(0,50)	0.776	1,496 (0.0928 - 24.1309)
HLA DQA1*04	0	3(1,50)	0.302	0,209 (0.0107 - 4.0943)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Kardiyak MR'da tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının HLA DRB1*, HLADQB1* ve HLA DQA1* alelleri ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Tablo (19, 20, 21)

Tablo 18: Kardiyak MR'da tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının HLA-DRB1 alellerin ekspresyonu.

HLA DRB1 Aleleri	Kardiyak Tutulumu Olan n:24 f(%)	Kardiyak Tutulumu Olmayan n:110 f(%)	p	OR(CI)
HLA DRB1*11	5 (20,83)	21(19,0)	0.845	1,115 (0.3735 - 3.3301)
HLA DRB1*03	4 (16,6)	8 (7,27)	0.155	2,550 (0.7002 - 9.2860)
HLA DRB1*13	4 (16,6)	15 (13,6)	0.700	1,266 (0.3801 - 4.2213)
HLA DRB1*14	4 (16,6)	7 (6,36)	0.108	2,942 (0.7873 - 11.0004)
HLA DRB1*07	2 (8,33)	11 (10,0)	0.802	0,818 (0.1692 - 3.9560)
HLA DRB1*15	2 (8,33)	12(10,9)	0.709	0,742 (0.1550 - 3.5570)
HLA DRB1*01	1 (4,17)	5 (4,55)	0.935	0,913 (0.1018 - 8.1907)
HLA DRB1*12	1 (4,17)	3 (2,73)	0.709	1,550 (0.1543 - 15.5854)
HLA DRB1*16	1 (4,17)	7 (6,36)	0.683	0,639 (0.0750 - 5.4568)
HLADRB1*04	0	16 (14,5)	0.139	0,116 (0.0068 - 2.0175)
HLADRB1*09	0	3 (2,73)	0.759	0,626 (0.0313 - 12.5342)
HLADRB1*10	0	2 (1,82)	0.938	0,885 (0.0412 - 19.0401)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Tablo 19: Kardiyak MR’da tutulumu olan ve olmayan sarkoidoz hastalarının HLA-DQB1 alellerinin ekspresyonu.

HLA DQB1 Aleleri	Kardiyak Tutulumu Olan n:24 f(%)	Kardiyak Tutulumu Olmayan n:110 f(%)	p	OR(CI)
HLA DQB1*03	7 (29,1)	47 (42,7)	0.223	0,551 (0.2118 - 1.4384)
HLA DQB1*05	6 (25,0)	22 (20,0)	0.586	1,333 (0.4735 - 3.7548)
HLA DQB1*02	6 (25,0)	17 (15,4)	0.266	1,823 (0.6326 - 5.2569)
HLA DQB1*06	5 (20,8)	23 (20,9)	0.993	0,995 (0.3357 - 2.9520)
HLA DQB1*04	0	1 (0,91)	0.808	1,489 (0.0589 - 37.6805)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Tablo 20: Kardiyak MR’da tutulumu olan ve nonkardiyaksarkoidoz hastaları grubunun HLA-DQA1 alellerinin ekspresyonu.

HLA DQA1 Aleleri	Kardiyak Tutulumu Olan n:24 f(%)	Kardiyak Tutulumu Olmayan n:110 f(%)	p	OR(CI)
HLA DQA1*01	11 (45,8)	45(40,9)	0.658	1,222 (0.5027 - 2.9714)
HLA DQA1*05	11 (45,8)	34(30,9)	0.164	1,891 (0.7697 - 4.6477)
HLA DQA1*02	2 (8,33)	11(10,0)	0.802	0,818 (0.1692 - 3.9560)
HLA DQA1*03	0	19(17,2)	0.105	0,095 (0.0056 - 1.6429)
HLA DQA1*06	0	1(0,91)	0.808	1,489 (0.0589 - 37.6805)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Sadece pulmoner tutulumu olan hastalarla ek organ tutulumu olan hastaların HLA DQB1* alellerine bakıldığında HLA DQB1*03 ve HLA DQB1*06 alelinin sadece pulmoner tutulumu olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla eksprese edildiği görüldü (p:0.024 ve p:0.039). HLA DRB1* alellerinin ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Yine HLA DQA1* aleleri incelendiğinde HLA DQA1*01’in ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla eksprese edildiği görüldü (p=0.003) (tablo:22 , 23, 24).

Tablo 21: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ile sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta grubu HLA-DRB1 alellerinin ekspresyonu.

HLA DRB1 Aleleri	Ek Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:58) f(%)	Sadece Pulmoner Tutulumu Olan Hastalar (n:76) f(%)	p	OR(CI)
HLA DRB1*13	11 (18,9)	8(10,5)	0.170	1,989 (0.7439 - 5.3202)
HLA DRB1*11	9 (15,5)	17 22,3)	0.322	0,637 (0.2612 - 1.5560)
HLA DRB1*15	8 (13,7)	6 (17,89)	0.274	1,866 (0.6097 - 5.7154)
HLA DRB1*03	5 (8,62)	7 (9,21)	0.905	0,929 (0.2795 - 3.0942)
HLA DRB1*04	5 (8,62)	11 (14,4)	0.305	0,557 (0.1823 - 1.7045)
HLA DRB1*07	5 (8,62)	8(10,5)	0.712	0,801 (0.2480 - 2.5932)
HLA DRB1*14	4 (6,90)	7 (9,21)	0.629	0,730 (0.2032 - 2.6237)
HLA DRB1*16	4 (6,90)	4 (5,26)	0.693	1,333 (0.3190 - 5.5724)
HLA DRB1*01	3 (5,17)	3 (3,95)	0.734	1,327 (0.2579 - 6.8297)
HLA DRB1*12	3(5,17)	1 (1,32)	0.227	4,090 (0.4144 - 40.3896)
HLA DRB1*10	1(1,72)	1 (1,32)	0.847	1,315 (0.0806 - 21.4905)
HLA DRB1*09	0	3 (3,95)	0.259	0,179 (0.0091 -3.5446)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Tablo 22: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ve sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta grubu HLA-DQB1 alellerinin ekspresyonu.

HLA DQB1 Aleleri	Ek Organ Tutulumu Olan hastalar (n:58) f(%)	Sadece Pulmoner Tutulumu Olan Hastalar (n:76) f(%)	p	OR(CI)
HLA DQB1*03	17 (29,3)	37 (48,6)	0.0247	0,437 (0.2122 - 0.9001)
HLA DQB1*06	17 (29,3)	11 (14,4)	0.0395	2,450 (1.0438 - 5.7510)
HLA DQB1*05	13 (22,4)	15 (19,7)	0.7058	1,174 (0.5089 - 2.7122)
HLA DQB1*02	10 (17,2)	13 (17,1)	0.9835	1,009 (0.4081 - 2.4980)
HLA DQB1*04	1 (1,72)	0	0.3993	3,991 (0.1596 - 99.7847)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

Tablo 23: Ek organ tutulumu olan hasta grubu ve sadece pulmoner sarkoidoz olan hasta grubu HLA-DQA1 alellerin ekspresyonu.

HLA DQA1 Aleleri	Ek Organ Tutulumu Olan Hastalar (n:58) f(%)	Sadece Pulmoner Tutulumu Olan Hastalar (n:76) f(%)	p	OR(CI)
HLA DQA1*01	30 (51,7)	26 (34,2)	0.0030	3 (1.4527 - 6.1955)
HLA DQA1*05	17 (29,3)	28 (36,8)	0.3612	0,710 (0.3416 - 1.4790)
HLA DQA1*02	5 (8,62)	8 (10,5)	0.7123	0,801 (0.2480 - 2.5932)
HLA DQA1*03	5 (8,62)	14 (18,4)	0.1149	0,417 (0.1412 to 1.2364)
HLA DQA1*06	1 (1,72)	0	0.6075	0,430 (0.0172 - 10.7544)

f: frekans, n: alel sayısı, p: p değeri, OR: odds ratio, CI: confidence interval: güven aralığı

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, multisistemik granülomatöz, nedeni bilinmeyen, bir hastalıktır. Sistemik olmakla beraber en sık akciğer ve intratorasik lenf nodları etkilenir (1). Sarkoidoz dünyanın her yerinde; her yaşta, cinste ve ırkta e görülebilmektedir (2). Hastalığın başlama yaşı en sık 20-40 yaşlar arasındadır, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir sık görülme dönemi vardır (1). Sarkoidoz hastalığı kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Türkiye’de yapılan birkaç çalışmada kadın/erkek oranının 2.08-3.5 arasında olduğu bulunmuştur (6, 50, 108). Bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı literatürlerle benzer olarak 2,5 bulunmuştur.

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. Ailesel sarkoidoz ilk olarak 1923 yılında etkilenen iki kız kardeşte bildirilmiştir (7). ACCESS’te sarkoidozlu olgularda sarkoidozlu kardeş ve akraba görülme sıklığı kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (8). En sık izlenen akraba ilişkisi kız-erkek kardeş ve anne çocuk arasındadır (9). Türkiye’de yapılan çalışmalarda frekans %1-3 arasındadır ve pozitif aile öyküsü sadece birinci derece akrabalarda gösterilmiştir (6, 108). Çalışmamızdaki hastalar arasında akrabalık bağı olan yoktu.

Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalar sarkoidoz hastalığında ekstrapulmoner organ tutulum sıklığının % 40.6 ile 42.9 arasında değiştiğini göstermiştir (6, 109). Bizim çalışmamızda ise ekstrapulmoner tutulum 29 hastada saptanmış olup, oran benzer şekilde % 43,2 ’dir.

Çalışmamızda akciğer dışı organlardan sırası ile en sık cilt (%23,88), kardiyak (%17,9), parotis (%4,48) ve göz (%4,48) tutulumu olduğu tespit edilmiştir.

Sarkoidoz hastalığında evreleme akciğer radyografisine göre yapılmaktadır (57). Hastalarımızın büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. ACCESS çalışmasında evre 3 ve evre 4 sarkoidoz hastaları olguların sadece % 15'ini oluşturmaktaydı (58, 59). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğu erken evredeydi. Evre 1; %31,82, evre 2; % 56,06 olarak bulundu. Evre 3 ve 4 sarkoidoz hasta oranı %9,1 evre 0 ise %3,03 idi.

Sarkoidoz hastalarında akciğer volümlerinin azaldığı ve özellikle sık olarak FVC'nin düştüğü görülmüştür (110). FVC'nin pulmoner sarkoidozunun etkisini saptamada en kolay ve en doğru gösterge olduğu düşünülmektedir (111). Endobronşiyal tutulumu olan pulmoner sarkoidoz hastalarında ise obstrüktif tipte bozukluk daha sık görülmektedir (110). Bizim çalışmamızda hastaların % 20,6'sında hafif dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu, % 8,6'sında orta dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu, % 6,9'unda ağır dereceli restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu olmak üzere en sık görülen solunum fonksiyon bozukluğu paterni restriktif tipteydi.

Tanı yöntemlerimiz gözden geçirildiğinde en çok kullanılan yöntemin son yıllarda yaygınlaşan EBUS ile transbronşiyal iğne aspirasyonu olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada eski konvansiyonel bronkoskopik yöntemlerinin yeni yöntemler ile karşılaştırıldığında sarkoidoz tanısı koymada bir fark olmadığı gösterilmiştir (112). Ancak mediastinoskopi gibi eski usul daha invaziv girişimler yerini son yıllarda EBUS 'a bırakmaktadır. Bizim çalışmamızda en sık kullanılan tanısal yöntem; endobronşiyal ultrasonografik biyopsi olup 32 (%47.7) hastanın tanısı bu yöntemle konulmuştur. Bu yöntemi eskiden daha çok kullanılmakta olan mediastinoskopi (15 hasta: %22) takip etmekte, ardından cilt biyopsisi gelmekteydi (4 hasta: % 0.59).

Sarkoidoz hastalığının farklı hastalarda ve etnik gruplarda değişkenlik göstermesi ve familial olarak da ortaya çıkması nedeniyle bu hastalığının etyolojisi ve fenotip belirlenmesinde genetiğin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda birçok genin sarkoidozda rolü olduğu ve bu genlerin hastalığın gelişme riski, klinik seyir ve belirli organ tutulumları ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir. Ancak literatürde en çok gösterilen ve en güçlü sarkoidoz-genetik ilişkisi ortaya koyulan gen; 6. kromozomun kısa kolunda yer alan HLA gen bölgesidir.

Bizim çalışmamızda sarkoidoz tanısı alan hastalarda HLA-DRB1 ve DQB1 ve DQA1 tiplendirmesi ve alellerin tanımlanması yapılmış ve organ tutulumuna göre ayrılan gruplarda istatistiksel analiz yapılmıştır. Toplam olarak hem hasta hem kontrol grubunda 25 alel tanımlanmıştır.

Türk popülasyonunda; HLA ile kardiyak-nonkardiyak tutulumlu sarkoidoz ilişkisini gösteren yeterli veri ve çalışma yoktur. Bu çalışma Türkiye'de sarkoidoz hastalarında

kardiyak ve nonkardiyak tutulumlarında HLA alellerinin tanımlanmasını gösteren ilk çalışmadır.

Sarkoidoz en sık HLA-DRB1 ile ilişkili bulunmuştur (33, 48). HLA-DRB1*03 veya *0301 ve HLA-DQB1*02 alellerin özellikle iyi seyirli olan Löfgren hastalığında fazla bulunduğu tespit edilmiştir. HLA-DRB1*14, *12, *10 alellerin İngiliz, Alman, Hollandalı ve Japonlarda; HLA-DRB1*1501 alelin ise Finlandyalılarda görülmesi sarkoidoz oluşumu açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir. Amerikalılarda ise HLA-DRB1*1101 ekspresyonunun hem beyaz hem siyahilerde yüksek risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (41). Çalışmamızda tüm sarkoidoz hastalarının ve kontrol grubunun HLA-DRB1, HLA DQB1 ve HLA DQA1 alellerin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Naruse ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda yaptığı çalışmada HLA-DQB1*0601'in kardiyak sarkoidoz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (14). Çalışmamızda kardiyak MR da tutulumu olan sarkoidoz hastaları ve nonkardiyak tutulumlu sarkoidoz hastalarının HLA DRB1*, HLADQB1* ve HLA DQA1* alelleri ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

HLA genetik markerleri hastalığa yakalanma riskini belirtmesiyle birlikte hastalığın seyri, ağırlığı ve organ tutulumu ile de ilişkili olduğunu düşünülmektedir. HLA-DRB1 *0301 alelin bulunması birçok etnik grupta (özellikle Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda) remisyon ve iyi prognozu gösterir ve iyi klinik seyirli olan Löfgren hastalarında da yüksek olduğu tespit edilmiştir (33, 48). Çalışmamızda Löfgren sendromu ile başvuran hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı bu konuda istatistiksel veri elde edilememiştir ancak löfgren sendromu ile başvuran iki hastanın birinde HLA DRB1*03 aleli gösterilmiştir.

Ülkemizde yapılan iki çalışmada HLA A2, A24, A26, A62, A69, B12, B22, B38, B49, DR4, DR14 genlerinin sarkoidoz hastalarında daha fazla eksprese edildiği, A24, A26, B62, B7 VE DR7 alellerin ise daha az görülmesi nedeniyle koruyucu rol oynadıkları iddia edilmiştir(30, 49). Başka bir çalışmada ise sarkoidoz tanısı alan Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Doğu Akdeniz Bölgesinden gelen hastalarda HLA DRB1*15 alelin görülme oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada HLA DRB1*11 alelin ekstrapulmoner sarkoidozu olan hastalarda daha az görülmesi nedeniyle bu tip tutulumdan koruyucu bir rolü olabileceği iddia edilmiştir (50). Bizim çalışmamızda HLA DQB1*03 ve HLA DQB1*06 alelinin sadece pulmoner tutulumu olan hastalarda, ek organ tutulumu olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla eksprese edildiği görüldü (p:0.024 ve p:0.039). HLA DQA1*01'in ise ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda daha fazla eksprese edildiği görüldü (p:0.003). HLA DRB1*11 aleli ise ekstrapulmoner sarkoidozu olan grupta %15,5 iken sadece pulmoner

sarkoidozu olan grupta %22,37 oranında tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilemedi.

Sonuçlar

- Çalışmamıza sarkoidoz tanısı almış 67 hastanın %71,6'sı kadın, %28,3'ü erkekti. Kadın/erkek oranı literatürlerle benzer olarak 2,5 bulundu.
- Bu hastaların %17,9'un kardiyak MR'ında sarkoidoz ile uyumlu tutulumları mevcuttu fakat kardiyak EKO ile değerlendirmede patolojik bulguları yoktu. Bu durum bize sadece kardiyak EKO ile değerlendirmenin sarkoidozun kardiyak tutulumunda yeterli olmayacağını düşündürdü.
- En sık tutulan ekstrapulmoner organ % 23,8 oran ile deri idi.
- Hastalarda ki en sık solunum fonksiyon bozukluğunun restriktif tipte olduğu(% 36,2), karbon monoksit difüzyon kapasitesinin 46 hastanın 10'unda kısıtlandığı (% 21.7), büyük oranda (% 78,2) normal aralıkta olduğu görüldü.
- Tanı esnasında hastaların %87,8'inin radyolojik evresi 2 ve3 idi.
- 62 hastanın takibinde %46,77 sinde hiç tedavi ihtiyacı doğmadığı spontan remisyona sağlandığı ya da klinik ve radyolojik olarak stabil seyrettiği görüldü.
- HLA DQB1*03 ve HLA DQB1*06 alelinin sadece pulmoner tutulumu olan hastalarda, ek organ tutulumu olan hastalara göre daha fazla eksprese edildiği görülmüş olup ekstrapulmoner organ tutulumundan koruyucu olabileceği düşünüldü.
- HLA DQA1*01'in ise ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda daha fazla eksprese edildiği görüldü ve ek organ tutulumu için bir risk faktörü olabileceği düşünüldü.
- Çalışmamızda kardiyak MR'da tutulumu olan sarkoidoz hastaları ve nonkardiyak tutulumlu sarkoidoz hastalarının HLA DRB1*, HLADQB1* ve HLA DQA1* alelleri ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
- Ülkemizde kardiyak sarkoidoz hastalarının HLA genotiplendirilmesi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu konuda çalışmamızın benzeri daha geniş ölçekli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ankara KÖÖ. Sarkoidoz: Göğüs Hastalıkları. Poyraz yayıncılık. 2009;327.
2. Çapan N EAEY, Samurkaşoğlu B,. Diffüz Prankimal Akciğer Hastalıkları. Sarkoidoz:. 2004;169-95.
3. Ö.Ö. K. Sarkoidoz. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010;1101-11.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357(21):2153-65.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
6. B. M. J Pulm Med-Special Topics. Turkiye Klinikleri. 2009;2(1).
7. H. M. Knocheneränderungen bei lupus pernio. Haut Geschlechtskr. 2007;1923.
8. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(11):2085-91.
9. McGrath DS, Daniil Z, Foley P, du Bois JL, Lympany PA, Cullinan P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. Thorax. 2000;55(9):751-4.
10. Fischer A, Grunewald J, Spagnolo P, Nebel A, Schreiber S, Muller-Quernheim J. Genetics of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(3):296-306.
11. Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Schlaak M, Muller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(5):840-6.
12. Abbas AK LA, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, updated 6th ed. The Major Histocompatibility Complex. 2010:97-111.
13. Grunewald J, Brynedal B, Darlington P, Nisell M, Cederlund K, Hillert J, et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. Respir Res. 2010;11:25.
14. Naruse TK, Matsuzawa Y, Ota M, Katsuyama Y, Matsumori A, Hara M, et al. HLA-DQB1*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. Tissue Antigens. 2000;56(1):52-7.
15. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):573-81.
16. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. 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. 1999;16(2):149-73.
17. Scadding JG. The eponymy of sarcoidosis. J R Soc Med. 1981;74(2):147-57.
18. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, Abraham S, Shepherd BE, Jenkins CA, et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. J Clin Immunol. 2012;32(5):1129-40.
19. Tercelj M, Salobir B, Harlander M, Rylander R. Fungal exposure in homes of patients with sarcoidosis - an environmental exposure study. Environ Health. 2011;10(1):8.
20. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975-2001. Chest. 2004;126(5):1431-8.
21. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. Chest. 2003;123(5):1527-35.
22. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. Chest. 1999;116(5):1183-93.

23. Izbiccki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007;131(5):1414-23.
24. Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Kohno K, Azuma A, Sato K, et al. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17(3):256-65.
25. McCaskill JG, Chason KD, Hua X, Neuringer IP, Ghio AJ, Funkhouser WK, et al. Pulmonary immune responses to *Propionibacterium acnes* in C57BL/6 and BALB/c mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(3):347-56.
26. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005;201(5):755-67.
27. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1324-30.
28. Haggmark A, Hamsten C, Wiklundh E, Lindskog C, Mattsson C, Andersson E, et al. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):574-83.
29. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):429-34.
30. Çelik G FE, Ülger AF, Ö.Ö Kumbasar, . Human Leucocyte Antigens A and B in Turkish Patients with sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2004;40(10).
31. Hostettler KE, Studler U, Tamm M, Brutsche MH. Long-term treatment with infliximab in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2012;83(3):218-24.
32. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1969-71.
33. Grunewald J. HLA associations and Lofgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):55-62.
34. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1):71-6.
35. Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, Rivera NV, Vezzi F, Lotstedt B, et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47(3):898-909.
36. Fireman E, Kraiem Z, Sade O, Greif J, Fireman Z. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(2):331-7.
37. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Jungraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):781-92.
38. Sah BP GS, Ianuzzi M ;). *Pharmacology & Therapeutics*. 2016. p. 157:1-9.
39. Judson MA, Hirst K, Iyengar SK, Rybicki BA, El-Ghormli L, Baughman RP, et al. Comparison of sarcoidosis phenotypes among affected African-American siblings. *Chest*. 2006;130(3):855-62.
40. Brewerton DA, Cockburn C, James DC, James DG, Neville E. HLA antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 1977;27(2):227-9.
41. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73(4):720-35.
42. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1225-31.

43. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, Van Houte AJ, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(4):406-12.
44. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(11):782-6.
45. Özmen F , , , . HLA-MHC sistemi. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji.* 2013:43-53.
46. hla.alleles.org HN. @ hla.alleles.org [Internet]. 2018 [
47. Felix NJ, Allen PM. Specificity of T-cell alloreactivity. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):942-53.
48. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):569-84.
49. Bilir M, Sipahi S, Yilmaz E, Midilli K, Yanardag H, Cagatay T, et al. Analysis of HLA antigens in Turkish sarcoidosis patients. *South Med J.* 2007;100(4):356-9.
50. Ozyilmaz E, Goruroglu Ozturk O, Yunsel D, Deniz A, Hanta I, Kuleci S, et al. Could HLA-DR B1*11 allele be a clue for predicting extra-pulmonary sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):154-62.
51. Kumar V CR, Robbins R. *Temel Patoloji. Ceviri Celikbaş U. . İstanbul Nobel Tıp.* 1995; 2. Baskı:40-5, 403-5.
52. Mitchell DN, Scadding JG, Heard BE, Hinson KF. Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. *J Clin Pathol.* 1977;30(5):395-408.
53. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
54. Armstrong R WA. *Imaging of Disease of the Chest.* 2000;Third Edition:637-55.
55. Fishman AP and Elias JA. *Fishman's pulmonary diseases and disorders. Systemic sarcoidosis.* 2008;4th ed:1125-42.
56. Dempsey OJ Sarcoidosis. *BMJ.* 2009; 339.
57. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):91-107.
58. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:56s-68s.
59. Freemer M, King TE, Jr. The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1754-5.
60. Hoang DQ and Nguyen ET. Sarcoidosis. *Semin Roentgenol.* 2010.;45(1):36-42.
61. Owen J Dempsey EWP, Keith M Kerr, Alan R Denison. . Sarcoidosis. *BMJ* 2009;;339:b3206.
62. Gerke AK. Morbidity and mortality in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):472-8.
63. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):521-30, vi.
64. Robert P. Baughman EEL. *Disorders of the Immune System, Connective Tissue, and Joints. Harrison's Principles of Internal Medicine. (Section 2.*
-).
65. Salazar A, Mana J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis.* 1995;12(2):131-4.
66. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):669-83.
67. özlü t mm, karadağ m, kaya a. göğüs hatalıkları el kitabı. türkiye: rotatıp kitabevi; 2012. 461 p.
68. Erdoğan Y and Samurkasoğlu B. Sarkoidoz. *Diffüz parankimal akciğer hastalıkları.* 2004:169-93.
69. Holmes J, Lazarus A. Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon.* 2009;55(11):675-92.
70. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol.* 2001;54(10):737-42.

71. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(5):196-205.
72. Fraser GF. . *Diagnosis of Disease of the Chest.* 1999;Fourth Edition, :1533-83.
73. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):585-602.
74. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H, Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):75-86.
75. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(1):54-62.
76. Inui N, Suda T, Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102(2):313-5.
77. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India.* 2015;32(1):91-2.
78. Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, Bhardwaj N, Oliver SJ. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J Immunol.* 2008;181(1):746-55.
79. Smedema JP, White L, Klopper AJ. FDG-PET and MIBI-Tc SPECT as follow-up tools in a patient with cardiac sarcoidosis requiring a pacemaker. *Cardiovasc J Afr.* 2008;19(6):309-10.
80. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):249-54.
81. Soussan M, Chouahnia K, Maisonobe JA, Boubaya M, Eder V, Morere JF, et al. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):668-76.
82. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008;133(6):1426-35.
83. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):501-18.
84. Baughman R.P. LEE. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005;32:301
85. Doğanay A KÖ. Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. *Türk*

Tüberküloz ve Toraks Derneği Yayını.

86. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(5):382-5.
87. Pietinalho A, Selroos O. Inhaled corticosteroids and pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1996;9(1):180-1.
88. algoritması stvt. <https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/.../FSRPhysicians-Protocol1.pdf>

[

89. Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):751-67.
90. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997;14(2):121-30.
91. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17(1):60-6.
92. Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, Biot N, Perrin Fayolle M. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1985;2(2):107-13.
93. Keystone E HBIHM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. Disease-modifying antirheumatic drugs 4: leflunomide. *Rheumatology* 4th ed. 2008:p. 461-9.

94. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1145-50.
95. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid for psoriasis. A review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(6):962-71.
96. Bhat P, Cervantes-Castaneda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(3):185-90.
97. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001157.
98. Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(3):575-84.
99. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22(2):147-53.
100. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med.* 2009;103(2):268-73.
101. Kudrin A et al. Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA. *J Rheumatol.* 2007;34(3):p. 648-9.
102. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):192-7.
103. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(1):108-16.
104. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43(7-8):372-6.
105. Diaz-Guzman E, Farver C, Parambil J, Culver DA. Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):549-63, x.
106. T. Ç. Sarkoidozda aktivite kriterleri ve hastalığın seyri. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics.* 2009:82-8.
107. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. 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. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
108. Aykan FS TH, Köktürk N, Akten SY. ;-. Turkey. *Turk Thorac J Turkey Turk Thorac J* 2014;15::155-61.
109. Okumus G MB, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Kumbasar OO, Celik G, Annakkaya AN, Altıay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoçlu A, Oğus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I, Ongen G. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011:446-50.
110. Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):336-51.
111. Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, Spagnolo P, Sen D, Alam SM, et al. Accuracy of individual variables in the monitoring of long-term change in pulmonary sarcoidosis as judged by serial high-resolution CT scan data. *Chest.* 2014;145(1):101-7.
112. Sehgal IS, Agarwal R, Gupta D. Conventional bronchoscopy techniques still are as efficient as newer techniques in the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;32(4):378.