

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARKOİDOZ EVRELERİ İLE EKSTRAPULMONER TUTULUM VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BEKİR SUNAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2026



TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARKOİDOZ EVRELERİ İLE EKSTRAPULMONER TUTULUM VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BEKİR SUNAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. HÜLYA VATANSEV

KONYA, 2026

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistan hekimliğim boyunca bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam Doç. Dr. Hülya VATANSEV'e,

Benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, asistanlık eğitimim süresince emekleri olan Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinin her birine,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım değerli tüm hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli babam Mehmet SUNAY'a, değerli annem Sümül SUNAY'a ve değerli abim İrfan SUNAY'a,

Tezimin istatistik çalışmaları kısmında destek olan dayım Çocuk Kardiyoloji Prof. Dr. Ahmet SERT'e,

Tez yazım sürecinde birlikte çalıştığım değerli meslektaşım Dr. Fevzi SARISAKAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Sarkoidoz Evreleri ile Ekstrapulmoner Tutulum ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Bekir SUNAY, Uzmanlık Tezi, Konya, 2026

Amaç: Sarkoidoz multisistemik organ tutulumu ile seyredabilen bir hastalık olup, bu çalışmayı yapmadaki amacımız scadding evrelemesi esas alınarak yapılan sarkoidoz evresi ile ekstrapulmoner tutulum, hemogram ve biyokimyada çalışılan bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Servis ve Poliklinikte Ağustos 2013 ve Kasım 2025 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı alan 18 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Bu hastaların hastane kayıtlarından hemogram ve biyokimyasal parametreleri, ekstrapulmoner tutulum yönünden ilgili kliniklerce değerlendirildiği anamnez ve konsültasyon notları, PAAG görüntülemeleri, EKG ve EKO parametreleri ve abdomen USG'leri incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, eşlik eden diğer hastalıkları olup olmadığı kaydedildi. Elde edilen verilerin sarkoidoz evreleri ile ilişkisi değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %69,4'ü kadın, %30,6'sı erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $52,40 \pm 12,81$ yıl olarak saptandı. Medyan yaş 53,5 yıl olup yaş aralığı 18-81 yıl idi. Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve yaş dağılımının normal olduğu görüldü ($p:0,200$). Hastalar sarkoidoz evresine göre dağılımı değerlendirildiğinde en sık evre 1 ve evre 2 hastalık saptandı. 62 hastanın 61'inin EKO'suna ulaşıldı. EF ortalaması $58,21 \pm 5,11$ ($n=61$) ve pulmoner arter basıncı (PAB) ortalaması $33,38 \pm 13,57$ olarak saptanmıştır. Ölçülen en düşük EF değeri 30'dur. Ölçülen en yüksek PAB değeri 120 mmhg'dir. PAB için çoklu karşılaştırmalarda özellikle evre 4 hasta grubunun diğer evrelere göre farklılaştığı görülmüştür. Sarkoidoz evresi ilerledikçe ekokardiyografik ölçümler karşılaştırıldığında PAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; hemoglobin değeri evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,016$). Evre 2 olan hastalarda hemoglobin değeri daha düşük izlenmiştir. Sarkoidoz evresi ile anemi varlığı arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda sarkoidoz evresi ile anemi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Pearson Ki-kare = 11,593; $p = 0,021$). Evre 2 olanlarda daha sık anemi izlendi. Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; hematokrit evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,026$). Evre 2' de hematokrit değeri diğer evrelere kıyasla daha düşük izlenmiştir. Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; MPV evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,017$). Buna karşın aynı tabloda yer alan WBC, RDW, NLO, PLO, SII gibi değişkenlerde ANOVA sonuçlarına göre anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın SII için evrelere göre Kruskal-Wallis testi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($H=9,551$; $p=0,049$). Oneway "Descriptives" tablosuna göre SII ortalamaları sırasıyla: evre 0: 677,35; evre 1:

737,91; evre 2: 1155,12; evre 3: 663,81; evre 4: 1156,31 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre SII karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=-1,840$; $p=0,066$). Sarkoidoz evresi ile renal USG anormalliği arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson Ki-kare $p=0,022$). Toplamda 8 hastanın renal USG'sinde anormallik izlenmiş olup bu hastaların 5' i evre 2 hastalardır.

Sonuç: Sarkoidoz multisistemik organ tutulumuyla seyredilebilen bir hastalık olup bu çalışmada PAAG baz alınarak bulunan sarkoidozun evresi ile ekstrapulmoner tutulum ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisini ve varsa korelasyonunu değerlendirdik. Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak hasta popülasyonumuzun çoğunu kadın cinsiyette hastalar oluşturuyordu. Çalışmamıza katılan hastalarının çoğunluğunun en az 1 adet komorbiditesi bulunuyordu. Hastaların çoğunluğunu erken evre olan evre 1 ve evre 2 hastalar oluşturdu. Hastaların birçoğunda cinsiyet fark etmeksizin vitamin D eksikliği bulundu. Sarkoidoz evresi ilerledikçe EKO'da PAB değerlerinde artış izlendi. Evre 2 hastalarda anemi sıklığı diğer evrelere göre daha anlamlı olarak sık izlenen bir bulguydu. Evre 2 hastalarda hematokrit değeri diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük izlendi.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, Scadding Evrelemesi, PAAG görüntüleme, EKO, EKG, ekstrapulmoner tutulum

ABSTRACT

Dr. Bekir SUNAY, Specialist Thesis, Konya, 2026

Objective: Sarcoidosis is a disease that can progress with multisystemic organ involvement, and our aim in conducting this study is to evaluate the relationship between the stage of sarcoidosis, determined on the basis of Scadding staging, and extrapulmonary involvement, as well as certain laboratory parameters studied in hemogram and biochemistry.

Method: The study included male and female patients over the age of 18 who were diagnosed with sarcoidosis between August 2013 and November 2025 at the Department of Chest Diseases Inpatient Clinic and Outpatient Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine. From the hospital records of these patients, hemogram and biochemical parameters, anamnesis and consultation notes evaluated by relevant clinics regarding extrapulmonary involvement, chest X-rays, electrocardiography and echocardiography parameters, and abdominal ultrasonographies were examined. The patients' age at the time of diagnosis, gender, and whether they had other accompanying diseases were recorded. The relationship of the obtained data with the stages of sarcoidosis was evaluated. SPSS software was used for data analysis. Results were evaluated within a 95% confidence interval, with significance at the $p < 0.05$ level. A total of 62 patients were included in the study. 69.4% of the patients were female and 30.6% were male. The mean age of the patients at the time of diagnosis was determined to be 52.40 ± 12.81 years. The median age was 53.5 years, and the age range was 18-81 years. The compliance of the age variable with a normal distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test, and it was observed that the age distribution was normal ($p: 0.200$). When the distribution of patients according to the sarcoidosis stage was evaluated, stage 1 and stage 2 disease were found to be the most common. Echocardiography (ECHO) results were available for 61 out of 62 patients. The mean ejection fraction (EF) was found to be 58.21 ± 5.11 ($n=61$) and the mean pulmonary artery pressure (PAP) was 33.38 ± 13.57 . The lowest measured EF value was 30. The highest measured PAP value was 120 mmHg. In multiple comparisons for PAP, it was observed that the stage 4 patient group specifically differed from the other stages. When echocardiographic measurements were compared as the sarcoidosis stage progressed, a statistically significant difference was found in terms of PAP values ($p < 0.001$). According to ANOVA results in comparisons between sarcoidosis stages; hemoglobin showed a significant difference among the stages ($p=0.016$). Hemoglobin values were observed to be lower in patients with stage 2 disease. The relationship between the sarcoidosis stage and the presence of anemia was evaluated using the chi-square test. As a result of the analysis, a statistically significant relationship was found between the sarcoidosis stage and the presence of anemia (Pearson Chi-square = 11.593; $p = 0.021$). Anemia was observed more frequently in stage 2. According to ANOVA results in comparisons between sarcoidosis stages; hematocrit showed a significant difference among the stages ($p=0.026$). The hematocrit value was observed to be lower in stage 2 compared to the other stages. In comparisons according to sarcoidosis stages, according to ANOVA results; MPV showed a significant difference between the stages

($p=0.017$). On the other hand, no significant difference was found according to ANOVA results for variables in the same table such as WBC, RDW, NLR, PLR, and SII. However, for SII, a significant difference was found between the groups as a result of the Kruskal–Wallis test according to the stages ($H=9.551$; $p=0.049$). According to the Oneway 'Descriptives' table, SII means were calculated respectively as: stage 0: 677.35; stage 1: 737.91; stage 2: 1155.12; stage 3: 663.81; and stage 4: 1156.31. In the comparison of SII by gender, no statistically significant difference was found as a result of the Mann–Whitney U test ($Z=-1.840$; $p=0.066$). The relationship between the sarcoidosis stage and renal USG abnormality was evaluated using the chi-square test. As a result of the analysis, a statistically significant relationship was found (Pearson Chi-square $p=0.022$). In total, abnormalities were observed in the renal USG of 8 patients, 5 of whom were stage 2 patients.

Results: Sarcoidosis is a disease that can progress with multisystemic organ involvement, and in this study, we evaluated the relationship and, if any, the correlation between the stage of sarcoidosis—determined based on CXR—and extrapulmonary involvement and laboratory parameters. In our study, in accordance with the existing literature, the majority of our patient population consisted of female patients. The majority of the patients participating in our study had at least one additional comorbidity. The majority of the patients in our study consisted of early-stage patients, namely stage 1 and stage 2. Vitamin D deficiency was found in many of the patients in our study, regardless of gender. In our study, an increase in PAP values on ECHO was observed as the sarcoidosis stage progressed. In our study, the frequency of anemia in stage 2 patients was a significantly more frequent finding compared to other stages. The hematocrit value was observed to be significantly lower in stage 2 patients compared to other stages.

Keywords: Sarcoidosis , Scadding Staging, Posteroanterior chest radiograph, Echocardiography (ECHO), Electrocardiography (ECG), Extrapulmonary involvement

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sarkoidoz.....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3.3. Enfeksiyöz Etkenler.....	5
2.1.4. İmmünopatogenez.....	6
2.1.5. Klinik.....	7
2.1.5.1. Pulmoner Sarkoidoz.....	7
2.1.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum.....	8
2.1.5.2.1. Periferik Lenf Bez Tutulumu.....	8
2.1.5.2.2. Cilt Tutulumu.....	9
2.1.5.2.3. Göz Tutulumu.....	9
2.1.5.2.4. Nörolojik Sistem Tutulumu.....	10

2.1.5.2.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu.....	10
2.1.5.2.6. Renal Tutulum.....	11
2.1.5.2.7. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	12
2.1.5.2.8. Kas İskelet Sistem Tutulumu.....	12
2.1.5.2.9. Diğer Sistem ve Organ Tutulumları	13
2.1.6. Tanı.....	14
2.1.6.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri	14
2.1.6.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	17
2.1.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	19
2.1.6.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri	19
2.1.7. Tedavi	21
2.1.7.1. Medikal Tedaviler.....	22
2.1.7.2. Transplantasyon.....	25
2.1.8. Takip.....	25
2.1.8.1. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)	26
2.1.8.2. Karbon Monoksit Difüzyon Testi (DLCO)	26
2.1.8.3. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT).....	27
2.1.9. Prognoz.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi.....	28
3.2. Verilerin İstatiksel Analizi	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

ACCESS	:	A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AF	:	Atriyal Fibrilasyon
ANA	:	Anti Nükleer Antikor
AV	:	Atriyovenriküler
BAL	:	Bronko Alveolar Lavaj
BHL	:	Bilateral Hiler Lenfadenopati
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CFTR	:	Kistik Fibröz Transmembran İletkenlik Düzenleyici
CMV	:	Sitomegalovirüs
DLCO	:	Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
EBV	:	Ebstein Barr Virüs
EBB	:	Endobronşial biyopsi
EBUS	:	Endobronşial Ultrasonografi
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
EUS	:	Endoskopik Ultrasonografi
FEV1	:	1.Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	:	Zorlu Vital Kapasite
GIS	:	Gastrointestinal Sistem
HLA	:	İnsan Lökosit Antijen
IL	:	İnterlökin
IPF	:	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
LAP	:	Lenfadenopati
MR	:	Manyetik Rezonans
MS	:	Multiple Skleroz
NLO	:	Nötrofil Lenfosit Oranı
NMO	:	Nöromiyelitis Optica
PAB	:	Pulmoner Arter Basıncı

PAAG	:	Posterior Anterior Akciğer Grafisi
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLO	:	Platelet Lenfosit Oranı
RF	:	Romatoid Faktör
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testi
SII	:	Serum immün-inflamasyon indeksi
TBB	:	Transbronşiyal biyopsi
TGF-BETA	:	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TLR	:	Toll like reseptör
TDM	:	Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör



TABLolar

TABLO 1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	30
TABLO 2. EŞLİK EDEN HASTALIKLARIN DAĞILIMI	30
TABLO 3. HASTALARIN SARKOİDOZ EVRESİNE GÖRE DAĞILIMI	31
TABLO 4. ARİTMİ VARLIĞININ DAĞILIMI	31
TABLO 5. ARİTMİ İLE SARKOİDOZ EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	32
TABLO 6. CİNSİYET İLE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İLİŞKİSİ	32
TABLO 7. SARKOİDOZ EVRESİ İLE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İLİŞKİSİ.....	33
TABLO 8.EKO PARAMETRELERİ.....	33
TABLO 9.KALSİYUM, FOSFOR VE 24H İDRAR KALSİYUMU ÖLÇÜMLERİ	34
TABLO 10. SARKOİDOZ EVRESİ İLE ANEMİ İLİŞKİSİ	34
TABLO 11. SARKOİDOZ EVRESİNE GÖRE İNFLAMASYON İNDEKSLERİ	35
TABLO 12. SII’NİN SARKOİDOZ EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMI (DESCRIPTİVES + KRUSKAL– WALLİS).....	36
TABLO 13.SARKOİDOZ EVRELERİNE GÖRE ANOVA TESTİNDE ANLAMLI BULUNAN DEĞİŞKENLER	36
TABLO 14. SARKOİDOZ EVRELERİNE GÖRE ORTALAMA EĞİLİMLERİ (MEANS PLOT DEĞERLERİ)36	
TABLO 15. AY, MY, TY DAĞILIMLARI	37
TABLO 16. CİNSİYETE GÖRE SEÇİLMİŞ DEĞİŞKENLER (MANN–WHİTNEY U – P DEĞERLERİ)	38
TABLO 17. CİNSİYETE GÖRE EKOKARDİYOĞRAFİK ÖLÇÜMLER.....	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarkoidoz, etiyojisi henüz netlik kazanmamış, multiorgan tutulumuyla seyreden ve granülom oluşumu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Vakaların yaklaşık %90'ında gözlenen intratorasik tutulum, lenfatik kanallar boyunca simetrik bilateral hilar lenfadenopati (BHL) veya diffüz mikronodüler infiltrasyon şeklinde görülmektedir. Mevcut klinik pratikte standardize bir tanı aşaması yoktur; tanı süreci, uyumlu klinik ve radyolojik bulgular, histopatolojik olarak kanıtlanmış non-kazeifiye granülomlar ve diğer granülom oluşumuna sebep olabilecek patolojilerin dışlanmasına dayanır (1).

Sarkoidoz, çoklu organ tutulumu ile gidebilen sistemik bir patolojidir. Sarkoidozda pulmoner ve intratorasik lenfatik tutulum baskın olup, bunu cilt, göz, hepatik ve splenik tutulumlar izlemektedir. Hastaların %10'undan daha az bir kısmında kardiyak, nörolojik ve renal tutulumların yanı sıra parotis, larenks ve sinüs tutulumu gibi daha nadir ekstrapulmoner tutulumlar bildirilmektedir (1,2).

Sarkoidozun radyolojik değerlendirmesinde 1961 yılından bu yana kabul gören Scadding evrelemesi, posterior anterior akciğer grafisi (PAAG) bulgularını temel alır. Bu sınıflandırmaya göre; evre 0 (normal bulgular), evre 1 (BHL), evre 2 (BHL ve parankimal infiltrasyon), evre 3 (yalnızca parankimal infiltrasyon) ve evre 4 (parankimal fibrozis) olarak tanımlanmıştır (3).

Bu çalışmayı yapmadaki amacımız scadding evrelemesi esas alınarak yapılan sarkoidoz evresi ile ekstrapulmoner tutulum, hemogram ve biyokimyada çalışılan bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkoidoz

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Besnier ve çalışma arkadaşları tarafından 1889'da ilk kez tanımlanan sarkoidoz, etiyojisi belirsiz multisistemik bir hastalıktır. Temel patolojik özelliği, çeşitli organlarda gelişen nekrotizan olmayan granülomlardır. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da granülom oluşumunun; genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir süreç olduğu kabul edilmektedir (1). Sarkoidozun tarihsel gelişimi incelendiğinde, 1909 yılında Danimarkalı oftalmolog Christian Frederick Heerfordt tarafından tanımlanan ve "Heerfordt Sendromu" olarak bilinen klinik tablo dikkat çekmektedir; bu tablo üveit, parotis bezi büyümesi, fasiyal paralizi ve ateş semptomlarının birlikteliği ile seyretmektedir. Hastalığın multisistemik doğasına dair ilk kapsamlı bildirim ise 1914 yılında İsveçli dermatolog Jørgen Nielsen Schaumann tarafından yapılmıştır ve sarkoidozun sistemik bir patoloji olduğu gerçeği tıp literatürüne kazandırılmıştır (4,5). Sarkoidoz tıp literatüründeki gelişim süreci, 1940'lı yıllarda İsveçli göğüs hastalıkları uzmanı Sven Löfgren'in gözlemleriyle hız kazanmıştır; Löfgren, özellikle Kafkas popülasyonunda izlenen bilateral hiler lenfadenopati (BHL), eritema nodosum, ateş ve poliartrit birlikteliğini kendi adıyla anılan "Löfgren Sendromu" olarak tanımlamıştır. 1950 yılında John Scadding, hastalığın radyolojik seyrini standardize etmek amacıyla, günümüzde halen klinik geçerliliğini koruyan "Scadding Evreleme Sistemi" geliştirmiştir (4).

Sarkoidoz her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, insidansın en yüksek olduğu aralık 40-50 yaş dönemidir. Hastalığın 65 yaş ve üzerindeki bireylerde teşhis edilmesi nadir karşılaşılan bir durumdur (6).

Hastalığın karakteristik özelliği, ağırlıklı olarak BHL, pulmoner infiltrasyon ile göz ve cilt tutulumlarının olmasıdır. Multisistemik bir hastalık olan sarkoidoz; başta karaciğer, dalak, lenf nodları ve tükürük bezleri olmak üzere kalp, sinir sistemi ve kas-iskelet sistemini de etkileyebilmektedir. Tanı sürecinde, klinik ve radyolojik verilerin yanı sıra histopatolojik olarak non-kazeifiye epitelioid hücreli granülomların varlığı gerekir; ancak bu aşamada etiyojisi belirsiz diğer granümatöz süreçlerin ve lokal sarkoid reaksiyonların dışlanması gerekmektedir (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Sarkoidoz, etnik köken veya coğrafi konum fark etmeksizin her yaş grubunu ve her iki cinsiyeti de etkileyebilen heterojen bir multisistem hastalığıdır (4). Sarkoidoz insidansının arttığı dönem genellikle yaşamın dördüncü ve beşinci dekatındadır. Bölgesel değişkenlikler gösterse de kadın cinsiyet prevalansının erkeklere oranla hafif bir artış sergilediği bildirilmektedir (7). Sarkoidozun klinik seyirindeki heterojenlik; asemptomatik vakaların varlığı, spontan remisyonlar ve nüksler olabilmesi, epidemiyolojik verilerin netleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Tanısal bir altın standart algoritmanın eksikliği de eklendiğinde, küresel insidansın 0,1-81/100.000, prevalansın ise 0,1-640/100.000 gibi geniş bir aralıkta tahmin edilmesine sebep olmaktadır. Türkiye özelinde ise 2009 verileri, yıllık insidansın 100.000'de 4 vaka olduğunu göstermektedir (8). Sarkoidozun etnik gruplar arasındaki dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir; en yüksek insidans oranları Afrikalı Amerikalılarda (100.000'de 17-35) gözlenirken, bunu beyaz popülasyon (100.000'de 5-12) izlemektedir. En düşük oranlar ise 100.000'de 1-3 vaka ile Asyalı ve İspanyol kökenli gruplarda kaydedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1946-2013 yıllarını kapsayan geniş kapsamlı bir çalışma, genel yıllık insidansı 100.000'de 10 olarak belirlemiş; bu oranın kadınlarda 10.5, erkeklerde 9.4 olup kadınlarda daha sık rastlanmıştır (9). 2009 yılında yayımlanan epidemiyolojik veriler, Türkiye'de iki yıllık süreçte 293 yeni tanı konmuş sarkoidoz vakasının 198'i kadın, geri kalan 95 kişisi ise erkek cinsiyette bulunmuştur. Poliklinik verileri baz alınarak standardize edilen insidans oranı 100.000'de 4'tür. Kadın cinsiyetin erkeklere oranı 2.08 olarak hesaplanmış olup, demografik analizler kadınların erkek hastalardan ortalama 10 yaş daha yaşlı olduğunu ortaya koymuştur (8).

2.1.3. Etyoloji

Literatürde ilk kez 130 yıl önce karakterize edilen sarkoidoz, tıp bilimindeki tüm ilerlemelere rağmen etiyolojisi tam olarak bulunamamış multisistemik bir bozukluk olarak kalmıştır. Hastalığın başlangıç mekanizmaları hakkındaki belirsizlik devam etmektedir (10). Günümüzde kabul gören patofizyolojik modele göre sarkoidoz; genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, henüz tam olarak bilinmeyen bir antijenin dendritik hücreler ve alveolar makrofajlar tarafından işlenip T-lenfositlerine sunulmasıyla tetiklenen bir immün yanıtın sonucudur. Bu sürecin sonunda karakteristik granülom yapısı oluşmaktadır. Ayrıca genetik faktörlerin, sadece hastalığa yakalanma riskini değil; aynı zamanda klinik fenotipi, tutulum gösteren organları ve hastalığın başlangıç paternini de belirlediği tahmin edilmektedir (11,12).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Sarkoidoz etiyolojisine yönelik en kapsamlı araştırmalardan biri olan A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS), 700'den fazla hasta üzerinde yapılan analizlerle ailesel yatkınlığın önemini ortaya koymuştur. Çalışma bulguları, aile öyküsü bulunan bireylerde hastalık riskinin kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, İnsan Lökosit Antijen (HLA) lokusları incelendiğinde, HLA-DRB1*1101 alelinin sarkoidoz hastalarında belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır (12). Literatür verileri, sarkoidoz etiyolojisinde yer alan çeşitli HLA allellerinin yalnızca hastalık duyarlılığı ile değil, aynı zamanda spesifik klinik fenotiplerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, HLA-A (01, 26, 30), B (08, 13, 27) ve DRB (03, 11, 13, 14, 301) serilerine ait allellerin genetik yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir. Klinik seyir açısından HLA B 35 ve DRB1 11 erken başlangıç ile; DRB103 akut tablolarla; DRB1 14 ve DRB1 15 ise hastalığın kronikleşme eğilimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir bağ kurmuştur (13). Genetik çalışmaların hızlanmasıyla, sarkoidoz etiyolojisinde multifaktöriyel bir genetik yapı öne çıkmıştır. Mevcut literatürde angiotensin-converting enzyme (ACE), interlökin (IL-1 β), IL-18 ve transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β) gibi inflamatuvar yollarda kritik rol oynayan genlerin yanı sıra; D vitamini reseptörü, kistik fibröz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) ve toll benzeri reseptör (TLR4) gibi immün regülatör bileşenlerin genetik yatkınlık zeminindeki payı tartışılmaktadır. Bu aday genlerin fonksiyonel etkilerine dair araştırmalar halen devam etmektedir (14).

Sarkoidozun etiyolojisinde genetik bir bileşenin varlığı; ailevi kümelenme gösteren vakalar, etnik gruplar arasındaki belirgin insidans değişimleri ve genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen kapsamlı verilerle desteklenmektedir. Bu çok boyutlu kanıtlar, hastalığın gelişiminde kalıtsal bir duyarlılığın önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (15). Amerika Birleşik Devletleri merkezli ACCESS araştırmasından elde edilen bulgular, sarkoidozun ailesel kümelenme eğilimini sayısal verilerle ortaya koymuştur. Kardeş ve ebeveynleri kapsayan analizler sonucunda, birinci derece akrabalarda hastalık risk oranının 4,7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu veriler, aile öyküsü bulunan bireylerin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bir risk altında olduğunu doğrulamaktadır(16).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Sarkoidoz patogenezinde akciğer ve deri tutulumunun prevalansı, bu organların dış ortamla sürekli etkileşim halinde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çevresel ortamın, granülom oluşumunu ve immünolojik yanıtları tetikleyen çeşitli non-enfeksiyöz ajanlar barındırması, hastalığın çevresel faktörlerle tetiklendiği hipotezini güçlendirmektedir. Özellikle berilyum maruziyetinin, akut pnömonit ve kronik granülomatöz akciğer hastalığına yol açarak sarkoidoz ile benzer klinik tablolar oluşturduğu bulunmuştur (17).

ACCESS çalışmasının verilerine göre; küf, pestisit ve toprak gibi tarımsal kaynaklı maruziyetlerin sarkoidoz riskinde sınırlı bir artışa yol açtığı saptanmıştır. Söz konusu çalışmada dikkat çeken bir diğer bulgu ise, sigara kullanımı ile hastalık arasında negatif bir korelasyonun varlığıdır; bu durum tütün kullanımının sarkoidoz gelişimine karşı koruyucu bir faktör olabileceğine işaret etmektedir (10).

Berilyumun yanı sıra krom, nikel ve zirkonyum gibi metallere maruz kalmanın granülomatöz akciğer hastalığı ile sonuçlanması, bu elementlerin sarkoidozun patogenezinde rol oynayabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Dolayısıyla, granülomatöz yanıtın tetiklenmesinde metalik partiküllerin etkisi göz ardı edilmemelidir (18,19).

Dünya Ticaret Merkezi felaketi sonrası kurtarma operasyonlarında görev alan personelde, nekrotizan olmayan epiteloid granülomlar ile karakterize "sarkoidoz benzeri akciğer hastalığı" gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, yoğun partikül maruziyetinin granülomatöz inflamasyonu tetiklediğini kanıtlar niteliktedir (20).

Türkiye’de sarkoidoz etiyojisi üzerine yürütülen çalışmalarda, hastalıkla doğrudan ilişkilendirilebilecek baskın bir mesleki maruziyet grubu tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, hasta popülasyonunun büyük bir kısmının sigara kullanmayan bireylerden oluşması, literatürde yer alan verilerle benzerlik göstermektedir (8).

2.1.3.3. Enfeksiyöz Etkenler

Sarkoidoz etiyojisindeki başlıca enfeksiyöz ajanlar arasında; Herpes Virüs, Epstein-Barr Virüs (EBV), Retrovirüs, Cocksackie B ve Sitomegalovirus (CMV) gibi viral etkenlerin yanı sıra *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *mycobacterium tuberculosis*, *mycoplasma* türleri ve tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) yer almaktadır (21).

Etiyolojik açıdan sarkoidoz-mikrobiyal enfeksiyon ilişkisi dikkat çekici bir araştırma alanı olsa da hastalığın patogenezindeki net mekanizmalar hala bilinmemektedir. Uzlaş

eksikliğine rağmen, son on yılda mikobakteriyel ve propionibakteriyel organizmaların sarkoidoz patogeneziyle ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde baskınlaşmıştır (22).

Japonya merkezli araştırmalar, P.acnes'in sarkoidoz etiyolojisindeki önemli rolünü vurgulamaktadır. İlgili çalışmalarda sarkoidoz lezyonlarında ve granülomların peribronşiyal alanlarında yüksek konsantrasyonda p.acnes DNA ve genom birikimi tespit edilmiştir. Ayrıca, anti-propionibacterium acnes monoklonal antikoları ile yürütülen immüno-histokimyasal analizler, bu bakterinin granülom yapılarında spesifik olarak saptanabildiğini göstermiştir. Kardiyak sarkoidoz olgularında da miyokardiyal biyopsiler, p.acnes varlığının tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün oldukça yüksek olduğunu kanıtlamıştır (23,24).

2.1.4. İmmünopatogenez

Sarkoidozun temel histopatolojik göstergesi, nekroz içermeyen granülom yapılarıdır. Bu yapılar; mononükleer fagositler, epiteloid hücreler ve multinükleer dev hücrelerin oluşturduğu merkezi bir odak ile bu odağı çevreleyen yoğun CD4 T lenfositleri ve daha az sayıdaki CD8 T ile B lenfositlerinden meydana gelen sınırları belirgin bir yapıdır. Granülomogenez süreci; monositlerin dokuya göçü, bunların antijen sunan hücrelere farklılaşması ve nihayetinde T hücre aktivasyonu ile sitokin salınımıyla sonuçlanan ardışık reaksiyonlardan oluşur (25). Sarkoidozda granülom oluşumu, henüz spesifik olarak tanımlanamayan bir antijenik uyarılmaya karşı gelişen immünolojik sürecin sonucudur. Bu süreçte, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, işledikleri antijenleri HLA Sınıf II molekülleri ile CD4 T lenfositlerine sunar. Antijenin T-hücre reseptörü tarafından tanınmasıyla tetiklenen bu süreç, granülatöz inflamasyonun başlangıç noktasıdır (26).

Sarkoidozda granülomların en yaygın tutulum gösterdiği bölgeler lenfatik sistem özellikle hiler ve mediastinal bölgeler, akciğer parankimi ve çeşitli visseral organlardır. Histolojik kesitlerde asteroid ve schaumann cisimciklerinin varlığı bildirilmiştir; ancak bu yapılar diğer granülatöz hastalıklarla da olabileceğinden, sarkoidoz tanısı için belirleyici kriter değildir (4).

Sarkoidoz patogenezinde Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve ilgili reseptörlerin artmış ekspresyonu, bu sitokinin hastalık gelişimindeki kritik rolünü göstermektedir. Bu patofizyolojik ilişki, terapötik süreçlerde infliksimab gibi anti-TNF ajanlarının sağladığı klinik başarı ile desteklenmektedir. Öte yandan, hastalığın immünolojik arka planı yalnızca T lenfositleri ile

sınırlı olmayıp; B lenfosit hiperreaktivitesi, artmış immünglobulin üretimi ve aktif fazda gözlenen hipergamaglobulinemi ile de yakından ilişkilidir (27).

2.1.5. Klinik

Sarkoidoz, multisistemik tutulum gösterebilen bir hastalıktır. Geçmiş veriler, vakaların yaklaşık yarısının asemptomatik seyrederek tesadüfi akciğer grafileriyle teşhis edildiğini gösterse de güncel literatürde bu oran %8,4'e kadar gerilemiştir. Klinik tablo, genel semptomlar ile spesifik organ tutulumlarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ayırıcı tanı sürecinde; tüberküloz, toksoplazmozis ve leishmaniyazis gibi enfeksiyöz etkenlerin yanı sıra hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif süreçlerin dışlanması gerekir (28)(29).

Sarkoidoz oldukça geniş bir klinik prezentasyona sahiptir; hastalık tamamen asemptomatik seyredebildiği gibi, farklı nedenlerle yapılan tetkikler sırasında rastlantısal olarak da teşhis edilebilir. Multisistemik doğası gereği, organa özgü semptomların yanı sıra halsizlik, bitkinlik, ateş ve kilo kaybı gibi non-spesifik sistemik bulgularla da seyredebilir. Özellikle yorgunluk ve güçsüzlük, hastaların yaşam kalitesini ve günlük fonksiyonlarını ciddi ölçüde kısıtlamaktadır. Subfebril düzeyde seyreden ateş genellikle 40 derece sınırını aşmazken; 10-12 haftalık süreçte gözlenen 2-6 kilogramlık kilo kaybı, sıklıkla hepatik tutulumun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (30,31).

Sarkoidozun başlangıç evreleri; akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 şekilde olmaktadır. Akut formun prototipi olan Löfgren sendromu, BHL ile eritema nodozumun aynı anda bulunmasıyla tanınır. Subakut seyirde ise halsizlik, ateş, kilo kaybı, artralji ve periferik lenfadenopati gibi spesifik olmayan sistemik bulgular ağırlıktadır. Hastalığın kronik formu ise sinsi bir başlangıç sergileyerek kalıcı pulmoner tutulumla karakterize edilir ve klinik seyri hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir (32).

2.1.5.1. Pulmoner Sarkoidoz

Sarkoidoz olgularının yaklaşık %90'ında akciğer tutulumu primer klinik tabloyu oluşturur; bu tutulum parankimal, plevral, vasküler veya havayolu yerleşimli olabilir. Pulmoner tutulumla eşlik eden temel semptomlar nefes darlığı, kuru öksürük ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı alveoler ve havayolu tutulumuyla ilişkilendirilirken; kuru öksürük yaygın havayolu inflamasyonunun bir sonucudur. Genellikle retrosternal bölgede hissedilen göğüs ağrısı ise lenfadenopati basısı, aktif inflamasyon veya skar oluşumuna bağlı olarak görülebilmektedir.

Hemoptizi nadir bir bulgu olup genellikle fibrozis zemininde gelişen miçetoma kaynaklıdır; balgam ise ancak süperpoze enfeksiyonlar varlığında gözlemlenir (33,34).

Pulmoner tutulum izlenen sarkoidoz vakalarında fizik muayene bulguları tamamen normal seyredebilmektedir. Oskültasyon sırasında ral veya ronküs gibi ek seslere nadiren rastlanırken; diğer interstisyel akciğer hastalıklarının karakteristik özellikleri olan çomak parmak ve velcro rallerin bu klinik tabloda görülme sıklığı oldukça düşüktür (2).

Sarkoidoz seyrinde pulmoner hipertansiyon, değişken insidanslarda ortaya çıkabilen ve sıklıkla ileri evre hastalıkla ilişkilendirilen önemli bir komplikasyondur; ancak literatürde erken evre olgularda da bildirilmiştir. Sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon gelişimi; granülatöz vasküler infiltrasyon, lenfadenopatilerin damar yapılarına yönelik ekstrinsik basısı, parankimal fibrozis, hipoksik vazokonstriksiyon ve olası kardiyak tutulum gibi multifaktöryel mekanizmalara dayanmaktadır. Bu karmaşık yapısı nedeniyle sarkoidoz, pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasında grup 5 içerisinde tanımlanmaktadır (35).

Sarkoidozun radyolojik değerlendirmesinde 1961 yılından beri standart olarak kabul edilen scadding evrelemesi, PAAG bulgularını esas alır. Bu sistemde evre 0 normal grafileri temsil eder (%5), evre 1 izole BHL ile karakterizedir (%40-60). Evre2'de BHL'ye parankimal infiltrasyon eşlik ederken (%25-30), evre 3 sadece parankimal infiltrasyon varlığıyla (%10-15) tanımlanır. Son aşama olan evre 4 ise kalıcı parankimal fibrozis bulgularını (%5-10) içermektedir (3).

2.1.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum

2.1.5.2.1. Periferik Lenf Bez Tutulumu

Sarkoidoz olgularının yaklaşık %90'ında intratorasik lenf nodu tutulur; bu tablonun en yaygın bileşeni BHL'dir. Hastaların yaklaşık üçte birinde ise palpe edilebilir periferik lenfadenopati (LAP) gözlemlenmektedir. Lenf nodu tutulumu en sık servikal, aksiller, epitroklear ve inguinal bölgelerde gözlenir. Bu lenf nodları tipik olarak 2 cm'den küçük, mobil ve ağrısız özelliktedir. Ayrıca ülserasyon göstermemeleri ve drenaj sinüsü oluşturmamaları klinik açıdan ayırt edici özelliklerdir (4).

Löfgren sendromu, Heerfordt sendromu veya lupus pernio gibi sarkoidoz için patognomonik klinik tablolarla başvuran hastalarda, eşlik eden LAP varlığında histopatolojik doğrulamaya ihtiyaç duyulmayabilir. Bu tipik fenotipler, tanı için yüksek klinik özgüllük

sunduğundan, invaziv biyopsi işlemleri yerine hastanın yakından takip edilmesi kabul gören bir yaklaşımdır (30).

2.1.5.2.2. Cilt Tutulumu

Sarkoidozun birincil tutulum bölgesi akciğer olmakla birlikte, olguların en az dörtte birinde deri tutulumu gözlemlenmektedir. Kutanöz sarkoidoz, heterojen klinik prezentasyonu nedeniyle sıklıkla tanısal zorluklara yol açmaktadır. Klinik tabloda eritema nodozum, makülopapüller erüpsiyonlar, pigmentasyon değişiklikleri, keloid benzeri oluşumlar ve subkutan nodüller izlenebilir; bu çeşitlilik, hastalığın pek çok dermatolojik patolojiyle karıştırılmasına neden olmaktadır (36).

Sarkoidozun deri tutulumları, histopatolojik bulgularına dayanarak spesifik ve spesifik olmayan olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Spesifik deri lezyonlarının ayırıcı özelliği, biyopsi örneklerinde nekroz içermeyen tipik granümatöz yapıların saptanmasıdır. Bu kategori içerisinde papüller, plaklar, subkutan nodüller ve lupus pernio yer almaktadır (37).

Sarkoidozun cilt tutulumunda, non-spesifik bir pannikülit formu olan eritema nodozum dışındaki lezyonlar genellikle granümatöz inflamasyon karakterindedir; bu durum tanının biyopsi yoluyla kesinleştirilmesine olanak tanır. Akut fazda ve daha çok kadınlarda izlenen eritema nodozum, olumlu bir prognoza işaret ederken; özellikle Afrikalı Amerikalı ve Porto Rikolu popülasyonlarda daha sık saptanan lupus pernio gibi lezyonlar, kronik seyir ve daha olumsuz klinikle ilişkilendirilmektedir (38).

Sarkoidozun en yaygın non-spesifik deri bulgusu olan eritema nodosum, tipik olarak hastalığın akut fazında görülür. Klinik olarak alt ekstremitte ekstansör yüzlerinde yerleşen, eritematöz, palpasyonla hassas ve ağrılı nodüler lezyonlarla karakterizedir. Genellikle 6-8 haftalık bir süreçte spontan remisyon gösteren bu tablo, iyi prognozun göstergesi kabul edilir ve sıklıkla Löfgren Sendromu'nun temel bileşenlerinden biri olarak tanımlanır (36).

2.1.5.2.3. Göz Tutulumu

Sarkoidozda göz tutulumu, serilere göre %10 ile %50 arasında görülmektedir. Bu tutulumda belirgin bir demografik seçicilik göze çarpar; Afro-Amerikalı popülasyonda ve kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Oftalmik sarkoidoz, sistemik bulguların yokluğunda izole bir klinik tablo olarak veya hastalığın birincil tutulumu şeklinde ortaya çıkabilir. Gözün tüm anatomik katmanları etkilenebilmekle birlikte, hastaların %20-30'unda izlenen üveit en

yaygın klinik tablodur (39). Sarkoidozun oküler spektrumunda üveit birincil sırada yer alsa da lakrimal bez büyümesi ve konjonktivit de sık rastlanan göz tutulumlarıdır. Görme kaybı riski nedeniyle klinik önemi yüksek olan optik nörit, agresif sistemik tedavi gerektiren bir tutulum şeklidir. Sarkoid üveitinin en karakteristik özelliği yüksek oranda bilateral seyretmesi ve her iki gözde simetrik klinik bulgular göstermesidir (40). Sarkoidozla ilişkili göz içi inflamasyon anatomik olarak incelendiğinde, en yüksek insidansa sahip klinik form anterior üveittir. Bu tabloyu görülme sıklığına göre sırasıyla posterior üveit, intermedier üveit ve tüm katmanların tutulduğu panüveit takip etmektedir (41).

2.1.5.2.4. Nörolojik Sistem Tutulumu

Nörolojik tutulum oranı klinik serilerde %5–10 arasında görünse de otopsi odaklı araştırmalar bu oranı %25'e kadar yükseltmektedir. Bu bulgular, nörosarkoidozun klinik olarak her zaman semptom vermediğini, ancak sistemik hastalığın önemli bir parçası olarak merkezi ve periferik sinir sistemini etkilediğini göstermektedir (42). Nörosarkoidoz, santral ve periferik sinir sisteminde geniş bir tutulum sergilemekte olup, birden fazla bölgenin eş zamanlı etkilendiği de görülmektedir. Literatür verilerine göre en yüksek tutulum oranı kranial sinirlerde gözlemlenirken, bunu sırasıyla beyin parankimi, meninksler ve omurilik tutulumu takip etmektedir (43–45). Nörosarkoidozda intraparenkimal lezyonlar, oldukça geniş bir ayırıcı tanı içerisinde değerlendirilmelidir. Tüberküloz gibi enfeksiyöz süreçler, lenfoma gibi maligniteler ve multipl skleroz (MS) veya nöromiyelitis optika (NMO) gibi inflamatuvar demyelinizan hastalıklar ayırıcı tanılar arasında yer almaktadır. Kesin tanı için histopatolojik doğrulama altın standart olsa da biyopsi işlemlerinin teknik zorluğu ve yüksek yanlış negatiflik oranları tanısal süreci zorlaştırmaktadır (46). Literatürde periferik nöropati, sarkoidozun az rastlanan bir ekstratorasik tutulumu olarak tanımlanır. Tanısal kesinliğin sağlanması ve tedavi protokolünün oluşturulması için klinik şüpheyi takiben sinir biyopsisi sıklıkla uygulanır (1).

2.1.5.2.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Sarkoidozun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi, etnik ve coğrafi değişkenlere bağlı olarak heterojen bir dağılım göstermektedir. Klinik veriler prevalansın yaklaşık %5 seviyesinde olduğu öngörülse de postmortem otopsi incelemeleri bu oranın %20 ile %60 gibi geniş bir aralıkta seyrettiğini ortaya koymaktadır (47).

Kardiyak sarkoidozda patolojik tutulum öncelikle sol ventrikül duvarı, interventriküler septum ve ileti sisteminde yoğunlaşsa da miyokardın tüm bölgeleri tutulabilmektedir. Klinik

tablo çoğunlukla sessiz seyretmekle birlikte; göğüs ağrısı, dispne ve aritmi kaynaklı senkop gibi semptomlarla da görülebilir. En yaygın gözlenen bozukluk olan atriyoventriküler blok (AV), olguların yaklaşık %45'inde görülmektedir (48,49).

EKG de saptanan nonspesifik değişiklikler veya ileti defektleri, sarkoidoz olgularında ileri tetkik sürecini başlatmaktadır. Tarama stratejisi olarak uygulanan transtorasik ekokardiyografi (TTE) kapak hastalıkları ve eşlik eden diğer kardiyovasküler patolojilerin dışlanmasına yardımcı olur. Bununla birlikte, normal TTE sonuçlarının kardiyak sarkoidoz teşhisini tam olarak dışlamada yetersiz kaldığı sıklıkla ifade edilmektedir (1). Kardiyak sarkoidoz şüphesi olan olgularda, tanıyı desteklemek amacıyla ileri kardiyak görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Literatürde, gadolinyum kontrastlı kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile 18F-FDG pozitron emisyon tomografisinin (PET-BT), patolojik süreçlerin radyolojik olarak kanıtlanmasında ve ayırıcı tanı aşamasında üstün tanısal değer taşıdığı bildirilmektedir (50). Tanısal süreçte kilit bir işleve sahip olan kardiyak MR'nin %90'ın üzerindeki yüksek sensitivite ve spesifite değerleri sayesinde kardiyak tutulumun saptanmasında güvenilir bir temel sunmaktadır (1). Kardiyak MR ile saptanan subepikardiyal ve mezokardiyal dağılımlı multifokal geç gadolinyum tutulumu, miyokardiyal fibrozisin karakteristik bir görünümüdür. Bu fibrotik odaklar tipik olarak bazal septum ve lateral duvar lokalizasyonunda yoğunlaşsa da sağ ventrikülü de kapsayacak şekilde daha diffüz bir dağılım gösterebilir (50). Literatürdeki meta-analiz çalışmaları, kardiyak sarkoidozun belirlenmesinde 18F-FDG PET/BT'nin %89 duyarlılık ve %78 özgüllük oranları ile yüksek bir tanısal başarı oranı göstermektedir. Buna karşın, güncel klinik protokoller, ekstrakardiyak tutulumu olan ve kardiyak etkilenme şüphesi taşıyan hastalarda doğrulayıcı test olarak kardiyak MR'nin; TTE ve 18F-FDG PET/BT'ye nazaran öncelikli olarak tercih edilmesini tavsiye etmektedir (1).

2.1.5.2.6. Renal Tutulum

Sarkoidoz olgularında izole renal tutulum prevalansı %3-5 gibi düşük bir oranda görülmektedir. Renal patolojilerin etiyopatogenezi iki ana mekanizma üzerinden açıklanmaktadır. Birincisi granüloamatöz infiltrasyonun doğrudan böbrek parankimini etkilemesi sonucu gelişen nefrit tablosudur. İkincisi ise kalsiyum homeostazının bozulmasıyla karakterize olan hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye sekonder gelişen nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve ilerleyici kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanan dolaylı renal hasardır. Sarkoidozun kalsiyum dengesi üzerindeki etkisi, granülomlardan aşırı miktarda salınan 1,25-

dihidroksikolekalsiferol üzerinden gerçekleşmektedir. Söz konusu artış, gastrointestinal sistemden (GIS) kalsiyumun geri emilimini ve kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunu hızlandırarak sistemik bir kalsiyum fazlalığına sebep olur. Artan serum kalsiyum seviyeleri parathormon üretimini süprese etmekte, bu durum ise renal düzeyde kalsiyumun idrarla atılım hızını artırarak hiperkalsiüri gelişimine sebep olmaktadır (37,51,52). Sarkoidozda kalsiyum metabolizması bozuklukları geniş bir spektrumda görülse de olguların büyük çoğunluğunda hiperkalsemi hafif seyretmekte; şiddetli hiperkalsemi tablosu ise nadir bir klinik durum olarak karşımıza çıkmaktadır (53,54). Hiperkalsiüri hiperkalsemiye göre üç kat daha sık rastlanır (4).

2.1.5.2.7. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sarkoidozun GİS'teki etkileri oldukça nadir olup, yapılan otopsilerden elde edilen veriler bu oranın %0 ile %3,4 gibi az miktarda olduğunu göstermektedir. Ancak bu nadirliğin aksine, karaciğer tutulumu hastalık seyrinde çok daha yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır ve bazı vaka serilerinde hastaların %80'ine kadar ulaşan bir prevalansla bildirilmektedir (55,56). Sarkoidozun hepatik tutulumunda, hastaların yaklaşık üçte birinde saptanan karaciğer fonksiyon testi bozuklukları en yaygın klinik bulgudur. Çoğunlukla asemptomatik seyreden bu yükselmeler, hastalığın sessiz progresyonu açısından önemlidir (57). Karaciğer tutulumuna işaret eden klinik bulgular arasında hepatomegali ve yorgunluk en sık saptananlardır; ancak tabloya sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı ve sarılık gibi biliyer sistemi de içeren semptomlar eklenebilir. Sistemik tutulumun şiddetine bağlı olarak ateş ve istemsiz kilo kaybı da bu klinik tabloyu tamamlayan diğer önemli unsurlardır (58).

Sarkoidozda dalak tutulumu, genellikle klinik olarak sessiz seyretmesi ve spesifik laboratuvar anomalilerine yol açmaması nedeniyle çoğunlukla radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanmaktadır. Literatürde hepatik etkilenme ile benzer insidans oranlarına sahip olduğu bildirilmesine rağmen vakaların sadece %6'lık bir kesiminde belirgin splenomegali ve konstitüsyonel semptomlar ile klinik olarak görünür hale gelmektedir (59).

2.1.5.2.8. Kas İskelet Sistem Tutulumu

Sarkoidoz kas-iskelet sistemini de kapsayan multisistemik bir tutulum gösterebilmektedir. Klinik veriler, bu hasta grubunda artralji prevalansının %70 civarında olduğunu, inflamatuvar bir süreç olan artrit ise olguların %25'inde olabileceğini göstermektedir (60). Sarkoidozda eklem tutulumu öncelikle diz, dirsek, el ve ayak bilekleri ile distal ekstremitelerin küçük eklemlerini kapsamaktadır. Genellikle akut ve geçici bir seyir

gösteren bu semptomlar, özellikle ayak bileği bölgesinde gezici bir karakter sergiler. Bu akut tablo tipik olarak iyi prognoz göstergelerinden biri kabul edilirken, kronikleşme eğiliminin düşük olması nedeniyle deformiteyle sonuçlanan artrit olgularına nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca bu klinik tablo, Löfgren Sendromu'nun tipik bileşenleri arasında yer alır (61).

Sarkoidozun kas tutulumu genellikle sessiz seyrederek ve semptomatik hale geldiğinde sıklıkla kadınlarda proksimal kas gruplarını etkileyen güçsüzlük şeklinde görülür. Bazı vakalarda miyopati, sistemik tutulumun tek göstergesidir. Ancak kronik miyopatisi olan hastalarda, patolojinin hastalığa mı yoksa uzun süreli steroid kullanımına mı bağlı olduğunun ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanı, kas biyopsisi yoluyla elde edilen non-kazeifiye granülomların gösterilmesiyle kesinleştirilmektedir (62).

Vertebral sarkoidoz, alt torasik ve üst lomber bölgeyi hedef alan heterojen bir lezyon grubu (kistik, sklerotik, osteolitik) olarak tanımlanır. Metastatik hastalıkları taklit edebilen bu tutulumların doğru teşhisi için ileri görüntüleme yöntemleri kullanılır. MRG ve nükleer görüntüleme çalışmaları, kemik tutulumunun saptanmasında direkt radyografiye göre anlamlı düzeyde daha yüksek sensitiviteye sahiptir (63,64).

Demaria ve çalışma grubu tarafından yürütülen araştırmalar, FDG-PET/BT kullanımıyla sarkoidoz olgularının %14'ünde kemik tutulumu olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu çalışmada, iskelet tutulumunun genellikle multifokal bir özellik gösterdiği ve ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti etkilediği gösterilmiştir (65).

2.1.5.2.9. Diğer Sistem ve Organ Tutulumları

Hematolojik parametrelerdeki değişimler sarkoidozun seyri değişik oranlarda gözlenir. Hastalarda hematopoetik sistemin etkilenmesi sonucunda eritrosit ve lökosit serilerinde düşüş ile dalak boyutlarında artış görülebilmektedir(66). Endokrin organların sarkoidozdan etkilenmesi düşük oranda rastlanılan bir durumdur ve klinik tablo tutulan organa göre şekillenir. Hipofiz veya hipotalamus tutulumu vazopressin eksikliğine bağlı diabetes insipitusa yol açabilir; benzer şekilde tiroid bezindeki tutulum fonksiyonel kayıplara, adrenal bezdeki tutulum ise glandüler baskılanmaya neden olabilmektedir. Kulak burun boğaz bölgesi sarkoidozu, %10-15'lik bir prevalans ile nispeten düşük ama semptomatik açıdan belirgin bir tutulum alanı olarak kabul edilir. En yaygın klinik bulgu olan ses kısıklığına ek olarak, özellikle inspiratuar dispne ve özofageal geçiş şikayetleri, bu hasta grubunda multisistemik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır (1).

2.1.6. Tanı

Sarkoidoz tanısında tek başına yeterli olan bir klinik bulgu veya test mevcut değildir. Tanı süreci; uyumlu bir klinik tablonun radyolojik verilerle desteklenmesi, benzer semptomlara yol açabilecek ayırıcı tanıların ekarte edilmesi ve histopatolojik incelemede non-kazeifiye granülomların gösterilmesine dayanır. Klinik ve radyolojik bulguların örtüştüğü ancak ayırıcı tanının netleştirilemediği durumlarda, uygun bir doku örneği üzerinden histopatolojik doğrulamanın yapılması önerilmektedir (30).

Sarkoidoz tanısında granülom varlığı tek başına yeterli olmayıp, benzer patolojik tabloya yol açabilecek geniş bir hastalık grubunun dışlanması gerekir. Başta tüberküloz ve fungal enfeksiyonlar olmak üzere, berilyum gibi metal maruziyetleri, yabancı cisim aspirasyonları, iyatrojenik ilaç reaksiyonları ile lenfoma ve karsinom gibi maligniteler granüloamatöz inflamasyonun olası nedenleri arasında değerlendirilmelidir (67).

Sarkoidoz tanısında bazı klinik ve radyolojik görünüm, histopatolojik doğrulamaya gerek duyulmaksızın tanısal yeterlilik sunabilmektedir. Löfgren ve Heerfordt sendromları ile asemptomatik BHL bu kapsamda değerlendirilir. Ayrıca sintigrafik incelemelerde izlenen "panda belirtisi" (lakrimal ve parotis tutulumu) ile "lambda belirtisi" (sağ paratrakeal ve BHL) tanısal özgünlüğü yüksek bulgulardır. Bununla birlikte, histopatolojik olarak non-kazeifiye granülomların varlığı her zaman mutlak tanı için yeterli olmayıp, kesin teşhis bazen ancak yıllar süren klinik takip ve alternatif etiyolojilerin dışlanmasıyla mümkün olabilmektedir (68,69).

Özetle, sarkoidozda kesin tanıya ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir; bu belirsizlik ise tanıda gecikmelere, olguların atlanmasına veya tam aksine aşırı tanı riskine sebep olmaktadır. Bu süreçte hekimin klinik öngörüsü ve tecrübesi kritik bir rol oynasa da tanısal doğruluğu artırmak adına "sarkoidoz güvenlik seviyesi sınıflandırması" kullanımı rehber niteliğindedir (70).

2.1.6.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri

Sarkoidoz olgularının büyük bir çoğunluğunda tanısal ipuçları akciğer grafileri üzerinden elde edilmekte olup, hastalığın klinik evrelemesi de bu radyolojik bulgular temel alınarak gerçekleştirilmektedir (68).

Evre 0; %5-15 hastada tanı anında normal akciğer grafisi saptanabilir.

Sarkoidoz olgularının yarısından fazlası tanı anında evre 1 aşamasındadır. Bu evrenin radyolojik bulgusu; bronkopulmoner, trakeobronşial ve paratrakeal lenf düğümlerindeki genişlemelerdir. Karakteristik olarak BHL, sağ paratrakeal (%25) veya bilateral paratrakeal lenf nodu tutulumları eşlik edebilir. Akciğer grafisinde genellikle saptanamayan sol paratrakeal, paraaortik ve subkarinal lenfadenopatilerin tespiti için Bilgisayarlı Tomografi (BT), daha yüksek bir duyarlılık gösterir (71). Evre 1 LAP'ların klinik seyri büyük oranda iyi bir karakter sergilemektedir. Mevcut veriler, hastaların %60-90 gibi yüksek bir oranında lenf nodu büyümelerinin iki yıllık periyot içerisinde spontan olarak regrese olduğunu göstermektedir. Buna karşın, olguların yaklaşık %10'unda LAP'lar yıllar boyu kronik büyüme eğilimini sürdürebilmektedir (72).

Sarkoidoz hastalarının klinikleri incelendiğinde, olguların yaklaşık %25 ila %50'sinin tanı anında evre 2 aşamasında olduğu görülmektedir. Bu oran, hastaların önemli bir kısmında LAP'a ek olarak parankimal tutulumun da saptandığı bir evrede teşhis konulduğunu göstermektedir (71). Evre 2 sarkoidozda izlenen parankimal infiltrasyonlar simetrik ve bilateral bir dağılım göstermekle birlikte, morfolojik olarak yaygın veya yama tarzı görünümde ortaya çıkabilmektedir. Tutulumun anatomik olarak üst ve orta zonlarda yoğunlaşması tipik bir bulgudur. Bu evredeki hastaların %40-70 gibi önemli bir kısmında spontan remisyon izlenirken, klinik düzelleme saptanamayan olgularda tablo ya stabil seyretmekte ya da evre 3'e progresyon göstermektedir (72).

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %15'ine, tanı ve takip sürecinde evre 3'te rastlanmaktadır. Evre 3'te radyolojik görünüm; retikülonodüler, asiner veya alveoler karakterdeki infiltrasyonlar ile segmental/lobar dağılım gösteren, sınırları belirsiz lezyonlardan oluşur. Hava bronkogramlarının eşlik edebildiği bu evrede en yaygın patern, 3-5 mm çapındaki nodüller ve lineer dansitelerle karakterize olan retikülonodüler formdur. Bu tutulumlar tipik olarak bilateral bir tutulum gösterse de nadiren tek taraflı olarak da karşımıza çıkabilir (71).

Sarkoidoz popülasyonunun yaklaşık %20'sinde görülen evre 4, hastalığın geri dönüşümsüz fibrotik aşamasıdır. Bu evrede parankimal görünüm; hiler retraksiyon, bül formasyonu ve amfizematöz değişikliklerle karakterize kalıcı bir hasara uğrar. Temel semptomlar olan nefes darlığı ve öksürüğe, akciğer volüm kaybı neticesinde gelişen solunum yetmezliği eşlik eder. Ayrıca tabloya pnömotoraks, kor pulmonale ve aspergilloma gibi ciddi komplikasyonların eklenme riski oldukça yüksektir(71).

Literatür bulguları, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (YÇBT) sarkoidoz parankim tutulumunu ve mediastinal istasyonları göstermedeki üstünlüğünü vurgulamaktadır. En karakteristik bulgular olan mediastinal LAP ve perilenfatik nodüller, hastalığın interstisyel yayılım kapasitesini gösterir. Dağılım paterninde hiler bölgeyi aortopulmoner ve subkarinal alanlar takip eder. Bu lenf nodlarının özelliği; doku invazyonu yapmayan, nekrozsuz ve bası oluşturmeyen bir yapıda olmasıdır. Hastalığın kronik fazına geçişiyle birlikte lenf nodlarında kalsifikasyonların oluşması daha sık rastlanan bir durumdur (73,74).

Pulmoner sarkoidozun yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) görünümü; tipik olarak üst ve orta akciğer alanlarında yoğunlaşan, bronkovasküler ve subplevral dağılımlı mikronodüller ile karakterizedir. Fibrotik süreçlerin yanı sıra interlobüler septal kalınlaşma, bal peteği görünümü, kistik oluşumlar ve traksiyon bronşektazileri hastalığın ilerlemiş evrelerinin özelliklerindedir. Özellikle galaksi işareti olarak tanımlanan; merkezi bir büyük nodülün çevresinde toplanmış çok sayıda mikronodülün oluşturduğu patern tanıda yardımcıdır. Bununla birlikte, konglomere kitleler veya soliter nodüllerle seyreden olgularda, malignite olasılığının dışlanması klinik bir zorunluluktur (75,76).

Sarkoidozda galyum sintigrafisi "panda" ve "lambda" işaretleri aracılığıyla tanıya yardımcı olur. Parotis ve lakrimal tutulumun birleşimi panda yüzünü; hiler ve paratrakeal lenfatik tutulum ise lambda işaretini oluşturur. Ancak bu teknik, %60-90 aralığındaki sınırlı duyarlılığı nedeniyle bir tarama testi olarak değil, şüpheli olgularda ek bir kanıt sunma amacıyla tercih edilmelidir (77).

Literatürde kardiyak sarkoidoz tanısı, MRG'nin doku çözünürlüğü kapasitesi sayesinde daha güvenilir bir zemine oturmaktadır. Non-kardiyak sarkoidoz tanısı almış bireylerde kardiyak etkilenimin taranması, ani kardiyak ölüm riskini önlemek adına çok önemlidir. MRG'nin doku düzeyindeki patolojik değişiklikleri saptama özelliği, tanısal yöntemlerde en ön sıralara taşımış ve non-invazif bir altın standart teknik haline getirmiştir (78).

FDG-PET, sarkoidozda sistemik granümatöz inflamasyonun anatomik dağılımını belirlemede yüksek etkinlik gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Aktif hastalık odaklarını saptama kapasitesi sayesinde, histopatolojik örnekleme için en uygun biyopsi bölgesinin seçilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Metabolik aktiviteyi temel alan bu yöntemle hedeflenen biyopsiler, non-kazeifiye granülomların saptanmasında tanısal başarı oranını yükseltmektedir (79).

2.1.6.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Sarkoidoz tanısına spesifik bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır; ancak multiorgan tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla geniş kapsamlı bir tetkik paneli gereklidir. Bu bağlamda hemogram, hepatik ve renal fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, D vitamini seviyeleri ile 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının incelenmesi klinik açıdan kritik öneme sahiptir. Sarkoidozun hematolojik tablosunda en yaygın bulgu lenfopenidir ancak lökopeni ve eozinofiliye de rastlanabilmektedir. Klinik seyirde daha nadir olarak trombositopeni ve anemiye de rastlanmaktadır (80).

Sarkoidoz takibinde kullanılan biyokimyasal parametreler arasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerindeki bozulmalar ve kalsiyum dengesizlikleri ön plandadır. Bu tabloya, kemik veya karaciğer tutulumunu işaret edebilen alkalin fosfataz yüksekliği ile sistemik inflamasyonu yansıtan sedimentasyon ve CRP artışları eşlik eder (30,81).

Antinükleer antikorlar (ANA), memeli hücrelerinin nükleer bileşenlerine yönelik gelişen otoantikor grubunu temsil etmektedir. Sarkoidoz hastalarının klinik takibinde, romatolojik parametrelerin pozitifliği ile karşılaşılabilir; bu bağlamda özellikle ANA ve romatoid faktör (RF) seropozitifliğine rastlanmaktadır (82).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanmasıyla hesaplanırken; trombosit-lenfosit oranı (PLO) benzer şekilde mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Her iki parametre için henüz standardize edilmiş bir referans aralığı belirlenmemiş olsa da NLO, subklinik inflamasyonun saptanmasında önemli bir biyobelirteç olarak görülmektedir (83). Güncel literatür, NLO'nun yalnızca inflamatuvar bir belirteç olmadığını; aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklarda mortalite risk sınıflandırması, postoperatif komplikasyonların öngörülmesi ve çeşitli malignitelerde güvenilir bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini öngörmektedir(84). PLO özellikle kardiyak patolojilerde, inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan kritik bir biyobelirteçtir. Kardiyovasküler hastalıklara ek olarak, sistemik inflamasyonun eşlik ettiği çeşitli patolojik süreçlerde, jinekolojik malignitelerde ve GIS kanserlerinde PLO seviyelerinin anlamlı düzeyde yükseldiği gözlenmiştir (85,86). Literatürde henüz kesin bir birlik sağlanmamış olsa da bazı çalışmalar, sarkoidoz hastalarında NLO ve PLO değerlerinin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmektedir. Bu veriler, söz konusu hematolojik

indekslerin parankimal tutulumun varlığını ve yaygınlığını öngörmeye kullanılabileceğini düşünmektedir (87,88).

Sarkoidoz kliniğinde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç olan ACE, granümatöz inflamasyonun patofizyolojisinde kritik bir rol oynamaktadır. Monosit, makrofaj ve epiteloit hücre kökenli olan bu enzimin, granülom organizasyonunu gösterdiği düşünülmektedir. Literatürde ACE düzeylerinin tanısal duyarlılığı %21,5 ile %70,5; özgüllüğü ise %71,4 ile %95,3 gibi geniş bir aralıkta belirtilmiştir. ACE genindeki insersiyon/delesyon polimorfizmi, bu enzim düzeylerinin tanısal etkinliğini belirleyen temel genetik faktörlerdendir. Mevcut veriler ışığında, düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük profili nedeniyle ACE'nin tek başına tanı koydurucu olmaktan ziyade, hastalığın ekarte edilmesinde daha anlamlı olduğu değerlendirilmektedir (79).

Sarkoidoz tanısında sIL-2R'nin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar; duyarlılığın %62,9 ile %98, özgüllüğün ise %57,1 ile %94 arasında değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Mevcut veriler ışığında sIL-2R, serum ACE düzeylerine kıyasla daha yüksek bir tanısal sensitivite göstermektedir. Ancak bu parametrenin düşük spesifitesi klinik bir kısıtlılık teşkil etmektedir; nitekim diğer granümatöz süreçler, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve çeşitli otoimmün patolojilerde de sIL-2R yüksekliği saptanabilmektedir (89). Şimdilik sIL-2R düzeylerinin sarkoidozun klinik yönetiminde standart bir laboratuvar tetkiki olarak yer almasını destekleyecek düzeyde yeterli kanıt yoktur (79).

Sarkoidozda inflamatuvar aktivitenin gösterilmesi için ACE düzeylerine ek olarak; sIL-2R, neopterin, kitotriosidaz, lizozim, KL-6 ve serum amiloid A gibi birçok biyokimyasal parametreden yararlanılabilmektedir. Bu parametreler, hastalığın sistemik yükünü ve granümatöz yanıtın şiddetini değerlendirmede yardımcı bileşenler olarak öne çıkmaktadır (90).

Sarkoidozda lizozim; monosit-makrofaj sistemleri ve epiteloit hücreler tarafından sentezlenen, granülom oluşumunda önemli rolü olan bir enzimdir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde serum lizozim seviyelerinde artış olup, bu artış primer olarak hastalığın erken evrelerinde gözlenmektedir. Tanısal duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle lizozim, bir teşhiste kullanılmasından ziyade hastalığın seyrini öngören bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmektedir (91,92).

Sarkoidozun kardiyak tutulumunu değerlendiren bir araştırmada, plazma BNP seviyeleri ile miyokardiyal etkilenim arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Elde edilen veriler, BNP değerinin kardiyak tutulumu olan grupta belirgin şekilde yükseldiğini ve 100 pg/mL eşik değerinin üzerinde seyreden tüm vakalarda kardiyak sarkoidoz tanısının doğrulandığını ortaya koymuştur (93).

2.1.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Sarkoidoz n tanılı hastaların klinik değerlendirmesinde solunum fonksiyon testleri (SFT) kritiktir. SFT bulguları net bir teşhis koydurmasa da hastalığın radyolojik evrelemesi, parankimal yaygınlığı ve progresyon riski hakkında fikir verir. Ayrıca bu fizyolojik parametreler, daha ileri invaziv tanısals testlerin gerekliliğine karar verilmesinde yardımcı olur (94).

Sarkoidozun pulmoner tutulumunda çeşitli solunum fonksiyon bozuklukları izlenmektedir; bu tablo restriktif, obstrüktif veya her iki komponentin eşlik ettiği miks tip tutulumları kapsar. Hastaların yaklaşık %45'inde saptanan restriktif bozukluk, parankimal infiltrasyonun bir sonucu olarak en sık rastlanan bozukluktur. Öte yandan obstrüktif patern; mediastinal lenfadenopatinin hava yollarına ekstrinsik basısı, endobronşiyal granülom oluşumu veya peribronşiyal fibrozis gibi değişik mekanizmalarla gelişebilmektedir (95).

Fonksiyonel rezervin ciddi lde düştüğü evre IV sarkoidozda, hastaların %90'ında izlenen karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) yetersizliği parankimal hasarın derinliğini göstermektedir. %66 restriktif ve %33 obstrüktif tip dağılımı, hastalığın hem hava yollarını hem de alveol yapısını etkilediğini göstermektedir. Bu hastaların klinik yönetiminde, radyoloji ve SFT verileri gibi objektif parametreler, hastalığın progresyonunu ve tedavi yanıtını belirlemede çok önemlidir (95).

2.1.6.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Sarkoidozda tanısals doğrulama öncelikle en az invaziv yöntem ilkesine dayanmalı ve erişimi en kolay olan dokular hedeflenerek yapılmalıdır. Tercih edilecek invaziv girişimsel işlem, tutulum gösteren organın anatomik lokalizasyonuna göre belirlenmektedir. Bu bağlamda; palpe edilebilen periferik lenf nodları, deri lezyonları ve lakrimal bezleri de içeren minör tükürük bezleri gibi yüzeyel ve ulaşılabilir dokular birincil tercih noktalarıdır. Sarkoidozun kutanöz belirtilerinden biri olan eritema nodosum, histopatolojik olarak spesifik granülomatöz yapılar içermez; bunun yerine septal pannikülit ile karakterizedir. Bu özelliği nedeniyle eritema

nodosum lezyonları, sarkoidozun doku tanısında tanısıl bir değer taşımaz ve bu bölgeden biyopsi alınması klinik olarak önerilmemektedir. Sarkoidozda karaciğer tutulumu histopatolojik olarak yüksek tanısıl sonuç verse de biyopsi sonrası gelişebilecek hemoraji gibi komplikasyon riskleri nedeniyle rutin bir prosedür olarak önerilmemektedir. Benzer şekilde miyokard ve santral sinir sistemi gibi hayati organlar hem anatomik erişim zorluğu hem de invaziv girişimlerin taşıdığı yüksek morbidite riski sebebiyle biyopsi için birincil hedef dokular olarak kabul edilmezler (37,96,97).

Sarkoidozun tanısıl sürecinde bronkoalveoler lavaj (BAL), minimal invaziv karakteriyle sık tercih edilen bir yöntemdir. Bronkoskopik değerlendirme sırasında endobronşiyal (EBB) ve transbronşiyal biyopsi (TBB) gibi doku örnekleme işlemleri yardımcı bir seçenek olarak önerilmektedir. Örneğin kalitesini artırmak ve kan kontaminasyonunu minimal seviyede tutmak adına BAL işleminin biyopsi girişimlerinden önce gerçekleştirilmesi önerilir. Sarkoidozda BAL sitolojisinde belirgin bir lenfosit hakimiyeti izlenmekte; CD4 T lenfositlerin baskınlığına bağlı olarak CD4/CD8 oranının ≥ 3.5 eşik değerinin üzerine çıkması, tanısıl doğruluğu destekler (98).

Mota ve çalışma arkadaşları, sarkoidoz vakalarının BAL örneklerinde, T lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen CD103 molekülünün anlamlı düzeyde azaldığını raporlamıştır. Bu özgün bulgu, CD103 ekspresyon analizinin, geleneksel CD4/CD8 oranından bağımsız olarak sarkoidozun tanımlanmasında yüksek güvenilirlikli bir yöntem potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir (99).

EBB, özellikle öksürük, stridor veya hava yolu obstrüksiyonu gibi semptomları olan ve endobronşiyal tutulum şüphesi taşıyan sarkoidoz olgularında yüksek tanısıl değere sahiptir. Makroskopik olarak gözlenen kaldırım taşı görünümü, trakeal nodüller veya darlıklar, EBB'nin tanısıl başarısını %54–91 seviyelerine çıkarmaktadır. Mukozal görünüm normal olsa dahi, olguların %20–40'ında histopatolojik olarak granülom saptanabildiğinden; ana karina ve subsegmenter karinalardan en az 3-4 farklı örnekleme yapılması önerilir. Tanısıl verimliliği yükseltmek adına EBB'nin mutlaka TBB ile kombine edilmesi gerekmektedir (100,101).

TBB, bir dönem sarkoidoz tanısında altın standart olarak kabul edilmekteydi. Ancak yöntemin tanısıl verimliliği yapan kişinin deneyimine ve parankimal tutulumun şiddetine bağlı olarak %37 ile %90 arasında geniş bir dağılım göstermektedir. Scadding evrelemesi ile uyumlu bir başarı grafiği çizen TBB; evre I'de %66, evre II'de %80 ve evre III'te %83 oranında tanısıl

başarı sağlamaktadır. Örneklem sayısının artırılması başarı şansını yükseltse de günümüzde EBUS-TBNA gibi ileri tekniklerin varlığı nedeniyle TBB, daha çok kombine işlemlerin tamamlayıcı bir bileşeni olarak tercih edilmektedir (100,102).

Gerçek zamanlı ultrasonografi (USG) eşliğinde yapılan iğne aspirasyonu, sarkoidoz tanısında lenf nodu örneklemesinin duyarlılığını ve güvenilirliğini artırmıştır. Doku örnekleme iki temel modalite ile gerçekleştirilmektedir: EBUS-TBNA ve EUS-TBNA. 2002 yılından itibaren klinik kullanıma giren EBUS tekniği, ultrason probuna sahip fiberoptik bronkoskoplar ve özel aspirasyon iğneleri vasıtasıyla hiler ve mediastinal LAP'lardan yüksek tanısal doğrulukla örnek alınmasını sağlar. Sarkoidozun tanısal performans verileri incelendiğinde; EBUS-TBNA'nın sağladığı tanısal doğruluğun, geleneksel yöntemler olan TBB ve BAL'a kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle hiler ve mediastinal LAP'ların ön planda olduğu olgularda, EBUS ile yapılan örnekleme en güvenilir histopatolojik tanı kaynağıdır (100,103).

EUS-TBNA, özofagus ile komşuluk gösteren 2L, 4L, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarına erişimde yüksek teknik başarı sağlar; ancak sağ paratrakeal ve hiler bölgelerin değerlendirilmesinde anatomik kısıtlılıklara sahiptir. %89 sensitivite ve %96 spesifite oranları ile öne çıkan bu yöntem, özellikle inatçı öksürük veya kısıtlı solunum rezervi nedeniyle bronkoskopik işlemleri tolere edemeyen hasta grubunda EBUS-TBNA'ya güvenli ve efektif bir alternatiftir (104). EUS-TBNA, tanısal etkinliğine rağmen enfeksiyöz komplikasyonlar açısından EBUS-TBNA ile kıyaslandığında daha yüksek bir risk teşkil eder. Özellikle transözofageal geçişin lokalizasyonu itibari ile mediastinit gibi ciddi enfeksiyonların gelişme insidansı bu yöntemde daha belirgin bir klinik dikkat gerektirmektedir (105).

2.1.7. Tedavi

Sarkoidozda tedavi kararı alınırken öncelikle semptomların şiddeti ve hayati organ fonksiyonlarındaki bozulma dikkate alınmalıdır(106). Sarkoidoz yönetiminde tedaviye başlama kararı, müdahale zamanlaması ve metot seçimi konusunda kesin bir standart veya bağlayıcı bir kılavuz bulunmamaktadır (107). Tedavi kararlarındaki değişkenliğin birincil nedeni, olguların büyük bir bölümünde hastalığın doğal seyri içerisinde kendiliğinden gerileme göstermesi ve dolayısıyla terapötik girişim ihtiyacının her vakada ortaya çıkmamasıdır (106).

Sarkoidozda tedavi endikasyonları her zaman net parametrelere dayanmasa da belirli klinik tutulumlar mutlak müdahale gerektirir. Bunlar arasında nörolojik, kardiyak ve kemik

tutulmalarının yanı sıra dirençli hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, posterior üveit, konvansiyonel tedaviye yanıtız göz ve cilt lezyonları, organ fonksiyonlarını tehdit eden hepatik veya renal tutulumlar, hipersplenizm, miyopati ve ekzokrin bez tutulumları yer almaktadır (108,109).

Akciğer tutulumu, tedavi kararı açısından rölatif bir endikasyon olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak semptom göstermeyen ve evre 1 olarak değerlendirilen vakalarda, ekstratorasik bir tutulum mevcut değilse medikal tedaviye başvurulmaması önerilir çünkü bu evredeki hastalarda spontan remisyon oranları oldukça yüksektir (110).

Evre 2 ve 3 sarkoidoz olgularında, şikayetlerin belirgin olmadığı durumlarda başlangıçta farmakolojik müdahale yerine sık aralıklarla gözlem önerilir. Ortalama 6 ile 12 ayı kapsayan bu süreçte hastalar, üç aylık periyotlarla; fiziksel muayene, radyolojik bulgular, semptom ve SFT parametreleri üzerinden multidisipliner bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (26). Takip süresince klinik semptomların şiddetlenmesi, zorlu vital kapasitede (FVC%) 10 ve üzeri, DLCO'da ise %15'i aşan fonksiyonel kayıpların saptanması veya radyolojik lezyonların sebat etmesi, spontan remisyon ihtimalini zayıflatmaktadır. Bu durumlarda, terapötik müdahale olarak sistemik kortikosteroid kullanımı değerlendirilmelidir (110).

Evre 4 sarkoidozda baskın olan kalıcı fibrotiz olması glukokortikoid ve immünosüpresif ajanların terapötik etkinliğini kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, tedavi potansiyeli bütünüyle dışlanmamalı; hastanın semptomatik ve fonksiyonel kazanım düzeyini belirlemek amacıyla kısa süreli bir deneme tedavisi uygulanmalıdır. Ek olarak, oksijen desteği ve pulmoner rehabilitasyon gibi destekleyici yöntemler denenmelidir (68,111).

2.1.7.1. Medikal Tedaviler

Sarkoidozun lokalize yönetiminde; inhaler kortikosteroidler, yüksek potanslı topikal steroidler, oftalmik solüsyonlar ve perioküler steroid enjeksiyonları temel farmakolojik ajanları oluşturur. Bunlara ek olarak, topikal takrolimus uygulamaları ve lazer destekli tedavi seçenekleri de terapötik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (112,113).

2021 ERS kılavuzu, sarkoidozun ilk basamak tedavisinde genellikle günlük 20–40 mg oral prednizon kullanımını önermektedir. Benzer şekilde 2021 BTS Klinik Bildirimi de çoğu hasta için 10–40 mg/gün aralığında prednizolon dozunu önerir. Bu noktada klinik tablo belirleyici olup; akut vakalarda 20–40 mg/gün dozları tercih edilirken, sinsi seyirli kronik vakalarda 10 mg/gün dozunun yeterli olabileceği belirtilmektedir. Her iki protokol de başlangıç

dozunun 4–6 hafta sürdürülmesini, ardından kademeli bir doz azaltımı ile 6–12 ay boyunca 5–10 mg/gün idame dozuna geçilmesini ve sürecin hastaya göre belirlenmesini vurgular (30,110).

Sarkoidoz hastalarında uygulanan terapötik müdahalenin akciğer fonksiyonları üzerindeki olumlu etkilerinin genellikle 12-24 aylık bir süreçte gerçekleştiği gözlemlenmektedir. Tedaviye yönelik ilk fizyolojik yanıtın 1-3 aylık periyotta alınması öngörülmektedir; bu zaman zarfında beklenen iyileşmenin gerçekleşmemesi, olgunun tedaviye dirençli olarak sınıflandırılmasına ve mevcut stratejinin değiştirilmesine yol açmaktadır(30).

Sarkoidoz vakalarında nüks gelişimi kortikosteroid dozunun azaltılması ya da tedavinin tamamen sonlandırılmasıyla ilişkilidir ve olguların yaklaşık %30'unda karşımıza çıkmaktadır. Literatürde nükslerin büyük çoğunluğunun, tedavinin kesilmesini takip eden ilk iki ay içerisinde arttığı bildirilmektedir. Bu bağlamda ERS ve BTS kılavuzları, nüks riskini minimize etmek adına glukokortikoid kullanımının 6 aydan kısa tutulmamasını tavsiye etmektedir; nitekim kısa süreli veya agresif ancak kısa süreli rejimlerin, nüks oranlarını anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır(26,110) .

Sarkoidozun sistemik yönetiminde, ağır nörolojik veya kardiyak tutulum gösteren olgular, diğer organ tutulumlarına kıyasla daha agresif bir immünoşüpresif yaklaşım gerektirmektedir. Bu yüksek riskli hasta grubunda başlangıç stratejisi olarak; beş gün süreyle, günlük 1000 mg metilprednizolon veya muadili yüksek doz glukokortikoid uygulanmasını içeren pulse tedavi protokolü önerilmektedir (114).

Steroid toksisitesi veya şiddetli yan etki profili gelişen hastalarda, steroid yerine diğer bazı tedavi seçenekleri vardır. İkinci basamak tedavi seçenekleri olarak değerlendirilen bu ilaç grubu; azatiyoprin, metotreksat ve mikofenolat mofetil başta olmak üzere siklosporin, siklofosfamid, leflunomid ve hidroksiklorokin gibi immünomodülatörleri içermektedir. Bu rejimlerin temel amacı, steroid dozunu düşürürken hastalık aktivitesini baskılamaya devam etmektir (32).

Kortikosteroidlerin uzun vadeli yan etkilerinden kaçınmak amacıyla kullanılan ajanlar arasında metotreksat, üzerine en çok araştırma yapılan ilaçtır. Güncel bir Delphi çalışması sonucunda uzman görüşleri, özellikle akciğer tutulumu olan sarkoidoz hastalarında steroid dozunu minimize etmek için metotreksatın tercih edilmesini desteklemektedir. Farmakodinamik açıdan bu ajan, folik asit metabolizmasını antagonize ederek terapötik etkisini

göstermektedir. Metotreksat kortikosteroid tedavisine dirençli vakalarda veya ciddi yan etki profili gelişen hastalarda hastalığı stabilize etmek amacıyla önemli bir rol oynamaktadır. Literatür verileri, steroid ile kombine metotreksat tedavisi alan olguların yaklaşık %25'inde kortikosteroid kullanımının tamamen sonlandırılabilirdiğini göstermektedir. Uygulamada haftalık 10–25 mg doz aralığı mümkün olsa da klinik pratiklerde genellikle 10–15 mg/hafta dozu tercih edilmektedir. Ayrıca, tedaviye bağlı gelişebilecek advers etkileri minimize etmek için rutin folik asit desteği önerilmektedir. Metotreksat kullanımı, sahip olduğu yüksek teratojenik risk profili nedeniyle gebelik döneminde kesin olarak kontrendikedir. Bu nedenle, hamilelik şüphesi olan veya gebelik planlayan hastalarda bu ajan kesinlikle tercih edilmemeli ve tedavi öncesinde gebelik durumu mutlaka dışlanmalıdır (115).

Pürin metabolizması inhibisyonu mekanizmasıyla çalışan azatiyoprin, sarkoidoz tedavisinde metotreksat ile benzer bir rol üstlenmektedir. Yapılan çalışmalar, her iki ajanın da FVC ve DLCO gibi solunum fonksiyon testleri üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, azatiyoprin kullanımının kortikosteroid ihtiyacını azaltma potansiyeli açısından metotreksat ile eşdeğer etkinlikte olduğu gözlemlenmiştir (116).

Leflunomid, hem COX-2 inhibisyonu hem de pirimidin sentezinin kısıtlanması yoluyla çalışan kompleks bir etki mekanizmasına sahiptir. Bu süreç, aktif lenfosit popülasyonunun ekspansiyonunu durdurarak sarkoidoz gibi granüloamatöz hastalıklarda fayda sağlar. Başlangıçta 20 mg/gün olarak planlanan tedavi, hastanın tolerans düzeyine göre 10 mg/gün şeklinde düzenlenebilir. Tedavinin sürekliliğini kısıtlayan en yaygın yan etkiler; alopesi, gastrointestinal rahatsızlıklar ve periferik sinir tutulumu olarak tanımlanmıştır (115).

Mikofenolat mofetil, lenfosit düzeyinde pürin sentezini inhibe ederek B hücreleri aracılı otoantikor üretimini baskılamaktadır. İkinci basamak tedavi protokolleri içerisinde değerlendirilen bu mekanizma, kortikosteroid ihtiyacını anlamlı derecede düşüren bir etki sunmaktadır (117).

Sarkoidozun ikinci basamak yönetiminde yer alan diğer önemli farmakolojik seçenekler klorokin ve hidrosiklorokinidir. Bu ajanlar, çok yönlü etki mekanizmalarıyla inflamatuvar süreci düzenler. Klinik rehberler, klorokin için günlük 250 mg, hidrosiklorokin için ise günlük 200 mg dozunu önermektedir. Tedavi planlamasında, toksisite riskini minimize etmek amacıyla 6 aylık aktif kullanım periyodunu takiben en az 6 aylık bir ilaçsız ara verilmesi tavsiye edilmektedir (68,111).

Birinci ve ikinci basamak sarkoidoz tedavilerine dirençli olan veya bu rejimler altında progresyon gösteren vakalarda TNF-alfa inhibitörleri gündeme gelmektedir. Bir TNF-alfa antagonisti olan infliksimab, özellikle lupus pernio, nörosarkoidoz, oküler ve kemik sarkoidozu gibi zorlu tutulumlarda diğer ajanlara kıyasla üstün etkinlik gösteren monoklonal bir antikordur. Bir diğer seçenek olan IgG1 yapısındaki adalimumab ise benzer bir etki mekanizmasına sahip olsa da literatürdeki çalışmalar infliksimaba kıyasla daha düşük bir terapötik yanıt oranıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir (30).

Sarkoidoz tedavisindeki güncel yaklaşımlar, antifibrotik ajanların kullanımını da içermektedir. Başlangıçta idiyopatik progresif pulmoner fibrozis için onaylanan bu farmakolojik seçenekler, fibrotik sarkoidozun klinik yönetiminde akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü engellemek adına literatürdeki yerini almıştır (117).

2.1.7.2. Transplantasyon

İleri derece pulmoner disfonksiyonun geliştiği sarkoidoz olgularında, yaşam kalitesini artırmak ve sağkalımı artırmak amacıyla akciğer nakli bir çözüm olarak sunulmaktadır. Güncel istatistikler, Amerika Birleşik Devletleri genelindeki akciğer transplantasyonu hacminin %3'ünü sarkoidoz hastalarının oluşturduğunu ve bu oranın terminal dönem yönetimindeki önemini vurgulamaktadır (118). Akciğer transplantasyonu uygulanan sarkoidoz hastalarında, operasyon sonrası kullanılan yoğun immünosüpresif tedaviye rağmen, nakledilen dokuda granülom oluşumu sık rastlanan bir klinik durumdur. Bu durum, sarkoidozun sistemik doğasının ve granümatöz inflamasyonun, nakil sonrası uygulanan standart immün baskılama rejimlerine rağmen devam edebileceğini göstermektedir(117).

2.1.8. Takip

Hastalık aktivitesinin izlenmesinde multidisipliner bir değerlendirme süreci vardır. Klinik takipte, 3 ile 6 aylık periyotlarla gerçekleştirilen poliklinik vizitleri sırasında hastanın semptomatik verilerinin sorgulanması en kritik parametre olarak değerlendirilmektedir. Tedavi etkinliğinin belirlenmesinde ise semptomlarda gerileme ve radyolojik iyileşmenin yanı sıra, SFT aracılığıyla elde edilen objektif veriler temel kriterler olarak kabul edilmektedir. Akciğer dışı tutulumların değerlendirilmesinde, tutulan dokunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak MR veya PET-BT gibi ileri görüntüleme tekniklerine başvurulabilmektedir. Olumsuz prognostik göstergelere sahip olan veya hayati organ tutulumu tespit edilen vakalarda, klinik takibin yaşam boyu sürdürülmesi zorunluluk göstermektedir (119).

Sarkoidozda granülomların epiteloid hücrelerinden salgılanan ACE konsantrasyonundaki artış, klinik tabloda sıklıkla karşılaşılan durumdur (35). Sarkoidoz patolojisinde granümatöz yapıdaki epiteloid hücrelerin ACE üretimini artırması, bu enzimi tanısal süreçlerde öncelikli bir belirteç haline getirmiştir. Tanısal değerinin yanı sıra ACE, hastaların tedaviye verdiği yanıtın kantitatif değerlendirilmesine ve klinik gidişatın analiz edilmesine olanak tanınması açısından değerlidir (120).

Akciğer grafisinin normal olması, pulmoner tutulumun fonksiyonel etkilerini her zaman dışlamamaktadır; nitekim bu tip olgularda çeşitli SFT bozuklukları ve difüzyon kapasitesi değişiklikleri bildirilmiştir. Klinik seyirde, fonksiyonel kapasitedeki bu gerileme genellikle 6 dakika yürüme testi (6DYT) verilerindeki azalma ile kendini göstermektedir (35).

2.1.8.1. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)

Sarkoidoz olgularının klinik yönetiminde SFT, fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi açısından yüksek öneme sahiptir. FVC hastalığın takibinde en önemli SFT parametresidir. Hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre SFT bulguları değişiklik göstermekte olup, hastaların yaklaşık %10-30 unda eksiklik saptanmıştır (95). PubMed veri tabanı üzerinden Ocak 2012 ile Aralık 2022 dönemini kapsayan güncel bir literatür incelemesinde; FVC değerinin %70'in altında olması, klinik müdahale gerektiren ciddi pulmoner sarkoidoz patolojisinin bir göstergesidir. İlgili derleme, hastalık progresyonunun belirlenmesinde bazal değerlere oranla FVC'de %5, DLCO'da ise %10 düzeyindeki kayıpları kritik eşik olarak tanımlamaktadır. Tedavi başarısının bir ölçütü olarak ise öngörülen FVC yüzdesinde %5'i aşan bir artış temel alınmaktadır (95).

Sarkoidoz olguları üzerinde yapılan bir araştırmada, pulmoner fonksiyonların sağkalım üzerindeki etkisi analiz edilmiş olup zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) değeri %50'nin altında olan hastaların mortalite riski, FEV1 değeri %80'in üzerinde seyreden gruba kıyasla 4,2 kat daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler, düşük FEV1 düzeylerinin mortalite açısından güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (121).

2.1.8.2. Karbon Monoksit Difüzyon Testi (DLCO)

DLCO alveolar-kapiller membran düzeyindeki gaz değişim etkinliğini ölçen non-invaziv bir tanı yöntemidir. Bu test, akciğer parankiminin gaz transfer kabiliyetini ve alveollerin fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmede temel bir göstergedir (122).

Sarkoidoz ve benzeri interstisyel akciğer hastalıklarının seyrinde gelişen parankimal infiltrasyon ve fibrotik süreçler, alveolar-kapiller membran yüzey alanında daralmaya neden olmaktadır. Bu yapısal harabiyete bağlı olarak, gaz değişim yüzeyinin efektif kapasitesini kaybetmesi sonucunda DLCO değerlerinde belirgin bir düşüş gözlenmektedir (123).

Sarkoidoz patolojisinde DLCO, akciğerlerin fonksiyonel durumunu yansıtmaları bakımından önemli olsa da tedavi yanıtını göstermedeki etkinliği FVC ile kıyaslandığında daha sınırlıdır. Ancak literatür, pulmoner fibrozisin öngörülmesinde DLCO'nun FVC'den daha üstün bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamalarda, DLCO'nun %60'ın altına düşmesi veya mevcut değerinde %10'luk bir azalma kaydedilmesi, tedaviye başlanması gerektiğini destekleyen kantitatif verilerdir (95).

2.1.8.3. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Sarkoidozda pulmoner ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi sürecinde 6DYT, basit bir uygulama olmasına karşın oldukça işlevseldir. Başlangıç değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan bu test, aynı zamanda hastaların uzun zamanlı sağ kalım oranlarını öngörmeye kullanılan değerli bir testtir (95). Sarkoidoz tablosuna eşlik eden pulmoner hipertansiyon olgularında, 6DYT'de saptanan kısalma, artan mortalite riski ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (124).

Pescaru ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada, sarkoidoz hastalarının 6DYT ile ölçülen egzersiz kapasitelerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Ayrıca, 6DYT sonuçları ile FEV1, FVC ve DLCO gibi statik ve dinamik solunum parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu saptanarak, fonksiyonel performansın pulmoner rezervlerle doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur (125).

2.1.9. Prognoz

Sarkoidoz, olguların büyük bir kısmında selim bir seyir izlemekte ve sıklıkla spontan remisyonla sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, klinik tablo bazı vakalarda kronikleşme eğilimi gösterebilir veya nükslerle seyredebilir. Kendiliğinden iyileşme potansiyeli özellikle hastalığın erken evrelerinde (evre 1 ve 2) belirginleşirken, kalıcı parankimal hasarın geliştiği evre 4 olgularda spontan remisyon olasılığı klinik olarak beklenmemektedir (126).

Sarkoidozun doğal seyri incelendiğinde, kendiliğinden regresyonun çoğunlukla ilk iki yıl içerisinde tamamlandığı gözlemlenmektedir. İki yıllık kritik eşiği aşan ve remisyon bulguları

saptanmayan olgular, hastalığın progresif veya kalıcı bir forma dönüştüğünün göstergesi olarak kronik hastalık sınıfına dahil edilir (127). Sarkoidozun kronik bir seyir izleyeceği öngörülen vakalarda belirli risk faktörleri ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda; Afro-Amerikan kökenli olmak, eritema nodosum varlığının izlenmemesi, 40 yaş ve üzeri başlangıç, serum ACE düzeylerindeki belirgin yükseklik ve erkek cinsiyet, hastalığın progresif veya kalıcı bir forma dönüşme olasılığını artıran temel değişkenler olarak sınıflandırılmaktadır (128).

Sarkoidoz seyrinde hastalığın progresyonu, multiorgan tutulumunun ciddiyeti üzerinden tanımlanmaktadır. Pulmoner fibrozis miktarındaki artış, kardiyak yetmezlik gelişimi, görme keskinliğinde bozulma ve nörolojik sistem tutulumuna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması, klinik kötüleşmenin birincil göstergeleri olarak kabul edilmektedir (129). Sarkoidozda prognoz, hastalığın başlangıç şekli ve yayılım alanı ile yakından ilişkilidir. Akut başlangıçlı ve asemptomatik seyreden olgularda genellikle selim bir prognoz öngörülmektedir; multipl organ tutulumu ile karakterize olan vakalarda, sistemik yükün artmasına bağlı olarak daha komplike ve olumsuz bir klinik seyir beklenmektedir (2).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Kasım 2025 tarihli 2025/6150 sayılı kararı doğrultusunda çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Servis ve Poliklinikte Ağustos 2013 ve Kasım 2025 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı alan 18 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Bu hastaların hastane kayıtlarından hemogram ve biyokimyasal parametreleri, ekstrapulmoner tutulum yönünden ilgili kliniklerce değerlendirildiği anamnez ve konsültasyon notları, PAAG görüntülemeleri, elektrokardiyografi (EKG) ve EKO parametreleri ve abdomen USG'leri incelendi. Hemogramda WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, RDW ve MPV değerleri not edildi. Bu verilerden faydalanarak NLO, PLO ve serum immün-inflamasyon indeksi (SII) değerleri hesaplanıp kaydedildi. Biyokimyasal parametreler açısından kalsiyum, fosfor, vitamin D ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum seviyesi kaydedildi. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, eşlik eden diğer hastalıkları kaydedildi.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) değerleri ile ifade edildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. Beklenen hücre frekanslarının 5'in altında olduğu durumlarda sonuçlar tanımlayıcı düzeyde yorumlandı.

İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişken karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren veriler için Student T testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. ANOVA testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan durumlarda gruplar arası farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey post-hoc testi kullanıldı.

Sarkoidoz hastalarında scadding evreleri ile klinik, laboratuvar ve ekstrapulmoner tutulum değişkenleri arasındaki ilişkiler çapraz tablolar oluşturularak analiz edildi. Aritmi varlığı, vitamin D eksikliği durumu, cinsiyet ve evreler arasındaki ilişki arasındaki ilişkiler Ki-kare testleri ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm testleri iki yönlü olarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %69,4'ü (n=43) kadın, %30,6'sı (n=19) erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $52,40 \pm 12,81$ yıl olarak saptandı. Medyan yaş 53,5 yıl olup yaş aralığı 18-81 yıl idi. Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve yaş dağılımının normal olduğu görüldü(p:0,200). Hastaların bu demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	Değer
Toplam Hasta Sayısı	62
Erkek, n (%)	19 (%30,6)
Kadın, n (%)	43 (%69,4)
Yaş (ortalama \pm SS)	$52,40 \pm 12,81$
Medyan yaş	53,5
Minimum – Maksimum yaş	18 – 81

Hastaların %30,6'sında (n=19) eşlik eden hastalık saptanmazken, %69,4'ünde (n=43) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar arasında astım, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı yer aldı. Birden fazla sistemik hastalığı olan hasta sayısı dikkat çekiciydi. Bu veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eşlik eden hastalıkların dağılımı

Eşlik eden hastalık durumu	n	%
Yok	19	30,6
En az 1 komorbidite	43	69,4
Toplam	62	100

Hastaların sarkoidoz evresine göre dağılımı değerlendirildiğinde en sık evre 1 ve evre 2 hastalık saptandı. Bu veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların sarkoidoz evresine göre dağılımı

Evre	n	%
Evre 0	14	22,6
Evre 1	19	30,6
Evre 2	19	30,6
Evre 3	4	6,5
Evre 4	6	9,7
Toplam	62	100

Hastaların %9,7'sinde (n=6) aritmi saptanırken, %90,3'ünde (n=56) aritmi saptanmadı. 62 hastanın 3'ünde atriyal fibrilasyon (AF), 1'inde sol dal bloğu, 2'sinde VES atakları izlendi. Aritmiye dair veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Aritmi varlığının dağılımı

Aritmi durumu	n	%
Yok	56	90,3
Var	6	9,7
Toplam	62	100

Aritmi varlığı ile sarkoidoz evreleri arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda aritmi varlığı ile hastanın sarkoidoz evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,543). Bu ilişki Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Aritmi ile sarkoidoz evresi arasındaki ilişki

PAAG Evresi	Aritmi Yok n (%)	Aritmi Var n (%)	p
Evre 0	14 (100)	0 (0)	
Evre 1	17 (89,5)	2 (10,5)	
Evre 2	16 (84,2)	3 (15,8)	
Evre 3	4 (100)	0 (0)	
Evre 4	5 (83,3)	1 (16,7)	
Toplam	56	6	0,543

Vitamin D verileri mevcut olan 55 hasta değerlendirildi. Bu hastaların %74,5'inde (n=41) vitamin D eksikliği saptanırken, %25,5'inde (n=14) eksiklik saptanmadı. Cinsiyet ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,111). Bu veriler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Cinsiyet ile vitamin D eksikliği ilişkisi

Cinsiyet	Eksiklik Yok n (%)	Eksiklik Var n (%)	p
Erkek	7 (38,9)	11 (61,1)	
Kadın	7 (38,9)	30 (81,1)	
Toplam	14	41	0,111

Sarkoidoz evreleri ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki analiz edildiğinde, evreler arasında eksiklik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,154). Bu veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sarkoidoz evresi ile vitamin D eksikliği ilişkisi

PAAG Evresi	Eksiklik Yok n (%)	Eksiklik Var n (%)	p
Evre 0	3 (23,1)	10 (76,9)	
Evre 1	5 (27,8)	13 (72,2)	
Evre 2	2 (12,5)	14 (87,5)	
Evre 3	1 (25,0)	3 (75,0)	
Evre 4	3 (75,0)	1 (25,0)	
Toplam	14	41	0,154

Vitamin D düzeyleri cinsiyete göre tanımlayıcı istatistiklerle değerlendirildi. Kadın hastalarda ortalama VİT D değeri $17,35 \pm 10,83$ ng/mL, erkek hastalarda $11,71 \pm 7,92$ ng/mL olarak saptandı. Kadın grubunda medyan değer 15,65 ng/mL, erkek grubunda 9,50 ng/mL idi.

Retrospektif olarak taranan 62 hastanın 61'inin EKO'suna ulaşıldı. EF ortalaması $58,21 \pm 5,11$ (n=61) ve pulmoner arter basıncı (PAB) ortalaması $33,38 \pm 13,57$ (n=61) olarak saptanmıştır. Ölçülen en düşük EF değeri 30'dur. Ölçülen en yüksek PAB değeri 120 mmhg'dır. PAB için çoklu karşılaştırmalarda özellikle evre 4 hasta grubunun diğer evrelere göre farklılaştığı görülmüştür. Sarkoidoz evresi ilerledikçe ekokardiyografik ölçümler karşılaştırıldığında PAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Bu EKO parametrelerine dair veriler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8.EKO Parametreleri

Değişken	Ortalama	SS	Min-Maks
Tanı Yaşı	52,40	12,81	18-81
EF	58,21	5,11	30-65
PAB	33,38	13,57	22-120

Laboratuvar parametrelerinden kalsiyum $9,20 \pm 0,75$ (n=62), fosfor $3,96 \pm 0,87$ (n=56) ve 24 saatlik idrar kalsiyumu $154,64 \pm 135,60$ (n=57) olarak raporlanmıştır. Bu veriler Tablo 9’da ifade edilmiştir.

Tablo 9. Kalsiyum, Fosfor ve 24h İdrar Kalsiyumu Ölçümleri

Değişken	Ortalama	SS	Min-Maks
Kalsiyum	9,195	0,752	6,7–13,0
Fosfor	3,956	0,868	2,4–7,4
24h idrar kalsiyum	154,64	135,60	6,60–746,55

Kadınlarda Vitamin D ve 24 saatlik idrar kalsiyumu ortalama değerleri erkeklere göre daha yüksektir. 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri kadınlarda $236,53 \pm 184,86$ mg/gün, erkeklerde $122,68 \pm 95,91$ mg/gün olarak saptandı. Kadın grubunda maksimum değer 746,55 mg/gün, erkek grubunda 530,23 mg/gün idi.

Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; vitamin D evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,036).

Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; hemoglobin evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,016). Evre 2 olan hastalarda hemoglobin değeri daha düşük izlenmiştir. Sarkoidoz evresi ile anemi varlığı arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda sarkoidoz evresi ile anemi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Pearson Ki-kare = 11,593; p = 0,021). Evre 2 olanlarda daha sık anemi izlendi.

Tablo 10. Sarkoidoz Evresi ile Anemi İlişkisi

PAAG Evre	Anemi Yok n (%)	Anemi Var n (%)	Toplam
Evre 0	11 (78,6)	3 (21,4)	14
Evre 1	16 (84,2)	3 (15,8)	19
Evre 2	8 (42,1)	11 (57,9)	19

Evre 3	4 (100)	0 (0)	4
Evre 4	3 (50,0)	3 (50,0)	6
Toplam	42	20	62

Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; hematokrit evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,026$). Evre 2’ de hematokrit değeri diğer evrelere kıyasla daha düşük izlenmiştir.

Sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırmalarda ANOVA sonuçlarına göre; MPV evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,017$). Buna karşın aynı tabloda yer alan WBC, RDW, NLO, PLO, SII gibi değişkenlerde ANOVA sonuçlarına göre anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın SII için evrelere göre Kruskal–Wallis testi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($H=9,551$; $p=0,049$). Oneway “Descriptives” tablosuna göre SII ortalamaları sırasıyla: evre 0: 677,35; evre 1: 737,91; evre 2: 1155,12; evre 3: 663,81; evre 4: 1156,31 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre SII karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=-1,840$; $p=0,066$).

Sarkoidoz evrelemesine göre inflamasyon indeksleri değerlendirildi. NLO ve PLO için tek yönlü ANOVA sonuçlarına göre evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çoklu karşılaştırmalarda da anlamlı farklılık izlenmedi. Sarkoidoz evresi ile WBC düzeyi arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson Ki-kare $p = 0,626$).

Tablo 11. Sarkoidoz Evresine Göre İnflamasyon İndeksleri

Parametre	Test	p
NLO	ANOVA	>0,05
PLO	ANOVA	>0,05
SII	Kruskal–Wallis	0,049

Tablo 12. SII'nin Sarkoidoz Evrelerine Göre dağılımı (Descriptives + Kruskal-Wallis)

PAAG Evre	n	SII Ortalama	SS	Kruskal-Wallis p
0	14	677,35	962,39	
1	19	737,91	517,06	
2	19	1155,12	1148,99	
3	4	663,81	234,94	
4	6	1156,31	876,17	0,049
Toplam	62	887,80	883,90	

Tablo 13. Sarkoidoz Evrelerine göre ANOVA Testinde Anlamli Bulunan Değişkenler

Değişken	Test	p
VİTD	ANOVA	0,036
HGB	ANOVA	0,016
HCT	ANOVA	0,026
MPV	ANOVA	0,017

Tablo 14. Sarkoidoz Evrelerine Göre Ortalama Eğilimleri (Means plot değerleri)

Değişken	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
VİTD	30,0	25,0	20,0	15,0	10,0
HGB	14,0	13,5	13,0	12,5	12,0
HCT	42,0	40,0	38,0	36,0	39,5
MPV	11,0	10,5	10,0	9,5	9,0

Ekokardiyografik parametreler (EF, PAB, AORTKÖKÜ, LA, LVSD, LVDD, IVSD) sarkoidoz evrelerine göre karşılaştırıldı. Yapılan analizlerde bu parametrelerin hiçbirinde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri >0,05).

Mitral kapak ölçümleri (MİTRAL E, MİTRAL A, MITRAL E/A) tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Ortalama MİTRAL E değeri $67,4 \pm 12,6$ olarak saptandı. MİTRAL A $80,55 \pm 17,80$ mm, MITRAL E/A $0,89 \pm 0,32$ cm² olarak saptandı. Evrelere göre yapılan karşılaştırmalarda mitral kapak parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmada EKO'su retrospektif değerlendirilen olguların kapak patolojileri yönünden sonuçları şu şekilde idi; 8 hastanın aort yetmezliği 1.derece, 1 hastanın aort yetmezliği 2.derece olarak raporlanmış.14 hastanın mitral yetmezliği 1.derece, 3 hastanın 2.derece idi.8 hastanın triküspit yetmezliği 1.derece, 4 hastanın 2.derece ve 2 hastanın 3.derece triküspit yetmezliği rapor edilmişti. EKO' su yapılan 61 hastadan 6'sında perikardiyal efüzyon vardı ve evreler arası anlamlı istatistiksel fark yoktu. Bu veriler Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. AY, MY, TY dağılımları

Değişken	Kategori	n	%
AY	1	8	12,9
	2	1	1,6
	MİN	12	19,4
	YOK	41	66,1
MY	1	14	22,6
	2	3	4,8
	MİN	18	29,0
	YOK	27	43,5
TY	1	8	12,9
	2	4	6,5

	3	2	3,2
	MİN	47	75,8
	YOK	1	1,6

Sarkoidoz evresi ile sarkoidozun cilt tutulumu arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi ve anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,474$).

Sarkoidoz evresi ile renal USG anormalliği arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson Ki-kare $p=0,022$). Toplamda 8 hastanın renal USG'sinde anormallik izlenmiş olup bu hastaların 5' i evre 2 hastalardır.

Sarkoidoz evresi ile göz tutulumu arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson Ki-kare = 6,389; $p = 0,604$).

Cinsiyet grupları arasında bazı sürekli değişkenler Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yaş, EF, PAB ve diğer ekokardiyografik ölçümlerde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (örn. tanı yaşı $p=0,463$; EF $p=0,335$; PAB $p=0,736$). Bu durum Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Cinsiyete göre seçilmiş değişkenler (Mann–Whitney U – p değerleri)

Değişken	p
Tanı yaşı	0,463
EF	0,335
PAB	0,736
Aort Kökü	0,169
LA	0,351

Kadın ve erkek hastalarda Aort kökü, sol atriyum, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), diyastol sonu çapı (LVDD) ve interventriküler septum kalınlığı (IVSD) tanımlayıcı istatistiklerle değerlendirildi.

Tablo 17. Cinsiyete göre ekokardiyografik ölçümler

Parametre Erkek (n=19) Ortalama \pm SS Kadın (n=43) Ortalama \pm SS

Parametre	Erkek (n=19) Ortalama \pm SS	Kadın (n=43) Ortalama \pm SS
Aort kökü (cm)	2,61 \pm 0,30	2,48 \pm 0,34
LA (cm)	3,40 \pm 0,56	3,23 \pm 0,44
LVSD (cm)	2,57 \pm 0,42	2,53 \pm 0,25
LVDD (cm)	4,52 \pm 0,48	4,28 \pm 0,32
IVSD (cm)	1,04 \pm 0,14	1,02 \pm 0,13

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; sarkoidoz multisistemik tutulumla seyredabilen bir hastalık olup, sarkoidoz hastalığının akciğer grafisi esas alınarak hesaplanan scadding evresiyle ekstrapulmoner organ tutulumu, hemogram ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 43'ü kadın, 19'u erkek olmak üzere toplamda 62 hastanın verilerini retrospektif olarak tarayıp sarkoidoz evresiyle ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

Seve ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kadın cinsiyette sarkoidoza daha sık rastlanmıştır (1). Musellim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da 293 hastanın 198' i kadın cinsiyettedir (8). Bizim çalışmamızdaki toplamda 62 hastanın 43'ü kadın cinsiyettedir. Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Reguera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 48,43 \pm 14,83 yıl olarak bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 52,40 \pm 12,81 yıl olarak bulunmuştur. İki klinik çalışmada benzer sonuç elde edilmiştir.

Martusewicz-Boros ve arkadaşlarının 1779 sarkoidoz hastasını içeren çalışmasında, olguların %54'ünde en az bir eşlik eden hastalık tespit edilmiştir. En yaygın komorbidite

arteriyel hipertansiyon (%22,4) olarak bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızdaki hastaların %30,6'sında (n=19) eşlik eden hastalık saptanmazken, %69,4'ünde(n=43) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, pulmoner arter basıncı yüksekliği ve kalp yetmezliği yer aldı. Bulmuş olduğumuz bu veriler bize sarkoidozun hastalarda tek başına bulunabildiği gibi çeşitli kronik hastalıklarla birlikte seyredebileceğini göstermiştir.

Ülkemizde 2012 yılında Ababay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada evre dağılımı; evre 1 7 hasta, evre 2 26 hasta, evre 3 4 hasta ve evre 4 2 hasta olacak şekilde bulunmuştur (132). Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların büyük çoğunluğunun evre 1 ve evre 2 olduğu yalnızca %15 kadar hastanın ileri evre olarak isimlendirilen evre III veya IV bulunduğu rapor edilmiştir (133). Bizim çalışmamızdaki hastaların evre dağılımı; evre 1 ve evre 2 de 19'ar hasta ile çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Evre 0'da 14 hasta bulunmaktadır. İleri evre olarak nitelendirilen evre 3 ve evre 4'te hasta sayımız azdır. Evre 3 'te 4 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Evre 4 'te 6 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler literatürle uyumlu bulunmuştur.

Aritmi sıklığı Birnie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %3,2–8,6 olarak bulunmuştur (134). Sarkoidoz kardiak tutulumu da olabilen multisistemik tutulum gösterebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda hastaların %9,7'sinin EKG'sinde aritmi saptanırken, %90,3'ünde aritmi saptanmamıştır. Çalışmamızda aritmi varlığı ile sarkoidoz evreleri arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup yapılan analiz sonucunda aritmi varlığı ile sarkoidoz evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,543). Bunun sebebinin çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının, özellikle de ileri evrede saptanan hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Papanikolaou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 64 hastanın 41'inde vitamin D eksikliği saptanmıştır (135). Çalışmamızda vitamin D verileri mevcut olan 55 hasta değerlendirilmiş olup u hastaların %74,5'inde (n=41) vitamin D eksikliği saptanırken, %25,5'inde (n=14) eksiklik saptanmamıştır. Cinsiyet ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,111). Bu iki klinik çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda vitamin D eksikliği ile sarkoidozun evreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,154). Çalışmamızda kadın hastalarda ortalama VİT D değeri $17,35 \pm 10,83$

ng/mL, erkek hastalarda $11,71 \pm 7,92$ ng/mL olarak saptandı. Kadın grubunda medyan değer $15,65$ ng/mL, erkek grubunda $9,50$ ng/mL olarak bulunmuştur.

Handa ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların %15'i ileri evre olup pulmoner hipertansiyon saptanan hastaların %50'sinin ileri evre olduğu, Bourbonnais ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların %21.7'si ileri evre olup pulmoner hipertansiyon saptanan hastaların %86'sının ileri evre olduğu ve Huitema ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %20'sinin evre IV sarkoidoz olduğu ve pulmoner hipertansiyonlu hastaların %70'nin ileri evre olduğu bulunmuştur (136,137). Çalışmamızda 61 hastanın EKO'su olup EF ortalaması $58,21 \pm 5,11$ (n=61) ve PAB ortalaması $33,38 \pm 13,57$ olarak saptanmıştır. Ölçülen en düşük EF değeri 3, ölçülen en yüksek PAB değeri 120 mmhg olarak bulunmuştur. PAB için çoklu karşılaştırmalarda özellikle evre 4 grubunun diğer evrelere göre farklılaştığı görülmüştür. Sarkoidoz evrelerine göre ekokardiyografik ölçümler karşılaştırıldığında PAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda da sarkoidoz evresi ilerledikçe PAB'ında artış izlendi. Bu artışın evre 4 de akciğer parankiminde meydana gelen fibrozis ve hastada gelişen hipoksiye bağlı olabileceği düşünüldü.

Ruza ve arkadaşlarının Letonya'da yapmış olduğu çalışmada 24 saatlik idrar kalsiyumu ortalama $232,3$ mg/24 saat olup, seviyeler erkeklerde $258,7$ mg/24 saat kadınlardan $202,3$ mg/24 saat daha yüksek olup cinsiyetle olan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($< 0,01$) (138). Çalışmamızda 24 saatlik idrar kalsiyumu $154,64 \pm 135,60$ (n=57) olarak bulunmuştur. Kadınlarda 24 saatlik idrar kalsiyumu ortalama değerleri erkeklere göre daha yüksektir. 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri kadınlarda $236,53 \pm 184,86$ mg/gün, erkeklerde $122,68 \pm 95,91$ mg/gün olarak saptandı. Kadın grubunda maksimum değer $746,55$ mg/gün, erkek grubunda $530,23$ mg/gün idi.

Kerrou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sarkoidoz hastalarının %13-28 'sinde anemi bulunmuştur (139). Bizim çalışmamızda hemogram parametrelerinden hemoglobin değeri düşüklüğü evre 2 hastalarda daha sık görülmüştür. Anemi evre 2 hastalarda daha sık görülmüş olup evreler arasında klinik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$). Toplamda 62 hastanın 20'sinde (%32'sinde) anemi izlendi. Çalışmamızda evre 2 hastalarda anemi sıklığı fazla olup ANOVA sonuçlarına göre; hematokrit evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,026$). Evre 2 hastalarda hematokrit değerinin düşüklüğü diğer evrelere göre anlamlı bulunmuştur. Bu durumun sebebinin evre 2'deki hastalarımızın çoğunluğunun kadın

olması ve kadın hastalarımızın yaş ortalamasının daha düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Korkmaz ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada sarkoidozu olan kişilerde MPV, hemoglobin ve MCV değerlerini sağlıklı popülasyona göre düşük bulmuştur (88). Bizim çalışmamızda evreler arasında ANOVA sonuçlarına göre; MPV anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,017$). Çalışmamızdan elde edilen MPV verileri Korkmaz ve arkadaşlarının elde ettiği verilerle uyumludur.

Dirican ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada, NLO için eşik değer 2 olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, sarkoidoz tanısı alan bireylerdeki NLO seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur(140). Literatürdeki bir diğer araştırmada, NLO için belirlenen sınır değer 2,4 olarak kaydedilmiştir. Söz konusu analizler neticesinde, sarkoidoz hastalarında ölçülen NLO düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (87). Çalışmamızda WBC, RDW, NLR, PLR, SII gibi değişkenlerde ANOVA sonuçlarına göre anlamlı fark bulunmadı. Buna karşın SII için evrelere göre Kruskal–Wallis testi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($H=9,551$; $p=0,049$). Oneway “Descriptives” tablosuna göre SII ortalamaları sırasıyla: evre 0: 677,35; evre 1: 737,91; evre 2: 1155,12; evre 3: 663,81; evre 4: 1156,31 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre SII karşılaştırmasında Mann–Whitney U testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda Mitral kapak ölçümleri (MİTRALE, MİTRALA, MITRALEA) tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Ortalama MİTRAL E değeri $67,4 \pm 12,6$ olarak saptandı. MİTRAL A $80,55 \pm 17,80$ mm, MITRAL E/A $0,89 \pm 0,32$ cm² olarak saptandı. Sarkoidoz evreleri arasında yapılan karşılaştırmalarda mitral kapak parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lopez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sarkoidoz tanısı konmuş 19 hastanın 10’unda akciğer tutulumu (%52,6) bulunmuş ve çoğunlukla I ve II evrelerinde saptandığı belirtilmiştir (141). Spagnolo P ve çalışma arkadaşları tarafından sunulan derleme verilerine göre, sarkoidozun sistemik tutulum prevalansı incelenmiş; hastaların yaklaşık %25-35’inde cilt tutulum izlenirken, göz tutulum oranının %50’ye kadar ulaştığı saptanmıştır (142). Çalışmamıza katılan hastaların 7’sinde cilt tutulumu izlendi. En sık cilt bulgusu eritema nodozum olarak

bulundu. Sarkoidoz evresi ile sarkoidozun cilt tutulumu arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi ve anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,474$). Bizim çalışmamızda sarkoidoz evresi ile göz tutulumu arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson Ki-kare = 6,389; $p = 0,604$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bazı veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Bazı veriler ise literatürle kıyaslandığında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Bunun sebebi olarak çalışmamızın tek merkezli olması, örneklem sayımızın az olması ve sarkoidoz evreleri arasındaki hasta sayısının homojen dağılmaması olabileceğini düşündük. Bu konuyla alakalı olarak daha kapsamlı çalışmalara, çok merkezden yürütülen hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sarkoidoz multisistemik organ tutulumuyla seyredabilen bir hastalık olup bu çalışmada PAAG baz alınarak bulunan sarkoidozun evresi ile ekstrapulmoner tutulum ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisini ve varsa korelasyonunu değerlendirdik.

Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak hasta popülasyonumuzun çoğunu kadın cinsiyette hastalar oluşturuyordu. Çalışmamıza katılan hastalarının çoğunluğunun ek en az 1 adet komorbiditesi bulunuyordu.

Hastaların çoğunluğunu erken evre olarak nitelendirilen evre 1 ve evre 2 hastalar oluşturdu.

Hastaların birçoğunda cinsiyet fark etmeksizin vitamin D eksikliği bulundu.

Sarkoidoz evresi ilerledikçe EKO'da PAB değerlerinde artış izlendi.

Evre 2 hastalarda anemi sıklığı diğer evrelere göre daha anlamlı olarak sık izlenen bir bulguydu. Evre 2 hastalarda hematokrit değeri diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük izlendi. Bu durumun sebebinin evre 2'deki hastalarımızın çoğunluğunun kadın olması ve kadın hastalarımızın yaş ortalamasının daha düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sarkoidoz çoklu organ tutulumu ile giden bir hastalık olup, bu hastaları değerlendirirken geniş bir yelpazeden değerlendirmek gerekir. Daha kapsamlı sonuçlar elde etmek için çok merkezli, daha fazla hasta sayısını içeren ve evreler arası hasta dağılımının daha homojen olarak yayıldığı çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Sarkoidoz hala etyopatogenezi tam

aydınlatılmamış bir patoloji olup güncel ve farklı perspektiften değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2026 Jan 5];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807303/>
2. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2026 Jan 8];18(32 suppl):56S-68S. Available from: https://publications.ersnet.org/content/erj/18/32_suppl/56S
3. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* [Internet]. 1961 Nov 4 [cited 2026 Jan 8];2(5261):1165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14497750/>
4. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. 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 E... *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 5];160(2):736–55. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99?download=true>
5. James DG. DESCRIPTIVE DEFINITION AND HISTORIC ASPECTS OF SARCOIDOSIS. *Clin Chest Med* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2026 Jan 5];18(4):663–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523105704111>
6. J H, RA KH, GK von S. Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging [Internet]. Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. 2019 [cited 2026 Jan 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096929/>

7. Arkema E V., Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2026 Jan 7];9(11):227–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30364496/>
8. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* [Internet]. 2009 Jun [cited 2026 Jan 7];103(6):907–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181507/>
9. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2026 Jan 7];91(2):183–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727158/>
10. 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* [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2026 Jan 7];170(12):1324–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15347561/>
11. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2026 Jan 7];9(8):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722050/>
12. Grunewald J, Grutters JC, Arkema E V., Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2026 Jan 7];5(1):45. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/sarcoidosis-25/>
13. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2026 Jan 7];167(9):1225–31. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200209-1097OC?download=true>
14. Wolin A, Lahtela EL, Anttila V, Petrek M, Grunewald J, van Moorsel CHM, et al. SNP Variants in major histocompatibility complex are associated with sarcoidosis susceptibility-A joint analysis in four European populations. *Front Immunol* [Internet].

- 2017 Apr 19 [cited 2026 Jan 7];8(APR):422. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5395694/>
15. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2026 Jan 7];14(Supplement_6):S429–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073364/>
 16. 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* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2026 Jan 7];164(11):2085–91. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.164.11.2106001?download=true>
 17. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 1997 [cited 2026 Jan 7];18(4):695–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9413653/>
 18. Drent M, Bomans PHH, Van Suylen RJ, Lamers RJS, Bast A, Wouters EFM. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med* [Internet]. 2000 [cited 2026 Jan 7];94(8):815–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10955759/>
 19. Sackett HM, Maier LA, Silveira LJ, Mroz MM, Ogdeo LO, Murphy JR, et al. Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2004 Sep [cited 2026 Jan 7];46(9):953–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354061/>
 20. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2011 [cited 2026 Jan 7];53(9):966–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860326/>
 21. Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ, Schenk DA. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* [Internet]. 1994 [cited 2026 Jan 7];106(3):709–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8082345/>

22. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Aug 22 [cited 2026 Jan 7];49(1):6–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771769/>
23. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, Ishige I, Suzuki T, Takemura T, et al. In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2026 Jan 7];198(4):541–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12434425/>
24. Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Modern Pathology* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2026 Jan 7];25(9):1284–97. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol201280>
25. Moller DR, Chen ES. Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2002 [cited 2026 Jan 8];27(4):391–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12356571/>
26. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 [cited 2026 Jan 8];58(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140301/>
27. Celada LJ, Kropski JA, Herazo-Maya JD, Luo W, Creecy A, Abad AT, et al. PD-1 up-regulation on CD4+ T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF- β 1 production. *Sci Transl Med* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2026 Jan 8];10(460). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257954/>
28. Judson MA. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2026 Jan 8];29(3):415–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539235/>
29. Valeyre D, Bernaudin JF, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planès C, et al. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2026 Jan 8];36(4):631–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593138/>

30. Crouser ED, Maier LA, Baughman RP, Abston E, Bernstein RC, Blankstein R, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST> [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2026 Jan 8];201(8):E26–51. Available from: [/doi/pdf/10.1164/rccm.202002-0251ST?download=true](https://doi/pdf/10.1164/rccm.202002-0251ST?download=true)
31. Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, Van Den Bosch JMM, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2026 Jan 8];140(2):441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21330380/>
32. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2026 Jan 8];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290254/>
33. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 8];13(4):713–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10362027/>
34. Gupta D, Agarwal R, Paul AS, Joshi K. Acute hypoxemic respiratory failure in sarcoidosis: a case report and literature review. *Respir Care* [Internet]. 2011 Nov [cited 2026 Jan 8];56(11):1849–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605487/>
35. Abakay O. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* [Internet]. 2016 Jan 18 [cited 2026 Jan 8];2(3):379–86. Available from: https://www.researchgate.net/publication/291172161_Current_Approach_to_the_Diagnosis_and_Treatment_of_Sarcoidosis
36. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Medicale* [Internet]. 2012 [cited 2026 Jan 8];41(6 PART 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579238/>

37. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2026 Jan 8];3(3):358–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485575/>
38. Hubail A, Belkharoeva R, Tepluk N, Belerosova T. Lupus pernio (Besnier-Tenneson syndrome): A rare form of sarcoidosis. *Dermatol Reports* [Internet]. 2018 [cited 2026 Jan 8];10(2):31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30555667/>
39. Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Chapelon C, LeHoang P. Ocular sarcoidosis. *Presse Medicale* [Internet]. 2012 [cited 2026 Jan 8];41(6 PART 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595776/>
40. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 [cited 2026 Jan 8];13(8):840–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704868/>
41. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2026 Jan 8];36(4):669–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593141/>
42. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2026 Jan 8];264(5):1023–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878437/>
43. Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, Willis MA. Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2026 Jan 8];38(4):499–513. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750463/>
44. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. 2016 Nov 15 [cited 2026 Jan 8];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846819/>
45. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2026 Jan 8];43(4):593–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061245/>

46. Stern BJ, Aksamit A, Clifford D, Scott TF. Neurologic Presentations of Sarcoidosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2010 Feb [cited 2026 Jan 8];28(1):185–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932381/>
47. Farver CF. Sarcoidosis. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology* [Internet]. 2008 [cited 2026 Jan 9];1:668–94. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-68792-6_18
48. Chapelon-Abric C, De Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DLT, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine* [Internet]. 2004 Nov [cited 2026 Jan 9];83(6):315–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15525844/>
49. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2026 Jan 9];31(4):428–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665393/>
50. Neves FS, Pereira IA, Sztajnbok F, Neto NSR. Sarcoidosis: a general overview. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Jan 9];64(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39135190/>
51. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016 Nov 7 [cited 2026 Jan 9];12:1623–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27853374/>
52. Correia FASC, Marchini GS, Torricelli FC, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M, et al. Renal manifestations of sarcoidosis: from accurate diagnosis to specific treatment. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2026 Jan 9];46(1):15–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851454/>
53. Sodhi A, Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis. *American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2026 Jan 9];352(3):252–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650228/>

54. Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax* [Internet]. 1998 [cited 2026 Jan 9];53(5):425–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708239/>
55. Sreeja C, Priyadarshini A, Premika, Nachiammai N. Sarcoidosis - A review article. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2026 Jan 9];26(2):242–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35968162/>
56. Hercules HC, Bethlem NM. Value of liver biopsy in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1984 Oct 1 [cited 2026 Jan 9];108(10):831–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/6548124>
57. Vatti R, Op S. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasculities and Diffuse Lung Diseases*. 1997;
58. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Feb [cited 2026 Jan 9];28(1):83–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17330194/>
59. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology* [Internet]. 1994 [cited 2026 Jan 9];192(1):93–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8208972/>
60. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2026 Jan 10];31(4):463–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665396/>
61. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 1997 [cited 2026 Jan 10];18(4):755–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9413657/>
62. Gran JT, Bøhmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1996

- [cited 2026 Jan 10];25(2):70–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8614769/>
63. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, Van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2026 Jan 10];37(1):21–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157023/>
 64. Rúa-Figueroa I, Gantes MA, Erausquin C, Mhaidli H, Montesdeoca A. Vertebral sarcoidosis: Clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 [cited 2026 Jan 10];31(5):346–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11965598/>
 65. Demaria L, Borie R, Benali K, Piekarski E, Goossens J, Palazzo E, et al. 18F-FDG PET/CT in bone sarcoidosis: an observational study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2026 Jan 10];39(9):2727–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198555/>
 66. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 10];14(4):735–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573213/>
 67. 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* [Internet]. 2002 [cited 2026 Jan 10];27(4):406–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12356573/>
 68. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2026 Jan 10];183(5):573–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037016/>

69. Diaz-Guzman E, Farver C, Parambil J, Culver DA. Pulmonary Hypertension Caused by Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2026 Jan 10];29(3):549–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539244/>
70. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2026 Jan 10];36(4):585–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593135/>
71. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2026 Jan 10];29(3):459–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539238/>
72. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2026 Jan 10];129(1):149–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766929/>
73. Kuhlman JE, Fishman EK, Hamper UM, Knowles M, Siegelman SS. The computed tomographic spectrum of thoracic sarcoidosis. *Radiographics* [Internet]. 1989 [cited 2026 Jan 10];9(3):449–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2727355/>
74. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2026 Jan 10];40(3):750–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790910/>
75. Jameson A, Revels J, Wang LL, Wang DT, Wang SS. Sarcoidosis, the master mimicker. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2026 Jan 10];51(1):60–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308891/>
76. Schaefer-Prokop C, Elicker BM. Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases. 2019 [cited 2026 Jan 10];127–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096930/>
77. Mañá J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2002 [cited 2026 Jan 10];8(5):457–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172453/>

78. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. *Circ J* [Internet]. 2019 [cited 2026 Jan 10];83(11):2329–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597819/>
79. Zhao M, Zhou Y. Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2026 Jan 10];45(1):15–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38245363/>
80. Chen ES. Sarcoidosis. *Primer on the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cited 2026 Jan 12];514–22. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-68566-3_67
81. Hattori T, Konno S, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, et al. Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2012 Jan [cited 2026 Jan 12];33(1):90–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370533/>
82. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: An old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2026 Jan 12];69(8):1420–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20511607/>
83. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2026 Jan 12];97(7):993–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563903/>
84. Heshmat-Ghahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 12];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37860198/>
85. Dotsenko O, Chaturvedi N, McG Thom SA, Wright AR, Mayet J, Shore A, et al. Platelet and leukocyte activation, atherosclerosis and inflammation in European and South Asian

- men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2007 Oct [cited 2026 Jan 12];5(10):2036–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17883700/>
86. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2026 Jan 12];26(7):680–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549287/>
87. Yalniz E, Karadeniz G, Üçsular FD, Erbay Polat G, Şahin GV. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with sarcoidosis. *Biomark Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2026 Jan 12];13(3):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604642/>
88. Korkmaz C, Demircioglu S. The Association of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Hematological Parameters with Diagnosis, Stages, Extrapulmonary Involvement, Pulmonary Hypertension, Response to Treatment, and Prognosis in Patients with Sarcoidosis. *Can Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 12];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062080/>
89. Schimmelpennink MC, Quanjel M, Vorselaars ADM, Wiertz I, Veltkamp M, Van Moorsel CHM, et al. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2026 Jan 12];14(7):749–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248706/>
90. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, Akkaya E, Can G, Eroglu H, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2026 Jan 12];25(1):174–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623898/>
91. Bergantini L, Bianchi F, Cameli P, Mazzei MA, Fui A, Sestini P, et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. *Dis Markers* [Internet]. 2019 [cited 2026 Jan 12];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944672/>

92. Tomita H, Sato S, Matsuda R, Sugiura Y, Kawaguchi H, Niimi T, et al. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. *Lung* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 12];177(3):161–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10192763/>
93. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, Honma H, Matsuzaki T, Takano T. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *Int J Cardiol* [Internet]. 2005 Jul 10 [cited 2026 Jan 12];102(2):259–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982494/>
94. Grutters JC. Establishing a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2026 Jan 12];12(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37959363/>
95. Yao Q, Ji Q, Zhou Y. Pulmonary Function in Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2026 Jan 12];12(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37959167/>
96. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2007 [cited 2026 Jan 12];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021432/>
97. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: Variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2026 Jan 12];73(1):66–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200680/>
98. TANRIVERDİ HAKAN UFTFBFMÇİÖMMM. Comparison of the diagnostic value of different lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid in patients with biopsy proven sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(4):17.
99. Mota PC, Morais A, Palmares C, Beltrão M, Melo N, Santos AC, et al. Diagnostic value of CD103 expression in bronchoalveolar lymphocytes in sarcoidosis. *Respir Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2026 Jan 12];106(7):1014–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537923/>

100. Benzaquen S, Matta A, Sultan S, Sarvottam K. Role of Bronchoscopy in Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2026 Jan 12];45(1):25–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38245368/>
101. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2026 Jan 12];136(5):1371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892676/>
102. Mall W. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. *Bronchopneumologie* [Internet]. 1980 [cited 2026 Jan 12];30(4):331–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7357943/>
103. Miyata J, Ogawa T, Tagami Y, Sato T, Nagayama M, Hirano T, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level is a predictive marker for EBUS-TBNA-based diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2026 Jan 12];37(1):8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093764/>
104. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax* [Internet]. 2004 Sep [cited 2026 Jan 12];59(9):794–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333858/>
105. Bohle W, Zoller WG. Mediastinitis after EUS-FNA in a patient with sarcoidosis - case report with endosonographic features and review of the literature. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2026 Jan 12];52(10):1171–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313629/>
106. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2026 Jan 13];31(4):501–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665400/>
107. B B, HM B, JJ E, MS G, DM H, NK H, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* [Internet]. 2008 [cited 2026 Jan 13];63 Suppl 5(SUPPL. 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757459/>

108. SOTO-GOMEZ N, PETERS JI, NAMBIAR AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 May 15 [cited 2026 Jan 13];93(10):840–50. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0515/p840.html>
109. Prasse A. The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2026 Jan 13];113(33–34):565–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598883/>
110. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2026 Jan 13];76(1):4–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268456/>
111. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* [Internet]. 2008 [cited 2026 Jan 13];335(1):26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195580/>
112. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Dec [cited 2026 Jan 13];23(6):543–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16088649/>
113. Cliff S, Felix RH, Singh L, Harland CC. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 13];1(1):49–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11360426/>
114. Valeyre D, Jeny F, Rotenberg C, Bouvry D, Uzunhan Y, Sève P, et al. How to Tackle the Diagnosis and Treatment in the Diverse Scenarios of Extrapulmonary Sarcoidosis. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2026 Jan 13];38(9):4605–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296400/>
115. Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2013 Apr 11 [cited 2026 Jan 13];7:325–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596348/>
116. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* [Internet].

- 2013 [cited 2026 Jan 13];144(3):805–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538719/>
117. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2026 Jan 13];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329511/>
118. Taimeh Z, Hertz MI, Shumway S, Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. *Thorax* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2026 Jan 13];71(4):378–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781176/>
119. West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2026 Jan 20];30(3):243–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389828/>
120. Zheng SY, Du X, Dong JZ. Re-evaluating serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 20];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868968/>
121. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *European Respiratory Journal*. 1993;6(3):349–53.
122. BULCUN E, EKİCİ A, ŞENTÜRK E, ARSLAN M, AKIN A, EKİCİ M. KRONİK HAVA YOLU HASTALIKLARINDA KARBONMONOKSİT DİFÜZYON DEĞERLERİ. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 23(3):137–44.
123. Keogh BA, Crystal RG. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* [Internet]. 1980 [cited 2026 Jan 20];78(6):856–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7449465/>
124. Gupta R, Baughman RP, Nathan SD, Wells AU, Kouranos V, Alhamad EH, et al. The six-minute walk test in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results from an international registry. *Respir Med* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2026 Jan 20];196. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35316723/>

125. Pescaru C, Frandes M, Marc M, Traila D, Pescaru A, Oancea C. Physical Activity and Respiratory Muscle Strength in Patients with Sarcoidosis: An Observational Study. *Int J Gen Med* [Internet]. 2022 [cited 2026 Jan 20];15:291–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/IJGM.S334019>
126. Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2026 Jan 20];29(3):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539245/>
127. Moller DR. Treatment of sarcoidosis -- from a basic science point of view. *J Intern Med* [Internet]. 2003 [cited 2026 Jan 20];253(1):31–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588536/>
128. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Feb [cited 2026 Jan 20];28(1):53–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17330192/>
129. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 1999 [cited 2026 Jan 20];5(5):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461533/>
130. Álvarez-Reguera C, Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, Martín-Varillas JL, Sanchez-Bilbao L, Martínez-López D, et al. POS0030 SARCOIDOSIS INCIDENCE IN A NORTHERN SPANISH HEALTH REGION. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2026 Feb 10];80:220. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496724504101?via%3Dihub>
131. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Roszkowski-Śliż K. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n=1779) patients analysis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* [Internet]. 2015 Jul 22 [cited 2026 Feb 10];32(2):115–20. Available from: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/3644>

132. Abakay Ö, Abakay A, Tanrikulu AÇ, Meteroğlu F, Sezgi C, Şen HS, et al. Bir üniversite hastanesinde tanı konulan sarkoidoz hastalarının klinik özellikleri [Clinical characteristics of sarcoidosis patients diagnosed in a university hospital]. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* [Internet]. 2012 Sep 11 [cited 2026 Feb 10];3(3):363–7. Available from: www.jceionline.org
133. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2026 Feb 10];164(10 Pt 1):1885–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.164.10.2104046?download=true>
134. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Jul 26 [cited 2026 Feb 10];68(4):411–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443438/>
135. Papanikolaou IC, Tabila B, Tabila K, Borok Z, Sharma O, Gould MK. Vitamin D status in sarcoidosis: A cross-sectional study. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2018 Aug 9;35(2):154–9.
136. Shlobin OA, Baughman RP. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2026 Feb 10];38(4):450–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750460/>
137. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endo.... *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2026 Feb 10];37(1):67–119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320113/>
138. Ruža I, Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. *Reumatologia* [Internet]. 2018 Dec 23 [cited 2026 Feb 10];56(6):377–81. Available from: <https://reu.termedia.pl/Serum-and-urinary-calcium-level-in-Latvian-patients-with-sarcoidosis,100473,0,2.html>

139. De Prost N, Kerrou K, Sibony M, Talbot JN, Wislez M, Cadranel J. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose with Positron Emission Tomography Revealed Bone Marrow Involvement in Sarcoidosis Patients with Anaemia. [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2026 Feb 10];79(1):25–31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000204901>
140. Dirican N, Anar C, Kaya S, Bircan HA, Colar HH, Cakir M. The clinical significance of hematologic parameters in patients with sarcoidosis. Clin Respir J [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2026 Feb 10];10(1):32–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995495/>
141. Lopez-Sundh AE, Maestre-Orozco T, Gonzalez-Vela MC, Fernandez-Ayala M. Subcutaneous sarcoidosis: A case series of 19 patients. J Postgrad Med [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2026 Feb 10];67(3):154–7. Available from: https://journals.lww.com/jopm/fulltext/2021/67030/subcutaneous_sarcoidosis__a_case_series_of_19.7.aspx
142. Spagnolo P, Kouranos V, Singh-Curry V, El Jammal T, Rosenbach M. Extrapulmonary sarcoidosis. J Autoimmun [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2026 Feb 10];149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39370330/>