

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARKOİDOZLU HASTALARDA TORAKS BT ŞİDDET SKORUNUN SFT,
DLCO VE 6DYT İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet Ali Takeş

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARKOİDOZLU HASTALARDA TORAKS BT ŞİDDET SKORUNUN SFT,
DLCO VE 6DYT İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet Ali Takeş

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Celalettin Korkmaz

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, her zaman sabırla, özveriyle bana yardımcı olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocalarım, başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Adil Zamani olmak üzere Prof. Dr. Turgut Teke, Prof. Dr. Şebnem Yosunkaya, Doç. Dr. Hülya Vatansev, Dr. Öğr. Üyesi Soner Demirbaş'a

Tezimin oluşumundan tamamlanmasına kadar geçen süreçte bilgisinden, tecrübesinden, insanlığından ve hasta yaklaşımından çok şey öğrendiğim, gelecek meslek hayatımda kendisini örnek alacağım, her zaman bana sabırla yardımcı olan ve yeri geldiğinde bir ağabey gibi yaklaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Celalettin Korkmaz'a

Tezimin oluşumunda radyolojik değerlendirme konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Necdet Poyraz'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Her ne kadar şuan yanımda olamasalar da, varlıklarını her zaman kalbimde hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve cennetten beni izlediklerini umduğum canım annem ve canım babama,

Asistanlık eğitimim süresinde tüm zorlukları birlikte göğüslediğimiz, her zaman yanımda olan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli yol arkadaşım, eşim Av. İrem İkvan Takeş'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Sarkoidoz; pek çok organda granülomatöz reaksiyon oluşması ile karakterize, henüz etiyojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. İntratorasik tutulum; simetrik bilateral hiler lenfadenopati ve/veya diffüz akciğer mikronodülleri %90 hastada görülür ve özellikle en çok etkilenen sistem olan lenfatik yapılar boyunca kendini gösterir. Bilgisayarlı tomografi (BT); lenfadenopati ve parankimal anormalliklerin tespitinde akciğer grafisine kıyasla daha hassastır. Bu nedenle diffüz parankimal akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde uzun süredir Toraks BT kullanılmaktadır. Solunum Fonksiyon Testi (SFT) fonksiyonel bozukluğu belirlemede ve hastalık progresyonunun takibinde, tedavi aşamalarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir. Karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) alveolar gaz değişim kabiliyetini gösterir. Sarkoidoz ve benzeri interstisyel akciğer hastalıklarında alveolokapiller membran yüzey alanı, gelişebilen parankimal tutulum ve fibrozis nedeniyle azalabileceğinden DLCO’da düşme görülebilir. 6 dakika yürüme testi (6DYT) hastaların fonksiyonel kapasitesini belirlemek için sıklıkla kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

Amaç: Bu çalışmada amaç; sarkoidozlu hastaların takibinde daha önce kullanımı standart haline gelmemiş olan Toraks BT Şiddet Skoru (TBŞS) ile SFT, DLCO ve 6DYT parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve 1961’den bu yana kullanılmakta olan akciğer grafi tabanlı scadding evreleme sistemi ile kıyaslamaktır.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde ocak 2015 - mayıs 2024 arasında yatarak tetkik ve takibi yapılmış olan 243 sarkoidozlu hastadan hastane kayıtlarında; eş zamanlı (en fazla 3 ay aralığında) akciğer grafisi, toraks BT’si, SFT, DLCO ve 6DYT’si olup 18 yaş üzeri 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık), toraks BT şiddet skorları, scadding evreleri, SFT’deki FVC, FVC%, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75, FEF 25-75%, difüzyon kapasitesi ölçümünde DLCO ve DLCO/VA, 6DYT’deki başlangıç SPO2, bitiş SPO2, desatürasyon yüzdesi, yürüme mesafesi ve yürünen mesafesinin beklenen mesafeye oranları (6DYT%) kaydedildi. Bu parametrelerle TBŞS ve Scadding evrelemesi arasındaki korelasyonlara ayrı ayrı bakılıp bu iki evreleme sisteminin birbirine üstün ve zayıf yönleri araştırıldı. Verilerin analizinde SPSS programı kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Toraks BT şiddeti skoru (TBŞS) ile FEV1(%), FVC(%), DLCO, 6DYT bitiş satürasyonu, ve 6DYT(%) sonuçları arasında negatif yönde orta derecede anlamlı

korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r=-0,441$; $p<0,001$; $r=-0,477$; $p<0,001$; $r=-0,522$; $p<0,001$; $r=-0,417$; $p=0,001$; $r=-0,511$; $p<0,001$). TBŞS ile başlangıç satürasyonu arasında düşük derecede negatif yönde ilişki belirlendi ($r=-0,296$; $p=0,022$). TBŞS ile desatürasyon arasında pozitif yönde, 6DYT mesafesi arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde ilişki saptandı ($r=0,370$; $p=0,004$; $r=-0,341$; $p=0,008$). TBŞS ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75, FEF 25-75, DLCO/VA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $r=-0,194$; $p<0,138$; $r=-0,210$; $p<0,108$; $r=-0,156$; $p<0,233$; $r=-0,109$; $p=0,413$; $r=-0,019$; $p<0,886$; $r=-0,078$; $p=0,553$; $r=-0,242$; $p<0,062$).

Scadding evrelerine göre yapılan korelasyon analizinde evre arttıkça FEV1(%) ve FVC(%) değerleri azalmaktaydı. FEV1(%) ile negatif yönde düşük derecede ve FVC(%) ile negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon saptandı(sırasıyla; $r=-0,29$; $p=0,010$; $r=-0,368$; $p=0,001$). Scadding evreleri arttıkça DLCO ve DLCO/VA değerleri de azalmaktaydı. Scadding evreleriyle DLCO değerinde negatif yönde orta derecede ve DLCO/VA ile negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=-0,493$; $p<0,001$; $r=-0,331$; $p=0,001$). Scadding evreleri arttıkça başlangıç oksijen satürasyon, bitiş oksijen satürasyon değerleri azalmakta, desatürasyon değerleri artmaktaydı. Scadding evreleriyle başlangıç oksijen satürasyon değeri arasında negatif yönde orta dereceli, bitiş oksijen satürasyonunda negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon ve desatürasyon değerleri ile pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon kaydedildi (sırasıyla; $r=-0,467$; $p=0,013$; $r=-0,501$; $p=0,016$; $r=0,374$; $p=0,002$). Scadding evreleri arttıkça 6DYT (m) ve 6DYT (%) değerleri azalmaktaydı. Scadding evreleriyle 6DYT mesafesi(m) ve 6DYT mesafesi (%) değerleri arasında negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=-0,470$; $p=0,003$; $r=-0,462$ $p=0,034$).

Scadding evrelemesi ile toraks BT şiddet skoru kıyaslandığında FEV1(%), FVC(%), DLCO, 6DYT(%) verilerinin TBŞS ile daha yüksek korelasyonda olduğu belirlenmiştir. FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO/VA, başlangıç SpO2, bitiş SpO2, desatürasyon, 6DYT mesafesi verilerinin Scadding evresi ile daha yüksek korelasyonda olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, sarkoidozun akciğer tutulumunun şiddetinin radyolojik olarak derecelendirilebildiği TBŞS ile fonksiyonel parametrelerin hemen hemen tamamına yakınıyla anlamlı korelasyonlar gösterdiğini tespit etmiş olup TBŞS'nun FEV1(%), FVC(%), DLCO, 6DYT(%) verileri ile korelasyon konusunda Scadding evreleme sistemine üstün olduğunu bulmuştur. Bu nedenle TBŞS sarkoidozlu hastaların takibinde göz önünde bulundurulmalıdır. Scadding evreleme sistemine bir alternatif yada iki sistemin modifiye edilerek ortak yeni bir evreleme sistemine geçiş için kapı arayabilir. Bu konuda çalışmamızın benzeri daha geniş

olgu serili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, toraks BT şiddet skoru, SFT, DLCO, 6 dakika yürüme testi

The relationship between thoracic CT severity score and SFT, DLCO and 6MWT in patients with sarcoidosis.

ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a multisystemic disease characterized by the formation of granulomatous reactions/inflamattions in multiple organs, with an unkonwn etiology. Intrathoracic involvement, manifesting as symmetrical bilateral hilar lymphadenopathy and/or diffuse pulmonary micronodules, is observed in 90% of patients, predominantly affecting lymphatic structures, which are the most commonly involved system. Computed tomography (CT) is more sensitive than chest radiography for detecting lymphadenopathy and parenchymal abnormalities. Consequently, Thoracic CT has been extensively used in the diagnosis and follow-up of diffuse parenchymal lung diseases. Pulmonary Function Testing (PFT) is a crucial tool for identifying functional impairment, monitoring disease progression, and assessing treatment stages. The carbon monoxide diffusion test (DLCO) reflects the capacity for alveolar gas exchange. In sarcoidosis and other interstitial lung diseases, a decrease in DLCO can occur due to reduced alveolocapillary membrane surface area, which may result from parenchymal involvement and fibrosis. The 6-minute walk test (6MWT) is a reliable method frequently used to assess patients' functional capacity.

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship/correlation between the Thoracic CT Severity Score (TCSS), which has not yet been standardized for use in the follow-up of patients with sarcoidosis, and the parameters of Pulmonary Function Testing (PFT), DLCO, and the 6-minute walk test (6MWT). Additionally, the study aims to compare this with the Scadding staging system, which has been based on chest radiography and in use since 1961.

Method: A retrospective analysis was conducted on 60 sarcoidosis patients (aged 18 and over) who were admitted to the Department of Pulmonary Diseases at Necmettin Erbakan University Medical Faculty Hospital between January 2015 and May 2024 for inpatient evaluation and follow-up of sarcoidosis. These patients were selected based on the availability

of simultaneous (within a maximum of 3 months) chest X-rays, thoracic CT scans, Pulmonary Function Tests (PFT), DLCO measurements, and 6-minute walk tests (6MWT) in the hospital records. The records of the included patients were retrospectively reviewed. Demographic data (age, gender, comorbidities), thoracic CT severity scores, Scadding stages, PFT parameters including FVC, FVC%, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75, FEF 25-75%, DLCO and DLCO/VA in diffusion capacity measurements, and 6MWT parameters such as initial SPO2, final SPO2, desaturation percentage, walking distance, and the ratio of walked distance to expected distance (6MWT%) were recorded. Correlations between these parameters and both the TCSS and Scadding staging systems were separately analyzed, with the strengths and weaknesses of these two staging systems being investigated. Data were analyzed using the SPSS program. The results were evaluated at a 95% confidence interval, with significance set at $p < 0.05$.

Findings: A moderate, statistically significant negative correlation was found between the Thoracic CT Severity Score (TCSS) and FEV1(%), FVC(%), DLCO, 6MWT final saturation, and 6MWT(%) results ($r=-0.441$; $p<0.001$, $r=-0.477$; $p<0.001$, $r=-0.522$; $p<0.001$, $r=-0.417$; $p=0.001$, and $r=-0.511$; $p<0.001$, respectively). A weak negative correlation was identified between TCSS and initial saturation ($r=-0.296$; $p=0.022$). A low to moderate positive correlation was observed between TCSS and desaturation, while a negative correlation was found between TCSS and 6MWT distance ($r=0.370$; $p=0.004$ and $r=-0.341$; $p=0.008$, respectively). No significant correlations were found between TCSS and FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75, FEF 25-75%, and DLCO/VA ($r=-0.194$; $p=0.138$, $r=-0.210$; $p=0.108$, $r=-0.156$; $p=0.233$, $r=-0.109$; $p=0.413$, $r=-0.019$; $p=0.886$, $r=-0.078$; $p=0.553$, and $r=-0.242$; $p=0.062$, respectively). In the correlation analysis conducted according to Scadding stages, it was observed that as the stage increased, FEV1(%) and FVC(%) values decreased. A weak negative correlation with FEV1(%) and a low to moderate negative correlation with FVC(%) were found to be statistically significant ($r=-0.29$; $p=0.010$ and $r=-0.368$; $p=0.001$, respectively). As the Scadding stages increased, DLCO and DLCO/VA values also decreased. A moderate negative correlation with DLCO and a low to moderate negative correlation with DLCO/VA were identified in relation to Scadding stages ($r=-0.493$; $p<0.001$ and $r=-0.331$; $p=0.001$, respectively). As the Scadding stages increased, initial oxygen saturation and final oxygen saturation values decreased, while desaturation values increased. A moderate negative correlation was found between Scadding stages and initial oxygen saturation, as well as final oxygen saturation, and a low to moderate positive

correlation with desaturation values ($r=-0.467$; $p=0.013$, $r=-0.501$; $p=0.016$, and $r=0.374$; $p=0.002$, respectively). Additionally, as the Scadding stages increased, the 6MWT distance (m) and 6MWT distance (%) values decreased. A moderate negative correlation was found between the Scadding stages and both the 6MWT distance (m) and 6MWT distance (%) values ($r=-0.470$; $p=0.003$ and $r=-0.462$; $p=0.034$, respectively). When comparing Scadding staging with the Thoracic CT Severity Score (TCSS), it was determined that the correlations with FEV1(%), FVC(%), DLCO, and 6MWT(%) were higher for TCSS. On the other hand, FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO/VA, initial SpO₂, final SpO₂, desaturation, and 6MWT distance values were found to have higher correlations with Scadding staging.

Conclusion: Our study found that the Thoracic CT Severity Score (TCSS), which can radiologically grade the severity of pulmonary involvement in sarcoidosis, demonstrated significant correlations with nearly all functional parameters. Additionally, it revealed that TCSS showed stronger correlations with FEV1(%), FVC(%), DLCO, and 6MWT(%) data compared to the Scadding staging system. Therefore, TCSS should be considered in the follow-up of patients with sarcoidosis. This finding may pave the way for considering TCSS as an alternative to the Scadding staging system or for developing a new, combined staging system by modifying both approaches. To further explore this, larger-scale multicenter studies with broader case series similar to ours are needed.

Keywords: Sarcoidosis, Thoracic CT Severity Score, PFT, DLCO, 6 Minute Walk Test

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2.ETİYOLOJİ.....	3
2.2.1 Genetik Faktörler	3
2.2.2.Çevresel Faktörler	4
2.2.3.Enfeksiyöz Etkenler	5
2.3.İMMÜNOPATOGENEZ.....	5
2.4.PATOLOJİ	6
2.5.KLİNİK	8
2.6.TANI	14
2.7.TEDAVİ	16
2.7.1.Medikal Tedaviler	186
2.7.2Transplantasyon.....	18
2.8. TAKİP	
2.8.1.Solunum Fonksiyon Testi (SFT).....	19
2.8.2. Karbon Monoksit Difüzyon Testi (DLCO)	20
2.8.3. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT).....	21
2.9. PROGNOZ.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.Gereç ve Yöntem	23
3.2.İstatistiksel Metod	23
4. BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

TBŞS	:Toraks BT Şiddet Skoru
6 DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
ACCESS	: A case control etiologic study of sarcoidosis
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CO	: Karbon monoksit
DLCO	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DM	: Diyabetes mellitus
FEF 25-75	: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
FEV1	: Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim
FVC	: Zorlu vital kapasite
HLA	: Human leucocyte antigen
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
MmHg	: Milimetre cıva
Mt	: Metre
lt	: Litre
PAAG	: Postero anterior akciğer grafisi
PEF	: Zirve ekspiratuar akım hızı
PET-BT	: 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SpO2	: Periferik oksijen satürasyonu
SPSS	: Statistical package for social sciences
Sn	: Saniye
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
Treg	: Regülatuar T hücreleri
VA	: Alveolar volüm

ŞEKİLLER

Şekil 1: Sarkoidozun patolojik özellikleri

Şekil 2: Evrelere göre radyografi özellikleri

Şekil 3: Sarkoidoz hastalarında Scadding evre dağılımı

Şekil 4: Scadding evrelerine göre FVC % dağılımı

Şekil 5: Scadding evrelerine göre FEV1% dağılımı

Şekil 6: Scadding evrelerine göre DLCO dağılımı

Şekil 7: Toraks BT evrelerine göre FVC % dağılımı

Şekil 8: Toraks BT evrelerine göre FEV1 % dağılımı

Şekil 9: Toraks BT evrelerine göre DLCO dağılımı

TABLULAR

Tablo 1: Scadding evrelemesi, özellikleri ve görülme sıklığı

Tablo 2: Basamak tedavileri

Tablo 3: Hastalarda demografik ve komorbidite verilerinin dağılımı

Tablo 4: Hastalarda Solunum Fonksiyon Testleri ve 6 Dakika Yürüme Testi verilerinin dağılımı

Tablo 5: Hastalarda Scadding evreleme ve toraks BT skor dağılımı

Tablo 6: Hastalarda Scadding evresine göre Solunum Fonksiyon Testleri ve 6 Dakika Yürüme testi verilerinin dağılımı

Tablo 7: Toraks BT Şiddeti- Toplam skor ve desatürasyon ile Solunum Fonksiyon Testleri ve 6 Dakika Yürüme Testi verilerinin ilişkisi

Tablo 8: Scadding evreleri ile SFT, DLCO, 6DYT verileri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 9: TBŞS ile SFT, DLCO, 6DYT verileri arasındaki korelasyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz; çeşitli organlarda granülom oluşumu ile karakterize, henüz etiyojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. İntatorasik tutulum; simetrik bilateral hiler lenfadenopati ve/veya diffüz akciğer mikronodülleri ile %90 hastada görülür ve özellikle en çok etkilenen sistem olan lenfatik yapılar boyunca meydana gelir. Tanının henüz standardize edilmiş kriterleri bulunmamakla beraber tanı üç ana kritere dayanmaktadır. Bu kriterler şu komponentlerden oluşmaktadır; uyumlu bir klinik ile prezente olması ve/veya radyolojik görünüm, bir veya daha fazla dokuda nekrotizan olmayan granümatöz inflamasyonun histopatolojik kanıtı ve diğer granümatöz hastalık yapan nedenlerin dışlanmasıdır (1).

Solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri arasında zorlu vital kapasite (FVC) olarak bilinen toplam ekshale edilen hava hacmi, birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim olarak bilinen ekshalasyon hacmi (FEV1), bunların oranı olan FEV1/FVC parametresi, maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF 25-75) ve zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) yer alır(2). Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), soluk alınan havadan kan dolaşımına gaz transfer etme yeteneğini değerlendirmek için kullanılan bir ölçümdür. Karbon monoksit (CO), hemoglobine yüksek afinitesi olan bir gazdır ve oksijenin izlediği yol ile aynı yoldan geçer ve sonunda hemoglobin ile bağlanır. Bu test için inhalasyon yoluyla alınan CO, hemoglobin ile olan yüksek afinitesi (oksijene göre kıyaslanınca 200 ila 250 kat daha fazla) sebebiyle kullanılır(3). Altı dakika yürüme testi (6DYT), basit, ucuz ve efektif bir kardiyopulmoner fonksiyon testi yöntemidir. Basit yapısı, fiziksel aktivite esnasında yer alan birçok sistemin entegre edilmiş bir şekilde değerlendirmesine olanak tanır. Özellikle, test sonuçları, fonksiyonel kapasitedeki bozulmanın ağırlığını saptamada yardımcı olabilir ve bazı kardiyovasküler ve pulmoner durumlar için tedavi değişikliklerine gidilmesi hususunda hekime yol gösterici olabilir(4).

Toraks Bilgisayarlı Tomografi şiddet skoru (TBŞS); beş akciğer lobunun her biri için tutulum derecesini ayrı ayrı değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir ve şu şekilde hesaplanır; 0% (herhangi bir tutulum yok), 1%-25% (minimal tutulum), 26%-50% (hafif tutulum), 51%-75% (orta düzeyde tutulum) ve 76%-100% (ciddi tutulum) (5, 6).

Çalışmadaki amacımız; 1961 yılından beri kullanılan postero anterior akciğer grafisine (PAAG) göre yapılan Scadding evrelemesi ile toraks BT Şiddet skorunu kıyaslamak, sarkoidoz tanı, takip ve izleminde kullanılan testler olan SFT (FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, FEF 25-75), difüzyon kapasitesi (DLCO ve DLCO/VA), 6 Dakika Yürüme Testi (başlangıç

periferik oksijen satürasyonu (SPO2), bitiş SPO2, desatürasyon yüzdesi, yürünen mesafe (metre), yürünen mesafe (%)’nin Scadding evrelemesi ve toraks BT şiddet skoru ile olan ilişkisini öğrenip birbirlerine olan üstünlükleri araştırmaktır. Literatür incelememize göre bu alanda yapılan bu kadar kapsamlı başka bir çalışma yoktur ve çalışmamız bu içerikte yapılacak ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz, ilk olarak 1889 yılında Besnier ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bilinmeyen bir etiyolojiye sahip olup, çeşitli organların nekrotizan olmayan granülomlarla infiltre olmasına neden olan multisistemik bir hastalıktır. Sarkoidozun nedeni henüz anlaşılamamış olsa da, granülom oluşumunun altında yatan mekanizmaların genetik yatkınlık ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere multifaktöriyel bir çok nedenin birleşiminden meydana geldiği düşünülmektedir(1). Hastalık her yaşta başlayabilmekle birlikte çoğunlukla 20 ila 40 yaşlar arasındaki bireyleri etkiler ve nadiren 65 yaş üzerinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir(7). En fazla tutuluma maruz kalan organlar; akciğerler (>%90), deri (%20-35) ve gözlerdir (%20-30). Karaciğer, dalak, lenf nodları, tükrük bezi, kalp, merkezi sinir sistemi, kas, kemik ve diğer organlarda da tutulum gözlemlenebilmektedir(8). Sarkoidozda morbidite ve mortalite, hastaların %90’ından fazlasında meydana gelen pulmoner tutulum ile yakından ilişkilidir(7).

Sarkoidoz; her etnik köken ve yaşta ortaya çıkabilir. Ancak, Afrika kökenli Amerikalılar ve İskandinavlarda, Kafkas nüfusa göre kıyaslandığında hastalığın daha yüksek insidansa sahip olduğu görülmüştür. Vakaların yaklaşık olarak %70’i, başvuru anında 25 ile 40 yaş arasında görülür ve 50 yaş üstü kadınlarda ikinci bir pik vardır. Yıllık insidansın 100.000 kişi başına 2.3 ile 11 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tahmini prevalans 100.000 kişi başına 2.17 ile 160 arasında değişmektedir. Bu yüksek variabilite, eskiden yapılan serilerde sarkoidozu tanımlamak için kullanılan çeşitli tanı araçları ve her kohortun etnik yapısı ile açıklanabilir. Zira etnik yapı farklılıklarına göre sarkoidoz prevalansının değişebildiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde bir sağlık bakım organizasyonunda yapılan beş yıllık bir çalışmada yıllık insidans Kafkas kökenli Amerikalılar arasında 100.000 kişi başına 10.9, Afrika kökenli Amerikalılar için ise 35.5 olarak belirlenmiştir. Kafkas kökenli Amerikalılar için ömür boyu sarkoidoza yakalanma olasılığı %0.85, Afrika kökenli Amerikalılar için ise bu oran %2.4 olarak saptanmıştır(1). Türkiye’de 2009 senesinde yayımlanan bir makalede, 2 sene içinde 198’i kadın, 95’i erkek olan 293 yeni

tanı konmuş vaka kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önünde tutularak yapılan hesaplamalarda Türkiye’de sarkoidoz insidansı 100.000’de 4 şeklinde belirlenmiştir. Kadınların erkeklere olan oranı ise 2.08’dir. Kadınların hesaplanan yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamasına göre 10 yaş daha fazla olarak bulunmuştur(9).

2.2. ETİYOLOJİ

Modern tıbbın tüm imkanlarına rağmen sarkoidozun nedeni hala bilinmezliğini korumaktadır. Sarkoidoz ilk kez 1900’lerin başında farklı bir klinik durum olarak tanındığında, araştırmacılar nedeninin bulaşıcı bir etken olabileceğini öne sürmüşlerdi. Dünya çapında 1950’ler ve 1960’larda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çeşitli olarak ortaya çıkan hipotezler; sarkoidozun bulaşıcı veya çevresel etkenler nedeni ile oluşabileceğini ortaya koydu ancak hiçbir hipotezin doğruluğu kesin olarak ispatlanamadı. (10). En son kabul gören görüş; hastalığın henüz bilinmeyen bir antijene maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde geliştiği yönündedir. Genetik faktörler yalnızca sarkoidoz geliştirme riskini değil, aynı zamanda oldukça değişken ve öngörülmesi zor olan hastalık seyrini de etkiler(11).

2.2.1. Genetik Faktörler

Sarkoidozlu hastalarda aynı ailede vakaların ortaya çıkışı ve hastalığın insidansındaki ırklar arasında sayısal farklılıklar ile klinik progresyon, genetiğin bu hastalığın gelişimi ile olası bir bağlantısını desteklemektedir. Bu bulgular, İsveç’te yapılan ve 1964 ile 2013 yılları arasında değerlendirilen 23.880 sarkoidozlu hastayı içeren büyük bir çalışmanın bulguları ile desteklenmektedir. Analiz edilen vakaların %39’unda kalıtsal bir yatkınlık izlendi ve ≥ 1 birinci derece akrabası sarkoidoz olanların sarkoidoz gelişme riskinde 3.7 kat artış olduğu bulundu(12). Sarkoidoz ile en güçlü ve tutarlı olarak ilişkilendirilen risk faktörü; HLA sınıf I (HLA-A, -B ve -C) ve sınıf II (HLA-DP, -DQ ve -DR) genlerinden oluşan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesidir. Özellikle HLA sınıf II varyantları olan HLA-DRB1 ve DQB1 alelleri, sarkoidozlularda en sık rapor edilen ve sarkoidozla ilişkili olduğu düşünülen alellerdir. Örneğin, B10301/DQB10201, çeşitli hasta gruplarında iyi bir prognoz öngördüren Löfgren sendromu ile güçlü bir bağlantıya sahiptir. HLA-DRB1*14:01 allelini taşıyan bireyler daha sıklıkla kronik hastalık geliştirir ve HLA- DRB103:01-DRB301:01 allelini taşıyanlar daha sıklıkla pulmoner sarkoidoza sahip olma eğilimindedirler(12). Bu konudaki en değerli çalışmalardan biri olan Sarkoidozun Ailesel Kümelenmesi A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) çalışmasında, sarkoidoz tanılı bir hastanın birinci veya ikinci dereceden olan akrabalarında hastalık riskinin, kontrol grubu ile kıyaslandığında 4.7 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu çok merkezli çalışmaya katılan 706 kişilik;

yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafi olarak eşleştirilmiş vaka ve kontrolün, 10.862 birinci ve 17.047 ikinci derece akrabasında hastalık oluşumuna ilişkin veriler kullanılarak sarkoidozun ailesel göreceli riski tahmin edilmiştir. Bu çalışmada, kardeşler en yüksek göreceli riske sahipti; olasılık oranı 5.8 olup ardından amcalar 5.7, büyükanne ve büyükbabalar 5.2, ve en son ebeveynler 3.8 geliyordu. Beyaz vakalar, Afrika kökenli Amerikalı vakalarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha yüksek ailevi göreceli riske sahipti (18,0'a karşı 2,8)(13).

2.2.2. Çevresel Faktörler

Sarkoidoz hastalarında en sık etkilenen ve tutulum meydana gelen iki organ akciğerler ve cilttir, bu organlar sürekli olarak çevre ile temas halindedir. Çevre; tekrarlanan maruziyetler sonucu granülom oluşumlarını ve immünolojik reaksiyonları tetikleyebilen birçok enfeksiyon dışı ajan içerdiğinden, buna istinaden çevresel ajanların sarkoidoza neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Granümatöz akciğer enflamasyonuna neden olabilen çevresel ajanlar arasında, sarkoidoza benzer bir akciğer hastalığına yol açabilen berilyum ağırlıklı olarak incelenmiştir. Berilyuma maruz kalmak, akut pnömonitise ve kronik granümatöz akciğer hastalığına neden olabilir(10). Türkiye’de 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada sarkoidoz riskinin artışına sebebiyet veren bir meslek veya maruziyet etkeni saptanmamıştır(9).

2004 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise sarkoidoz hastalarında insektisidlere maruziyetin, insektisid kullanılan endüstrilerde çalışmanın, küf ve rutubete mesleki maruz kalmanın, evde klima kullanımının daha sık raporlandığı bildirildi. Doğumda, çocuklukta veya yetişkinlikte kırsalda veya şehirde yaşamakla önemli bir ilişki gözlemlenmedi. Sağlık çalışanları arasında sarkoidoz riskiyle anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(14).

Ayrıca, Dünya Ticaret Merkezi felaketinden kurtarma görevlilerinin, nekrotizan olmayan epitelooid granülomların oluşumunu içeren 'sarkoidoz benzeri akciğer hastalığı' geliştirme riski altında olduğu gösterilmiştir(15). Enfeksiyöz bir ajan sarkoidozu tetikleyebilir ve birçok çalışma, sarkoidozlu hastalardan alınan örneklerde mikroorganizma DNA'sı ve protein antijenlerinin prevalansının arttığını gözlemlemiştir; ancak bu çalışmaların tümü kesitseldir(16). Birçok çalışma, mikrobiyal biyoaerosoller ve muhtemelen inorganik materyaller gibi solunan çevresel faktörlerin sarkoidozu tetikleyebileceğini öne sürmektedir(11).

2.2.3. Enfeksiyöz Etkenler

Yapılan araştırmalar, mikrobiyal enfeksiyonların sarkoidoz etiyolojisiyle bağlantılı olabileceğini dūřündürmektedir. Ancak, mikrobiyal enfeksiyonların sarkoidoza nasıl neden olduğuna dair patojenik mekanizmalar üzerinde henüz bir fikir birliği yoktur. Ayrıca, sarkoidozda belirli mikrobiyal ajanların rolü olabileceği üzerinde de bir uzlaşı olmamakla beraber mycobakteriyel ve propionibakteriyel organizmalar son on yılda yapılan çoęu araştırmanın ana odağı olmuştur(17). 1980 ile 2006 yılları arasında yayımlanan çalışmaların bir meta-analizinde, sarkoidoz dokularının toplamda %26'sında mikobakteriyel nükleik asit bulunduğu ve sarkoidoz dokularında mikobakteriyel nükleik asit bulunma olasılığının kontrol dokularına göre 10 ila 20 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır(18).

Japon araştırmacılar, ilk kez yaklaşık 35 yıl önce sarkoidozlu olan hastalardan akciğer ve lenf nodu dokularından kùltürle Propionibacterium acnes izole ettiklerini bildirdiler(19). Eishi ve arkadaşlarının, Japon ve Avrupalı hastalardan elde edilen sarkoidoz doku örneklerinin sonuçları şu şekildeydi. Propionibacterium acnes genomları; Japon hastalarda %81, İtalyan hastalarda %94, Alman hastalarda %82 ve İngiliz hastalarda %100 bulundu. Propionibacterium granulosum genomları Japon hastalarda %53, İtalyan hastalarda %82, Alman hastalarda %36 ve İngiliz hastalarda %67 oranında bulundu. Bu alışmada, Eishi ve arkadaşları, sarkoidozlu hastalarda Propionibacterium acnes'in okùlt olarak bulunduğunu ve belirli koşullar altında Propionibacterium acnes'e karşı immùn sistemin aşırı duyarlılığı sonucunda sarkoidoz hastalığının oluştuğunu öne sürmüşlerdir(20).

Mantarlar, virüsler, bakteriler ve diğer birçok patojenik etkenin sarkoidoza neden olabileceği dūřünölmüřtür ancak bu konuda henüz yeterli kanıtlar mevcut değildir. Daha sonra Chlamydia, Cryptococcus ve Histoplasma türleri ile enfekte olan hastalarda bilateral hiler lenfadenopati ve nodüler tarzda akciğer lezyonlarıyla birlikte sarkoidoz benzeri patolojik bulguların görölmesi, endemik patojenlerle olan enfeksiyonları dışlamanın önemini vurgulamaktadır(17).

2.3. İMMÜNOPATOGENEZ

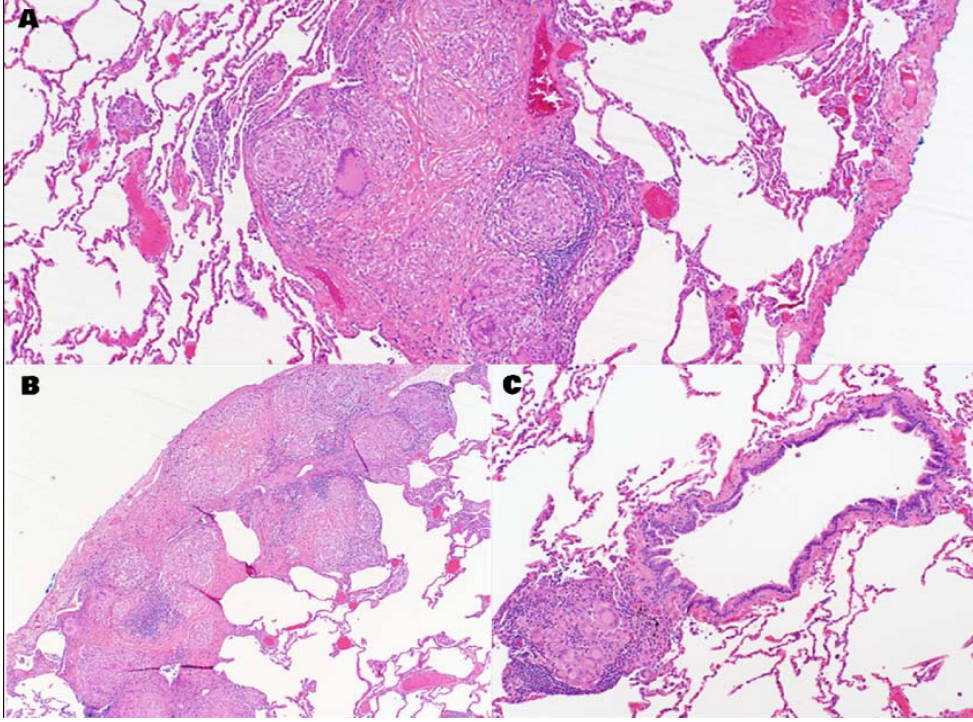
Sarkoidoz hastalığının gelişmesinde T lenfositlerin kilit bir rolü vardır; çünkü bunlar hücresel bağışıklık reaksiyonunu ortaya çıkartır ve genellikle yüksek bir CD4/CD8 oranı ile ilişkilendirilirler. Sarkoidoz; lenfositler, monositler, mast hücreleri ve fibroblastların yanı sıra makrofajlar, çok çekirdekli dev hücreler ve epitelioid hücreler içeren non-kazeifiye

granülomlarla kendini gösterir. Tümör nekrotizan faktör (TNF) ve TNF reseptörlerinin bu hastalığın gelişiminde bir rolü olduğu düşünülmektedir, çünkü her ikisinin de bu hastalıkta arttığı tespit edilmiştir. Bu durum tedavide kullanılan infliksimab gibi anti-TNF ajanlarının rolü ile kanıtlanmıştır. T lenfositlerinin rolüne ek olarak, B lenfosit hiperreaktivitesi ve immünglobulin üretiminin de hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Aktif sarkoidoz, ayrıca hipergamaglobulinemi ile de ilişkilendirilmiştir(21).

Regülatuar T hücrelerin (Treg) de sarkoidozun patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Treg hücreleri; interlökin-10 (IL-10) ve transforming growth factor β (TGF β) gibi bağışıklık sistemini süprese edici sitokinlerin salgılanmasını artırarak veya yüzeylerindeki CD25 molekülleri ile çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla CD4+ ile CD8+ T lenfositlerin çoğalmasını kontrol ederek otoimmün reaksiyonları inhibe eden bir lenfosit alt kümesidir. Bu hücreler; anti-proliferatif aktivite göstermelerine rağmen, sarkoidozda artan apoptotik mekanizmalardan ötürü TNF- α salgılanmasının tamamen inhibisyonunu sağlayamamaktadırlar. Granülomlardaki Treg hücrelerinin fonksiyonun bozukluğunun yanı sıra, kan dolaşımında artan Treg hücreleri sebebiyle immün anerji görülmektedir(22).

2.4. PATOLOJİ

Sarkoidozla uyumlu görüntüleme bulgularının, patolojik tanı olmaksızın uygun klinik bulgular eşliğinde tanı koymak için yeterli olduğu ileri sürülmüştür, ancak Amerikan Toraks Derneği (ATS) rehberleri, klasik Löfgren sendromu semptomlarının bulunmadığı ve hastalardaki semptomların hızlı ve spontan şekilde iyileşmediği durumlarda kesin tanı konulması açısından histolojik doğrulamanın gerektiğini vurgulamaktadır. Patolojik olarak sarkoidozun klasik tanımı ise şu şekildedir: “Lameller hiyalin kollajenle çevrili, iyi oluşmuş, sıkı paketlenmiş, nekrotizan olmayan granülomlar”dır (Şekil 1)(23). Bunlar, sentrilobüler bronkovasküler demetlerle ilişkili olan pulmoner lenfatikler boyunca ve interlobüler septalar ve plevral yüzeyler boyunca yerleşmiştir. Klasik olarak nekrotize olmayan granülomatöz enflamasyon tanımına rağmen, akciğer biyopsilerinin yaklaşık %20'sinde bir miktar nekroz bulunmaktadır. Ancak alınan biyopsi materyalinde geniş nekroz sahalarının bulunması, enfeksiyöz ajanların daha dikkatli bir şekilde araştırılmasını gerektirir(24).



Şekil 1: Sarkoidozun Patolojik Özellikleri.

Sarkoid granülomları esas olarak epitelioid hücreler/makrofajlar, dev hücreler ve lenfositlerden oluşan, nekrotizan özellik göstermeyen granülomlar ve lameller hyalin kıkırdak ile çevrilidir. Yukarıda gösterilen şekilde olduğu gibi granülomlar tipik olarak lenfatik yapıları takip eder ve sadece interlobüler septa boyunca (A) görülmez, aynı zamanda subplevral (B) ve peribronkovasküler (C) bölgelerde de gözlemlenir(23).

Sarkoidozlu hastalarda bronkoalveolar lavaj, hassas fakat özgül olmayan bir bulgu olan lenfositozu gösterebilir ve bronkoalveolar lavajda artmış CD4/CD8 hücre oranı ile lenfositoz, sarkoidoz tanısını destekleyen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır(25). CD4/CD8 oranının 3.5'un üzerinde bir değer olması sarkoidoz tanısı konulması açısından %60 duyarlılık ve %90-95 özgüllüğe sahip bir bulgudur Bronkoalveolar lavaj, aynı zamanda enfeksiyöz etkenlerin ekarte edilmesinde de fayda sağlamaktadır. (23).

Transbronşiyal akciğer biyopsisi, granülomları doğrudan gösterme özelliğine sahiptir. Radyolojik tutulum olan hastalarda, transbronşiyal biyopsi %66-95 oranında tanı koydurucu sonuçlar verebilir(25). Endobronşiyal mukoza biyopsisinin tanısal verimi, bronkoskopide görünür anormallikler mevcut olduğunda yüksektir (>%70), ancak hava yolu açık ve mukoza normal görünümdeyse yalnızca yaklaşık %30'dur. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde yapılan transbronşiyal iğne aspirasyon (EBUS) biyopsileri, özellikle görüntüleme lenfadenopati saptanan hastalarda tanı verimliliğini büyük ölçüde artırır. Radyolojik

görüntülemelerde lenfadenopati saptanan hastaların yaklaşık %80'inde EBUS ile alınan biyopside nekrotize olmayan granülomlar görülür(26).

2.5. KLİNİK

Konstitüsyonel semptomlar sarkoidozda sık görülmektedir(27). Çeşitli serilere göre sarkoidozlu hastalarda yorgunluk prevalansı %50 ile %70 oranları arasında değişebilmektedir. Yorgunluk semptomu, sarkoidoza özgü bir semptom olmayıp hipotiroidizm, anksiyete, depresyon ve daha birçok hastalık ile ilişkilendirilebilir(28). Sarkoidozda yorgunluk semptomu son derece önemlidir çünkü yapılan çalışmalarda yorgunluğun yaşam kalitesini azalttığı gösterilmiştir(29). Sarkoidozda diğer non-spesifik konstitüsyonel semptomlar arasında ateş ve kilo kaybı bulunabilir. Çoğu durumda ateş subfebrildir, ancak bazen 39 ile 40°C'lere kadar ulaşabildiği tespit edilmiştir(30). Sarkoidoz; nedeni bilinmeyen ateşin bir nedeni olabilir ve bu klinik prezentasyon ile karşılaşıldığında akılda tutulması gereken ön tanılar arasından yer almalıdır(31). Kilo kaybı ve gece terlemeleri gibi diğer konstitüsyonel semptomlar, sarkoidozun başlangıç klinik prezentasyonunda görülebilir(30). Özellikle, sarkoidozun hepatik manifestasyonları olan hastalar, anoreksi ile birlikte ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı ile hastaneye başvurabilirler ve bu semptomları olan hastalarda ön tanılar arasında sarkoidoz mutlaka akılda tutulmalıdır(32).

Hastaların %90'ından fazlasında akciğerler tutulumu görülmektedir. Öne çıkan semptomlar arasında %30-50 oranında görülen nefes darlığı, kuru öksürük ve göğüs ağrısı bulunmaktadır. Kan tükürme nadir olarak gözlemlenir. Birçok diğer interstisyel akciğer hastalığının aksine, çomak parmak ve ince raller bu hastalarda genellikle görülmemektedir(33).

Sarkoidozlu hastalarda larenks, trakea ve bronş tutulumu da görülebilir, bu da stridor, hava yolu tıkanıklığı ve bronşektaziye yol açabilir. Bronşiyal hiperreaktivite insidansı artmıştır. Plevral efüzyon, pnömotoraks ve plevral kalınlaşma nadir görülen bulgular arasındadır(34).

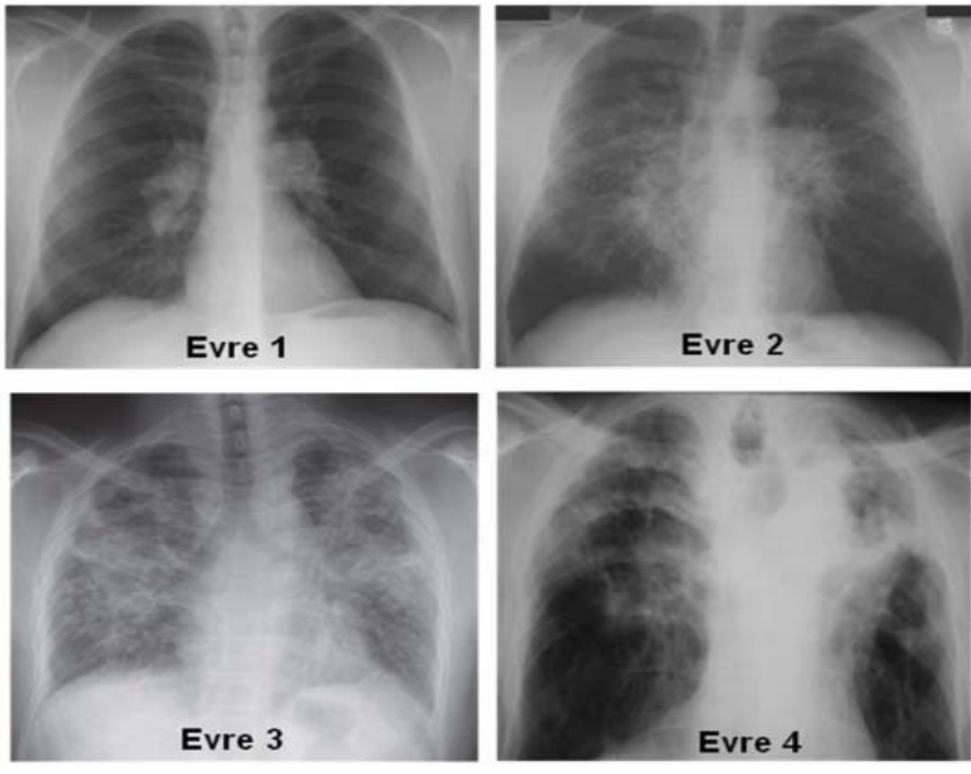
Sarkoidoz 1961'den bu yana radyolojik olarak PAAG baz alınarak Scadding evrelemesine göre sınıflandırılır. Evreleme aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(tablo 1).

Tablo 1: Scadding evrelemesi, özellikleri ve görülme sıklığı

Evre	PA AC Grafide Bulgular	Sıklık
Evre 0	Normal grafi (bulgu yok)	%5
Evre 1	Bilateral hiler lenfadenopati	%40-60
Evre 2	Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon	%25-30
Evre 3	Lenfadenopati olmadan parankimal infiltrasyon	%10-15
Evre 4	Parankimal fibrozis bulguları	%5-10

Bu sınıflamada evre 0; normal PAAG bulguları olup sıklığı %5'tir, evre 1; bilateral hiler lenfadenopati mevcut olup sıklığı %40-60'tır, evre 2; bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon mevcut olup sıklığı %25-30'dur, evre 3; lenfadenopati olmadan parankimal infiltrasyon olup sıklığı %10-15'tir, evre 4; parankimal fibrizos bulguları olup sıklığı %5-10'dur(35).

Evre I hastalıkta, akciğer parankiminin radyolojik olarak etkilenmemesi durumunda dahi akciğer biyopsisinde hastaların %80'inde granülomlar görülebilir. Tek taraflı ve çoğunlukla sol taraflı hilus lenf nodu büyümesi son derece nadir olarak görülür. Kalsifiye hilus lenf nodları hastaların %5'inde görülebilir ve bu durumda hastalarda uzun süredir sarkoidoz mevcut olduğu düşünülür ve bu durum da silikoziste tarif edilen yumurta kabuğu kalsifikasyonuna benzer bir görünümdür. Akciğer tutulumlarının en yaygın görülen şekli, üst lobların baskın olarak tutulduğu diffüz bir interstisyel retikülonodüler patern şeklindedir. Konsolidasyon alanlarında, hava bronkogramları görülebilir. Evre IV hastalık, esas olarak üst loblarda volüm kaybı, diaframa yapışan plevral adezyonlar ile parankimal yapıların deformitesi, bül oluşumu, hava kistleri ve bal peteği görünümü ile fibrotik akciğer hastalığını temsil eder(34).



Şekil 2: Scadding Evrelerine göre radyografi örnekleri a: evre 1, b: evre 2, c: evre 3, d:evre 4

Evre 0; normal akciğer grafisi görünümü mevcut olup, evre 1; bilateral hiler lenfadenopati, evre 2; bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar; evre 3; sadece parankimal infiltratlar; evre 4; parankimal fibrozis ile karakterizedir(36).

Periferik lenfadenopati hastaların yaklaşık üçte birinde mevcuttur(37). Dalak sık tutulan organlar arasındadır, otopsi çalışmalarının %40-80'inde dalak tutulumu görülür, ancak splenomegaliye bağlı klinik semptomlar (lokal baskı hissi, hipersplenizme bağlı hematolojik anormallikler) son derece nadir olarak gözlemlenmektedir(38).

Cilt; sarkoidozda en sık tutulan üçüncü organdır ve hastaların üçte biri kadarında görülebilir(39). Sarkoidozun deri lezyonları sıklıkla hastalığın ilk semptomlarından ve sarkoidoz vakalarının yaklaşık %30'unda hastalık izole olarak cilt ile sınırlı kalabilir. Sarkoidozu olan hastalarda, deri bulguları hastaların %80'inde tanı anında veya öncesinde ortaya çıkar bu da bize sarkoidozlu hastalarda cilt muayenesinin önemini göstermektedir(40). Sarkoidozda deri tutulumları; çoğu zaman hastalığın ilk bulgusu olması ve derinin biyopsi alınıp granülatöz tutulumun gösterilmesi halinde tanı koyabilme kolaylığı açısından büyük avantaj göstermesi nedeni ile son derece önem arz etmektedir. Histolojik incelemede karakteristik sarkoidoz ile uyumlu granülomların varlığı veya yokluğuna dayanan “özgül” ve

“özgül olmayan” bulgular vardır. Sarkoidoza özgül deri lezyonlarının pek çok farklı şekli bulunmakta olup, bazıları diğerlerinden daha sık görülmektedir. Deri tutulumları tipik olarak birden daha fazla sayıda olmak üzere eritematöz makül, papül, plak veya subkütan nodüller şeklindedir. Genellikle çoğu cilt tutulumu hastalar tarafından önemsenmez ve bir klinik başvuruya neden olmazken, klasik lupus pernio durumunda olduğu gibi, yüz bölgesinde lokalize olduğunda ise estetik kaygılar nedeni ile hastalar tarafından önemsenip hastane başvurularına neden olabilir. Lupus pernio; genellikle burun, yanaklar ve kulak memelerinde tutulum gösteren endürasyon gösteren plaksal lezyonlardan oluşur. Özgül deri sarkoidozu; yara dokusunda, travmatize olmuş deri alanlarında ve cilde gömülü yabancı cisimlerin etrafında meydana gelebilir. Deri sarkoidozu birçok cilt hastalığını taklit edebilir. Psöriaziform, likenoid, verrüköz ve anjiolupoid papüller veya plaklar (sırasıyla sedef hastalığı, liken planus, siğiller veya lupus eritematozus ile karıştırılabilen) sarkoidozun daha az sık görülen varyantlarıdır. Deri tutulumlarının bazı türleri, sarkoidozun belirli cilt dışı tutulumları ile ilişkilendirilebilirken, diğer tutulum şekilleri sistemik hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı öngördürebilir. Eritema nodosum, sarkoidozlu hastaların yaklaşık %25’inde görülen en yaygın non-spesifik cilt lezyonu olarak karşımıza çıkmaktadır(41). Eritema nodosumun histolojik yapısında sarkoidoza ait spesifik bir bulgu mevcut değildir, bu nedenle bu hastalarda yapılacak histolojik inceleme gereksiz olacaktır. Eritema nodosum, çoğunlukla löfgren sendromunda görülür, tedavi gerektirmez ve geçici bir durumdur. Sarkoidozun diğer non-spesifik cilt bulguları arasında kalsinozis kutis, çomak parmak ve prurigo bulunur(39).

Sarkoidozlu hastalarda göz tutulumunun prevalansı çeşitli serilere göre %10 ile %50 arasında değişmektedir; afro-amerikalılarda kafkaslara göre ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir prevalans gözlemlenmiştir (kadın-erkek oranı yaklaşık 2:1). Oftalmik sarkoidoz, başka bir bulgu vermeden yada başka organ tutulumu olmadan izole olarak görülebilir veya başka organlarda kayda değer bir klinik hastalık olmaksızın hastalığın ana tutulum yeri de olabilir. Gözdeki tüm yapılar etkilenebilir, ancak üveit en sık rastlanan göz tutulum şeklidir ve sarkoidozlu hastaların %20-30 kadarını etkileyebilir(42). Üveit dışında, lakrimal bez büyümesi ve konjonktivit en sık rastlanan göz tutulum şekillerindedir; optik nörit ise şiddeti nedeniyle genellikle sistemik tedavi gerektiren bir tutulum şeklidir. Sarkoid üveiti genellikle iki taraflıdır (%75-90) ve her iki gözde de aynı bulgular ve klinik seyir görülür(43). Anterior üveit, göz içi inflamasyonun en yaygın olarak görülen şeklidir ve ardından posterior, intermedier üveit ve panüveit gelir(44).

Otopsi vaka serilerine göre, sistemik hastalığı olan hastaların yaklaşık %25’inde

kardiyak tutulum olduğu görülmüştür. Ancak, sistemik sarkoidozlu hastaların sadece %5'inde kardiyak sarkoidoz kliniği olduğu gösterilmiştir. İleri kardiyak görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları, tüm etkilenen hastaların %30'unun, semptomlardan bağımsız olarak kardiyak etkilenim gösterdiğini öne sürmektedir ki bu da bize hastaların önemli bir kısmında kardiyak tutulum görüldüğünü ancak bunun çoğu hastada önemli bir klinik bulgu ortaya çıkarmadığını göstermektedir(45). Sarkoidozlu hastalarda; sol ventriküler duvar, interventriküler septum ve iletim sisteminin tutulumu daha sık görülmekle beraber kalbin herhangi bir anatomik yapısı da tutulabilir(46). Kardiyak sarkoidozlu hastaların çoğunda genellikle herhangi bir semptom görülmemekle beraber göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon veya aritmilerden dolayı senkop/presenkop gibi semptom ve bulgular da görülebilir. En yaygın anormallik atriyoventriküler (AV) bloktur (%45). Bu nedenle, elektrokardiyogramda herhangi bir iletim kusuru veya diğer spesifik olmayan değişiklikler daha fazla kardiyolojik inceleme yapılması gerektiği konusunda klinisyene yol göstericidir(47). Klinik olarak semptom vermeyen kardiyak sarkoidoz genellikle iyi bir seyir izlediği için mevcut Amerikan Toraks Derneği rehberleri bilinen sarkoidozu olan hiçbir hastada her yıl elektrokardiyogram incelemesi yapılmasını önermemektedir(48). Kalp yetmezliği, kardiyak tutulumu olan sarkoidozlu hastalardaki mortalitenin en önemli nedenidir ve kardiyak tutulum olan hastalarda ölümlerin %25'inin ana sebebinin oluşturur. Kalp kapağı ve perikardiyal tutulum göreceli olarak nadir görülmektedir. Bazı çalışmalara göre, ani kardiyak ölüm sarkoidoz ile ilişkili ölümlerin %13-25'ini oluşturur ve daha önce hastalık tanısı konmamış hastalarda sarkoidozun ilk ortaya çıkış şekli olabilir. Sarkoidozun kardiyak tutulumunu tespit etmede tanısal yöntemler şunlardır: elektrokardiyogram, ekokardiyografi, 24 saatlik holter, pozitron emisyon tomografisi, gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme, galyum sintigrafisi, endomiyokardiyal biyopsi, elektrofizyolojik testler(45).

Eklem tutulumu, aynı zamanda sarkoid artropati olarak da bilinir, hastaların %6-35'inde gözlenir ve asemptomatik kemik tutulumu hastaların %3-13'ünde meydana gelir(49). Diğer belirtiler arasında sarkoid miyopati (%3'ten az) ve hiperkalsemi (%6 civarında) bulunmaktadır(50). Kronik sarkoid artriti, löfgren sendromundan daha az sık görülen (%7) ve sıklıkla ayak bileklerini etkileyen bir durumdur(51). Ortalama ve büyük eklem gruplarında, hastaların %20'sinde 3 aydan uzun süren, simetrik, oligo veya poliartrit şeklinde karakterize edilir ve %40'ında artalji görülür(52).

Kemik sarkoidozu, görüntüleme yöntemlerinin hastalığı tespit etme hassasiyetine bağlı

olarak hastaların %0.5 ile %30'unda gözlemlenir ve sıklıkla lupus pernio, üveit ve hastalığın kronik multisistemik seyri ile yakından ilişkilidir(50). Kemik lezyonları vakaların yarısında semptomu sebep olmaz. Çoğunlukla bilateral olarak görülmekle beraber sıklıkla ellerin ve ayakların falanksları tutulur. Kafatası, uzun kemikler, kostalar, pelvis ve aksiyel iskeletin de etkilendiği vakalar görülmüştür. Radyolojik incelemelerde, omurgada sklerotik ve/veya osteolitik lezyonlar, kistik ve delikli lezyonlar görülebilir. Vertebral sarkoidoz, alt torasik ve üst lomber vertebraları etkileyebilir ve metastatik lezyonlarla da karışabilir. Manyetik rezonans görüntüleme veya nükleer görüntüleme gibi daha hassas görüntüleme yöntemleri kullanıldığında, radyografiden daha yüksek bir kemik tutulum oranı tespit edilebilir(53, 54). Demaria ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, florin-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi kullanılarak sarkoidoz hastalarının %14'ünde kemik sarkoidozu olduğu saptanmıştır ve çoğunlukla çoklu kemikler ve aksiyel iskeletin etkilendiği gösterilmiştir(55).

Böbrek sarkoidozu nadirdir ve popülasyonların <%3'ünde görülür(56). Sarkoidozda en sık görülen böbrek tutulum paterni granülomatöz interstisyel nefrit ve otopsi vaka serilerinde %13 oranında bildirilmiştir. Otopsi ile tanı konulan hastalar hariç, anormal idrar tahlili sonuçlarıyla veya anormal idrar tahlili sonuçları olmaksızın böbrek fonksiyon bozukluğu en sık görülen klinik bulgu şeklidir(57). Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nedeniyle ortaya çıkar. Böbrek biyopsisi, renal sarkoidoz tanısı için standart yöntem olmaya devam etmektedir(58).

Gastrointestinal sarkoidoz çok nadirdir ve otopsi vaka serilerine göre vakaların sadece %0-3.4'ünde görülür. Buna karşın, bazı serilerde %80 vakada karaciğer tutulumu olduğu bildirilmiştir(58, 59). Bununla birlikte sarkoidozlu hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselme, hastaların yaklaşık üçte birinde en yaygın görülen klinik bulgudur(60). Klinik bulgu ve semptomlar arasında hepatomegali, yorgunluk, sağ üst kadranda karın ağrısı ile kaşıntı, ateş, sarılık ve kilo kaybı bulunmaktadır(61).

Dalak tutulumu genellikle herhangi bir semptomu veya laboratuvar anormallikleri yol açmamakla beraber ancak görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir ve hepatik tutulum ile yakın sıklıkta bildirilmiştir. Vakaların %6'sı kadarı belirgin splenomegali ve konstitüsyonel semptomlarla prezente olabilir(62).

Nörolojik semptomlar, sarkoidozlu hastaların yaklaşık %5'ini etkiler (63). Granülomatöz iltihabi olay; kranial sinirleri, periferik sinirleri veya beyin parankimini

etkileyebilir ve otopsi çalışmaları, semptomların yokluğunda dahi bu bölgelerde granülomların sıklıkla bulunduğunu göstermektedir(64). Kranial sinir tutulumu en yaygın nörolojik tutulum şeklidir. Fasiyal sinir; en sık tutulan kranial sinirdir, ardından optik ve vestibülokohelear sinirler gelir, ancak herhangi bir kranial sinir de etkilenebilir(65). Beyin parankiminin granüloamatöz tutulumu, sarkoidozun en ağır komplikasyonlarından birisidir. Ancak diğer organlarda granüloamatöz hastalık olmaması durumunda yani izole nörolojik disfonksiyon varlığında bu tutulumun sarkoidozdan kaynaklandığının tespiti çok zordur. Baş ağrısı, bulantı ve ataksi semptomları, serebellum tutulumu veya beyin sapı tutulumu şüphesini doğurur. Görme bozukluğu, diplopi ve nöbetler de bu nörolojik tutulumu olan hastalarda görülebilen semptomlardandır. Beyin tabanı sıklıkla etkilenir ve genellikle hipotalamus ve hipofizde görülen granüloamatöz tutulumlar hipotalamik-hipofizer aksın disfonksiyonuna yol açar(66). Bu nedenle diabetes insipidus, adrenal ve hipofiz yetmezliği ve amenore-galaktore sendromu gibi endokrin bulgulara yol açabilir(58). Psikoz gibi psikiyatrik bulgular da mevcut olabilir. Omurilik tutulumu bacak güçsüzlüğü ile ortaya çıkan nadir bir bulgudur(67). Beyin omurilik sıvısı analizi yüksek protein seviyesi ve artmış monosit hücre sayısını ortaya koyar. Biyopsi almak invaziv ve zor olduğundan, beyin MRI nörosarkoidoz için en hassas noninvaziv test olarak kabul edilir(58).

2.6. TANI

Sarkoidozun tanısı için 3 ana tanı kriteri vardır; uyumlu klinik bulgular, en az bir doku örneğinde non-kazeifiye granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ve diğer granüloamatöz hastalık yapan hastalıkların ekarte edilmesidir(30). Sarkoidoz hastalığı ile uyumlu klinik olması durumunda radyolojik görünüm de sarkoidozla uyumlu ise ve diğer granüloamatöz hastalıklar ekarte edilemiyorsa uygun bir organdan alınan biyopsi ile tanı konfirme edilmelidir. Biyopsi lokasyonu olarak öncelikle kolay ulaşılabilir cilt ve benzeri organlar tercih edilebilir. Granülom saptanması beklenmediğinden ötürü eritema nodosumdan biyopsi alınması önerilmez(68). Ekstratorasik organlarda biyopsi alınabilecek herhangi bir tutulum tespit edilmemesi durumunda endobronşial ultrasonografi kılavuzluğunda transbronşial biyopsi alınması önerilir. Endobronşial ultrasonografi ile tanı konulamadığı durumlarda mediastinoskopi veya açık akciğer biyopsisi gibi diğer yöntemler denenebilir(69).

Granüloamatöz hastalıkların ayırıcı tanısında; tüberküloz, berilyozis, mantar enfeksiyonları, hipersensitivite pnömonileri, kollajen vasküler doku hastalıkları vb. birçok hastalık yer alır(70).

Sarkoidoz tanısını destekleyen klinik özellikler ise şunlardır: löfgren sendromu, lupus

pernio, üveit, optik nörit, eritema nodosum, bilateral hiler lenfadenopati, bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde perilenfatik nodüllerin varlığı, anormal D vitamini metabolizması ile birlikte hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir(30).

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerindeki artış sarkoidozda sık görülen bir durumdur, tanı koydurucu olmamakla birlikte tanıya yaklaşımcı bir durumdur(69).

Sarkoidozlu hastalarda bir diğer önemli bulgu ise hiperkalsemidir. Alkalen fosfataz vakaların üçte birinde yüksek bulunur. Kemik iliği etkilenirse yada hipersplenizm gelişirse lökosit ve trombosit sayıları normalin dışında değerlerde bulunabilir. Düşük titrelerde romatoid faktör ve düşük titrede granüler antinükleer antikor (ANA) pozitifliğinin de görüldüğü vakalar bildirilmiştir(69).

Sarkoidoz hastalığı genellikle başka bir şikayet ile başvuru sırasında çekilen akciğer grafisinde hiluslarda dolgunluk saptanması durumunda akla gelir. Diğer radyolojik anormallikler ise şu şekildedir: bilateral hiluslarda dolgunluk, nodüler tarzda dansite artışları ve parankimal fibrotik değişiklikler. Parankimal tutulumlar ağırlıklı olarak üst ve orta zonlardadır(71). Sarkoidoz hastalarının % 60-70'inde karakteristik radyolojik bulgular vardır. Hastaların %25-30'unda radyolojik bulgular hastalığa spesifik değildir ve %5-10'unda akciğer grafisi patolojik özellik bulunmamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT); lenfadenopati ve parankimal anormalliklerin tespitinde akciğer grafisine kıyasla daha hassastır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), aktif hastalığı fibrozisten ayırt etmede fayda sağlar(72).

Sarkoidozlu hastalarda HRCT bulguları arasında buzlu cam dansitesi alanları, subplevral nodüller, peribronkovasküler nodüller ve interlobüler septal kalınlaşma yer alır. Buzlu cam dansitesi odakları, aktif alveolit alanlarını veya mikroskobik interstisyel granülomları temsil edebilir(73). HRCT'de bronkovasküler ve subplevral alanlarda 2-10 mm'lik nodüllerin izlenmesi sarkoidozu düşündüren bir bulgudur(69).

Bazı vakalarda galyum-67 sintigrafisi de tanı konusunda faydalı olabilir. Parotis bezinde ve lakrimal bezlerde tutulum sonucunda 'panda bulgusu' saptanabilir. Benzer şekilde paratrakeal ve bilateral hiler lenfadenopatilerde aktivite artışına bağlı olarak sintigrafik görüntülemelerde 'lambda bulgusu' saptanabilir, bu iki bulgu sarkoidoz için patognomik bulgulardır(74).

Bronkoalveoler lavaj sıvısında yapılan incelemede CD4/CD8 hücre oranının 3.5'un üstünde bir değerde olması ve lenfositözün bulunması da sarkoidoz tanısını destekler fakat

kesin tanı koydurucu bir bulgu değildir(69).

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET-BT)'in de sarkoidozlu hastalarda tanısal bir değeri bulunmaktadır. PET-BT; ekstrapulmoner tutulumun saptamasında galyum-67 sintigrafisinden daha duyarlıdır(75). Aktif granülamatöz reaksiyon gösteren bölgeleri göstermede %80-100'e varan hassasiyete sahiptir(69).

Sarkoidozun kardiyak tutulumu hastanın ölümü ile bile sonuçlanabilecek derecede ciddi bir tutulumdur. Kardiyak sarkoidozun tanısında endomiyokardiyal biyopsi altın standarttır. Kardiyak sarkoidozun tanısında kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yada bunun çekilmesinin kontraendike olduğu pacemakerlı hastalarda PET-BT de kullanılabilir(76).

Nörosarkoidozdan şüphelenildiği durumlarda gadolinyumlu beyin manyetik rezonans görüntüleme, elektromiyografi, lomber ponksiyon ile alınan serebrospinal sıvı örneklerinin analizi gibi yöntemler kullanılabilir(69).

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Medikal Tedaviler

Sarkoidoz tedavisi konusunda dünyada henüz tam bir fikir birliği yoktur. Bunun sebebi ise bu konuda henüz yeterince büyük ölçekli çalışmaların bulunmayışıdır. Birkaç randomize kontrollü çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın nadirliği gibi birçok sebep yüzünden sonuçlar henüz sınırlıdır. Birkaç tedavi algoritması yayınlanmıştır ve bunlar genellikle belirli özelliklere sahip hastalarda kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ve ardından steroidlerin en az 1 yıl azaltılarak kullanılması esasına dayanmaktadır. Eğer kortikosteroidlerle tedaviye yeterli yanıt alınamazsa, steroidlerin toksik yan etkileri dozun azaltılmasını gerektiriyorsa yada steroid dozu hastalığın progresyona girmesi nedeni ile azaltılamıyorsa tedaviye ikinci ve üçüncü basamak ilaçlar eklenebilir (tablo 2)(77).

Tablo 2: Basamak tedavileri

1. Basamak Tedaviler	Kortikosteroidler
2. Basamak Tedaviler	Metotreksat, Azotiopürin, Leflunomid, Mikofenolat Mofetil, Hidroksiklorokin
3. Basamak Tedaviler	İnfliksımab, Adalimumab

Yukarıdaki tabloda da gösterildiği gibi 1. basamak tedaviler kortikosteroidler, 2.

basamak tedaviler hidroklorokin, metotreksat, azotiopürin, leflunomid, mikofenolat mofetil iken 3. basamak tedaviler ise infliksimab ve adalimumabtır(77).

Pulmoner sarkoidozlu hastalarda kortikosteroid tedavisi başlanması gereken durumlar şu şekildedir:

1. Hastanın günlük hayatını olumsuz yönde etkileyen solunumsal semptomların varlığı (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kanlı balgam vb.)

2. 3-6 ay aralıklarla yapılan poliklinik vizitlerinde azalma eğiliminde olan akciğer fonksiyonları; total akciğer kapasitesi (TLC)'de %10 ve üzerinde bir azalma, force vital capacity (FVC)'de %15 ve üzerinde azalma, DLCO'da %20 veya daha fazla azalma veya istirahatatta veya egzersizle pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunda (SpO2) %4 veya daha fazla azalma bulunması

3. Radyolojik tutulumda ilerleyici değişiklikler olması yada hastada pulmoner hipertansiyon varsa buna bağlı olan bulgularda artış izlenmesi(77).

Daha önce yapılan pek çok çalışmada kortikosteroidlerin granülomatöz reaksiyona neden olan sitokinlerin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Hastalarda kısa süreli iyileşme gösterilmiş olsa da uzun vadede faydası henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmaların yetersizliği nedeni ile henüz ideal tedavi dozu ve tedavi süresi net bilinmemektedir. Genellikle günlük 20–40 mg dozu başlangıçta önerilirken, bazı ciddi hastalığı olan hastalar için çok daha yüksek dozlar uygulanabileceği belirtilmektedir. Uzun süreli tedavi gereksinimi olan kronik sarkoidozlu olgularda, steroide bağlı ciddi yan etkiler gelişenlerde, kortikosteroid tedavisinin yanına yukarıdaki tabloda bahsi geçen ajanlardan birini ekleyip steroid dozunu azaltmak gerekebilir.

Metotreksat, folik asit antagonisti olup pürin ve pirimidin metabolizmasını amino asit ve poliamin sentezini inhibe eder, aynı zamanda T hücreleri üzerinde anti-inflamatuar etkilere sahiptir (77). Yapılan çeşitli çalışmalarda steroid tedavisine metotreksat eklenmesi ile hem steroid dozu azaltılabilmiş hem de organ disfonksiyonlarında iyileşmeler gözlemlenmiştir. Çoğu olguda haftalık 7.5 miligram ve 15 miligram arasında dozaj uygulanır. Steroidlerle kombine kullanılması tek başına kullanılmasına göre daha etkili bulunmuştur (77).

Azatiyoprin; bir çeşit pürin metabolizması inhibitörüdür. Azatiyoprin, sarkoidozlu hastalarda FVC ve DLCO değerlerinde iyileşme ve steroid ihtiyacını azaltma konusunda metotreksat ile benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (78).

Lenfosit bölünmesini inhibe eden dihidroorotaz inhibitörü olan leflunomid sarkoidozlu hastalarda tercih edilebilen bir diğer ajandır. Ayrıca yapılan çalışmalarda sarkoidozlu hastalarda tedavide FVC de anlamlı iyileşme görülmüştür(79).

Mikofenolat mofetil, lenfositlerde pürin sentezini inhibe eder ve B lenfositler tarafından otoantikör üretimini azaltır. Bu da diğer ilaçlar gibi 2.basamak tedavi olarak kullanılıncsa steroid dozunu azaltıcı etkiye sahiptir(77).

Hidroksiklorokinin çeşitli etki mekanizmaları vardır; antijen sunumları üzerine etki edebilir, T hücre aktivasyonunu inhibe edebilir, toll-like reseptörünü inhibe edebilir ve T ve B hücrelerinden salgılanan sitokinleri inhibe eder. Bu ajan da sarkoidoz tedavisinde 2.basamak ilaçlar arasında yer alır(77).

İnhale kortikosteroidlerin sarkoidozlu hastalarda belirgin bir faydası gösterilememiştir ve bu konu hakkındaki genel kabul gören görüş sarkoidozlu hastalarda başlangıç tedavisi olarak verilmemesi yönündedir(77).

TNF- α , aktif sarkoidozlu hastalarda makrofajların aktive olması sonucunda granülomların oluştuğu bölgelerde oluşan baskın bir sitokindir ve granümatöz inflamasyonun artışında etkin bir rol oynar(80). Bu nedenle, TNF- α 'yı inhibe etmenin tedavi edici etkinliği sarkoidozlu hastalarda araştırılmıştır. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış ve yüz güldürücü sonuçlara ulaşılmıştır(81).

Daha önce idiopatik pulmoner fibrozis ve progresif pulmoner fibrozis için kullanılan antifibrotik ajanlar fibrotik sarkoidoz için de kullanıma sunulmuştur(77).

2.7. 2.Transplantasyon

Sarkoidozlu hastalarda ileri seviyede akciğer yetmezliği durumunda akciğer transplantasyonu düşünülebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan akciğer nakillerinin yaklaşık %3'ü sarkoidozlu hastalara uygulanmaktadır(82). Bu hastalarda akciğer nakli sonrasında kullanılan immünsüpresif ajanlara rağmen nakilli organda granülomların oluşumu yaygın olarak görülmektedir(77).

2.8. TAKİP

Takipte hastalığın aktive durumda olup olmadığını değerlendirmek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Hastanın semptomatik şikayetlerini poliklinik vizitlerinde 3 ile 6 ay aralıklarla sorgulamak takip parametreleri içinde en değerli olanı olarak kabul görmektedir. Tedaviye yanıtın olup olmadığını anlamak için en sık bakılan kriterler ise şunlardır; hastanın

semptomatik şikayetlerinde azalma, radyolojisinde düzelme olması, SFT değerlerinde iyileşmenin gösterilmesi (FVC’de %10 ile 15 oranında artış, DLCO oranında %20’lik oranda artış izlenmesi). Ekstrapulmoner organ tutulumları için ise tutulan organın özelliğine göre MR ya da PET-BT istenebilecek tetkikler arasındadır. Hastalarda kötü prognoz olabileceğine dair bulgular olanlarda ve hayati organ tutulumu gözlenen hastalarda ömür boyu takip yapılmalıdır(83).

Sarkoidozlu hastalarda hemoglobinin düşüklüğü ender olarak gözlenir, bu hastalarda kronik hastalık anemisi de görülebilir(84). Sedimantasyon ile c-reaktif protein (CRP) artışı ve hastaların bir kısmında hipergamaglobulinemi gözlemlenebilmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerindeki artış sarkoidozda sık görülen bir durumdur(69). Epiteloid hücreler ve sarkoid granülomun dev hücrelerinin ACE ekspresyonunu artırması nedeniyle sarkoidoz tanısında en sık kullanılan biyobelirteç olarak hizmet eder. Ayrıca sarkoidozlu hastalarda tedavinin terapötik etkisinin ve hastalığın prognozunun analiz edilmesine yardımcı olur(85).

Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) normal olan olgularda dahi bazı solunum fonksiyon testi bozuklukları ve diffüzyon kapasitesinde çeşitli değişiklikler meydana gelebilir. Hastalarda 6 dakika yürüme testinin de çoğu olguda azalması beklenir(69).

2.8.1. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)

SFT, solunumsal şikayetleri olan hastalarda fonksiyon bozukluğu ve bu bozukluğun ağırlığını belirleyerek fonksiyon bozukluğuna sebep olan fizyopatolojik mekanizmaları açıklığa kavuşturan, ayırıcı tanı yaklaşımında, hastalık progresyonunun takibinde, tedavi aşamalarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir(86).

Bu testler için basit spirometre kullanılabileceği gibi komplike testler de bazı özel durumlar için kullanılabilir. Bu testler ile ölçülen parametreler ırk, yaş, cinsiyet, boy ve kilo için belirlenen normal değerlerle kıyaslanarak yorumlanır(87).

Solunum fonksiyon testleri genellikle şu sebepler için istenir: sebebi belli olmayan nefes darlığı, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı, tedaviye cevabın takibi, bronkodilatatör ilaçlara yanıtın belirlenmesi, küçük hava yolu hastalıklarının tespiti, üst hava yolu obstrüksiyonunun saptanması, operasyon öncesi değerlendirme, maluliyetin tespiti ve derecelendirilmesi, bronş hiperreaktivitesinin saptanması(86).

Zorlu vital kapasite (FVC); solunum manevrası hastanın olabildiğince derin nefes

almasıyla başlar. Daha sonra hasta olabildiğince uzun ve kuvvetli bir şekilde nefes verir, bu şekilde verilen hava miktarı FVC olarak tanımlanır. İlk 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), FVC manevrası sırasında ilk saniyede verilen hava miktarıdır. Astım veya amfizem gibi hava yolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklarda bu değer genellikle düşük beklenir. FEV1/FVC oranı ise altta yatan akciğer patolojisinin obstrüktif, restriktif veya normal olup olmadığını belirlemek için kullanılır(88).

SFT, sarkoidozlu hastaların değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir testtir. Özellikle FVC değeri hastaların takibinde en önemli SFT parametresidir. FEV1/FVC oranı, özellikle hava yolu obstrüksiyonu olan sarkoidozlu hastaların belirlenmesinde faydalıdır. Sarkoidozlu hastalarda hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre SFT parametreleri değişkenlik gösterebilmekle beraber vakaların %10-30'unda SFT'de düşük değerler saptanabilir(89).

Ocak 2012 ile Aralık 2022 arasındaki dönem PubMed veri tabanından taramayla yapılmış geniş kapsamlı ve güncel bir derlemeye göre; FVC < %70, tedaviyi gerektiren klinik olarak önemli pulmoner sarkoidoz patolojisine işaret etmektedir. Bu derlemeye göre takip sırasında, FVC'de başlangıç seviyesine göre %5'lik bir düşüş veya DLCO'da %10'luk bir düşüş önemli kabul edilir ve hastalığın ilerlemesini yansıtır. Ayrıca tahmin edilen FVC yüzdesinde %5'ten fazla iyileşme, tedavi için etkili kabul edilir(89).

Yapılan bir diğer çalışmada sarkoidozlu hastalarda FEV1 < %50 olan hastalar ile FEV1 > %80 olan hastaların mortalite oranları karşılaştırılmış olup FEV1 < %50 olan hastaların mortalite oranları FEV1 > %80 olanlara göre 4.2 kat daha fazla bulunmuştur(90).

2.8.2. Karbon Monoksit Difüzyon Testi (DLCO)

Akciğerlerde gazların difüzyonu pasif bir şekilde gerçekleşir. Difüzyon sayesinde moleküllerin basıncının yüksek olduğu alandan düşük olduğu alana doğru geçişi gerçekleşir(91). Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) alveolar gaz değişim miktarı hakkında fikir veren invaziv olmayan bir testtir ve akciğerlerdeki alveollerin gaz değişim kabiliyetini gösterir(92). DLCO; sıfır santigrat derecede 760 milimetre cıva (mmHg) basınçta ve nemin hiç olmadığı şartlarda birim mLCO/dk/mm olarak hesaplanır(93). Marie Krogh adlı bilim insanı 1915'te DLCO ölçümünü bir laboratuvar testi olarak geliştirmiştir. Marie Krogh 1915 yılında yayımladığı makalesinde DLCO'nun erkeklerde kadınlardan, yetişkinlerde çocuklardan daha yüksek değerlerde olduğunu belirtmiştir(94).

Sarkoidoz ve benzeri interstisyel akciğer hastalıklarında alveolokapiller membran yüzey alanı, gelişen parankimal tutulum ve fibrozis nedeni ile azaldığından yüzey alanında

azalma nedeniyle DLCO'da düşme görülür(95).

Akciğerlerin difüzyon kapasitesinin ölçülmesinde kullanılan gaz olan karbonmonoksit (CO)'in, hemoglobine afinitesi oksijene göre 210 kat daha yüksektir. CO'in neredeyse hepsinin hemoglobine bağlanması nedeniyle akciğerlerin difüzyonunu kısıtlayan tek sebep alveolekapiller membrandır(96). Pek çok başka test türü olmakla beraber CO difüzyon kapasitesi ölçülürken en sık kullanılan teknik; tek nefes CO difüzyon testidir(97).

Diğer SFT parametreleri gibi DLCO da sarkoidozun akciğer tutulumunu değerlendirmede önemli bir parametredir. Bununla beraber DLCO yüksek değişkenliği nedeni ile FVC kadar etkili bir tedavi indikatörü değildir ancak DLCO, pulmoner fibrozisin saptanmasında FVC'den daha etkili bir parametre olarak kabul görmektedir. Tanı sırasında DLCO < %60 olması yada DLCO'nun %10 oranında azaldığı durumlarda tedavi düşünülmelidir(89). Nardi ve arkadaşlarının 142 Scadding evre 4 sarkoidozlu hastayı içeren çalışmalarında, evre 4 sarkoidozlu hastaların %90'ında DLCO'da azalma gözlemlendiği bildirmiştir(98).

2.8.3.6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Hastanın 6 dakika içerisinde yürüdüğü mesafeyi ölçen bir testtir. Dolaylı olarak asıl ölçmek istenilen maksimum oksijen tüketimidir. 1963 yılında Balke isimli bilim insanı tarafından geliştirilmiş bir testtir. Testin 6 dakika olmasında başlıca etmenler ise kolay tekrarlanabilir bir süre olması, sonuçlarının anlamlı olması, pratik olarak uygulanabilir olmasıdır(99).

6DYT hastalarda fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır(100).

6DYT pek çok faktörden etkilenebilen bir testtir. Bu faktörler arasında; boy, yaş, cinsiyet, hastanın motivasyonu, hastayla test uygulayıcısı arasındaki iletişim, altta yatan kronik akciğer ve kalp hastalıkları, kas ve iskelet hastalıkları, nörolojik hastalıklar bulunur(101).

6DYT'nin kesin kontrendikasyonları arasında son 1 ay içerisinde gelişmiş anstabil anjina ve son 1 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü yer alır. Göreceli kontraendikasyonları arasında ise dinlenim halinde kalp atım hızının 120'nin üstünde olması, sistolik kan basıncının 180 mmHg'nin, diyastoli kan basıncının ise 100 mmHg'nin üstünde olmasıdır(99).

6DYT, sarkoidozlu hastaların pulmoner ve kardiyak durumunu öngörmeye basit ama kullanışlı bir testtir. İlk değerlendirmede sıklıkla kullanılır ve hayatta kalma oranının bir tahmin edici indikatörü olarak da kullanılabilir(89). 6 dakikalık yürüme mesafesinin azalması, sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonda artan mortalite ile de ilişkilendirilmiştir(102).

Pescaru ve arkadaşlarının çalışmasında sarkoidozlu hastaların 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesinde azalma olduğu saptanmış ve 6DYT ile FEV1, FVC ve DLCO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu gözlemlenmiştir(103).

6DYT kronik solunum hastalıklarında klinik takipte en önemli parametrelerden biri olmuştur. Sarkoidoz ile ilişkili pulmoner hipertansiyon ile ilgili yapılan bir çalışmada 6 aylık tedaviden sonra yürünen mesafe ortalaması 227 metreden 240 metreye çıkmış(104), bir başka çalışmada spesifik tedavilerden sonra 6DYT’de yürünen mesafe ortalaması 59 metre artmış olarak bulunmuştur(105).

2.9. PROGNOZ

Sarkoidoz çoğu hastada iyi bir prognoza sahip olup genellikle spontan remisyona girmeye meyillidir. Ancak bazı hastalarda hastalık kronikleşebilmekte yada nüks görülebilmektedir. Spontan remisyon hastalığın erken evrelerinde daha çok görülmektedir. Evre 4 olan olgularda ise spontan remisyon beklenmemektedir(106). Spontan remisyonun görülme oranları ise; löfgren sendromlu hastalarda %90, evre 1 hastalarda %50-80, evre 2 hastalarda %30-60, evre 3 olan hastalarda ise %20-30 oranındadır(107).

Sarkoidozlu hastalarda spontan remisyon çoğunlukla ilk 2 yıl içerisinde olmaktadır. 2 yıldan uzun süredir remisyona girmeyen hastalar kronik hastalık olarak kabul edilebilir(107). Sarkoidozda hastalığın kronikleşmesinin beklendiği durumlar ise şu şekilde sıralanabilir: siyah ırktan olmak, eritema nodosumu bulunmayanlar, 40 yaş ve üzerinde olan hastalar, ACE yüksekliği olanlar, erkek hastalar(108).

Sarkoidozlu hastalarda; pulmoner fibrozis miktarının artması durumunda, kalp yetmezliği ortaya çıkması durumunda, görme fonksiyonlarında bozulma durumunda ve nörolojik tutulumu olan hastalarda günlük faaliyetlerini yerine getirememeye gibi durumlarda hastalıkta kötüleşme var denilebilir(109). Evre 4 sarkoidozlu hastalarda gelişen fibrozislere bağlı olarak kronik solunum yetmezliği de gelişebilmektedir. Sarkoidozlu progresyon yavaş

olduğundan genellikle hastalığın başlangıcı ile hastaların ölümü arasındaki süre uzundur. Bu hastalarda solunum yolu enfeksiyonu riski de yüksektir(110). Akut başlangıcı olan ve semptomsuz hastalarda prognoz genellikle iyi olurken, multipl organ tutulumu olanlarda ise genellikle daha kötü bir prognoz öngörülmektedir(111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde ocak 2015 - mayıs 2024 arasında yatarak tetkik ve takibi yapılmış olan 243 sarkoidozlu hastadan hastane kayıtlarında; eş zamanlı (en fazla 3 ay aralığında) akciğer grafisi, toraks BT'si, SFT, DLCO ve 6DYT'si olup 18 yaş üzeri 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık), toraks BT şiddet skorları, scadding evreleri, SFT'deki FVC, FVC%, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, PEF, PEF%, FEF 25-75, FEF 25-75%, difüzyon kapasitesi ölçümünde DLCO ve DLCO/VA, 6DYT'deki başlangıç SPO2, bitiş SPO2, desatürasyon yüzdesi, yürüme mesafesi ve beklenen mesafeye oranları kaydedildi. Bu parametrelerle Toraks BT şiddet skoru (TBŞT) ve Scadding evrelemesi arasındaki koralesyonlara ayrı ayrı bakılıp bu iki evreleme sisteminin birbirine üstün ve zayıf yönleri araştırıldı.

Hastane kayıtlarında değerlendirilebilir SFT, DLCO, akciğer grafisi, toraks BT si bulunmayan veya bu tetkikler arasındaki zaman aralığı 3 aydan fazla olan hastalar, sarkoidoz dışında akut veya kronik akciğer hastalığı olan hastalar (hafif astım dışında) çalışmaya dahil edilmedi.

Toraks BT şiddet skoru; beş akciğer lobunun her biri için tutulum derecesini ayrı ayrı değerlendirmek için kullanılan bir yöntem olup şu şekilde hesaplanmaktadır; 0% (herhangi bir tutulum yok), 1%-25% (minimal tutulum), 26%-50% (hafif tutulum), 51%-75% (orta düzeyde tutulum) ve 76%-100% (ciddi tutulum). Her bir lob için tutulum derecesine göre skor belirlendi. Hiçbir tutulum yoksa lob skoru 0'a, minimal tutulum 1 lob skoruna, hafif tutulum varsa 2 lob skoruna, orta düzeyde tutulum varsa 3 lob skoruna ve ciddi tutulum varsa lob skoru 4'e karşılık geldi. Beş lob puanının toplanmasıyla "toplam şiddet skoruna" ulaşıldı (olası puan aralığı, 0-20)(6).

3.2. İstatistiksel Metod

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma (minimum-maximum) ile verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile analiz edilerek değerlendirildi. Bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı One Way ANOVA ve Welch testleri ile değerlendirildi. Test sonucu istatistiki olarak anlamlı bulunan verilerde post hoc analizde Tukey ve Tamhane testleri kullanıldı. Normal dağılıma uyan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkilerinin değerlendirilmesinde; $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi(112). Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya katılım kriterlerini karşılayan sarkoidoz tanılı 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve ek hastalık verileri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastalarda Demografik ve Komorbidite Verileri

	Tüm Hastalar n=60 (%), Ort\pmSs(min-max)
Yaş (yıl)	52,02 \pm 12,84 (18-81)
Cinsiyet	
Kadın	43 (71,7)
Erkek	17 (28,3)
Komorbidite	31 (51,7)
DM	15 (25,0)
HT	9 (15,0)
Astım	4 (6,0)
Diğer	3(5,0)

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, n:Sayı, (%): Yüzde
Ort \pm SS(min-max): Ortalama \pm Standart Sapma (minimum-maximum)

Sarkoidoz tanılı hastaların yaş ortalaması 52,02 \pm 12,84 (18-81) yıl olup %71,7'si (n=43) kadın olarak %28,3'ü erkekti. Hastaların %51,7'sinde (n=31) en az 1 tane ek bir hastalık; 15'inde (%25) DM, 9'unda HT (%15) ve 4 hastada (%6) hafif astım mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen sarkoidoz hastalarının solunum fonksiyon testleri (SFT), difüzyon kapasiteleri (DLCO, DLCO/VA) ve 6 dakika yürüme testi (6DYT) sonuçlarının dağılımı Tablo 4’te listelenmiştir.

Tablo 4: Hastalarda SFT, difüzyon kapasitesi ve 6DYT verilerinin dağılımı

SFT ve 6DYT	Tüm Hastalar n=60 Ort±Ss (min-max)
FVC (%)	81,53±18,78 (27-124)
FVC (lt)	2,81±1,08 (1-6)
FEV1 (%)	83,77±18,79 (31-123)
FEV1 (lt)	2,30±0,86 (1-5)
FEV1/FVC (%)	82,30±7,00 (65-100)
PEF (lt/sn)	5,73±2,13 (2,33-11,57)
FEF25-75 (%)	99,00±35,32 (30-177)
FEF25-75 (lt/sn)	2,57±1,08 (1-6)
DLCO (ml/min/mmHg)	92,45±21,62 (36-149)
DLCO/VA (ml/min/mmHg/lt)	88,27±19,28 (36-136)
Başlangıç satürasyonu	95,83±1,64 (91-99)
Bitiş satürasyonu	91,77±5,50 (70-98)
Desatürasyon	4,13±4,73 (0-23)
6 dakika yürüme testi mesafe (metre)	440,45±118,34 (154-755)
6 dakika yürüme testi mesafe (%)	77,21±16,25 (31-107)

Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

FVC: Force Vital Kapasite, FEV1: Force Ekspiratuar 1. Saniye Volümü, PEF: Pik Ekspiratuar Volüm, FEF 25-75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı, DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, DLCO/VA: DLCO/ Alveolar Ventilasyonu Oranı

FVC (%) ortalaması 81,53±18,78 (27-124), FVC (lt) 2,81±1,08 (1-6), FEV1(%) ortalaması 83,77±18,79 (31-123), FEV1 (lt) 2,30±0,86 (1-5), PEF ortalaması 5,73±2,13 (2,33-11,57), FEF25-75(%) 99,00±35,32 (30-177), FEF25-75 (lt/sn) 2,57±1,08 (1-6), DLCO ortalaması 92,45±21,62 (36-149), 6DYT başlangıç satürasyonu 95,83±1,64 (91-99), 6DYT bitiş satürasyonu 91,77±5,50(70-98), 6DYT bitiş desatürasyon ortalaması 4,13±4,73 (0-23), 6DYT mesafesi (m) 440,45±118,34 (154-755), 6DYT(%) 77,21±16,25 (31-107) olarak tespit edildi.

Sarkoidoz hastalarında Scadding evresi ve toraks BT skorlarının dağılımı Tablo 5’te sunulmuştur.

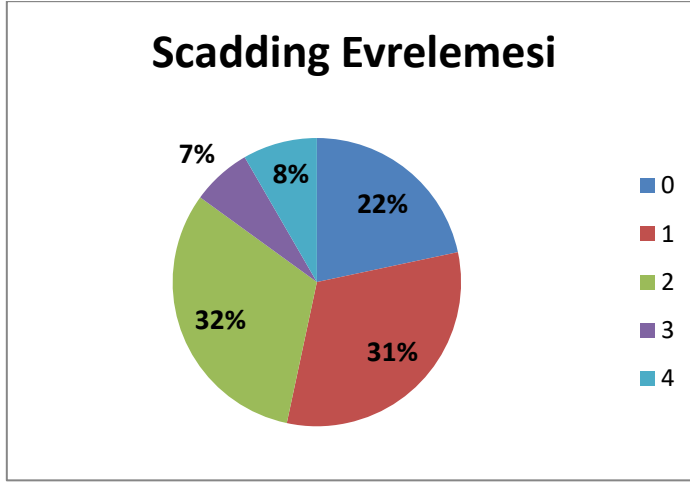
Tablo 5: Hastalarda Scadding evreleme ve toraks BT şiddet skor dağılımı

	Tüm Hastalar n=60, (%), Ort±Ss (min-max)
Scadding Evresi	
0	13 (21,7)
1	19 (31,7)
2	19 (31,7)
3	4 (6,7)
4	5 (8,3)
Sağ Üst Lob	
Tutulum Yok	27 (45,0)
%0-25	13 (21,7)
%25-50	9 (15,0)
%50-75	6 (10,0)
%75-100	5 (8,3)
Orta Lob	
Tutulum Yok	29 (48,3)
%0-25	15 (25,0)
%25-50	8 (13,3)
%50-75	3 (5,0)
%75-100	5 (8,3)
Sağ Alt Lob	
Tutulum Yok	29 (48,3)
%0-25	14 (23,3)
%25-50	7 (11,7)
%50-75	5 (8,3)
%75-100	5 (8,3)
Sol Üst Lob	
Tutulum Yok	29 (48,3)
%0-25	12 (20,0)
%25-50	9 (15,0)
%50-75	5 (8,3)
%75-100	5 (8,3)
Sol Alt Lob	
Tutulum Yok	29 (48,3)
%0-25	14 (23,3)
%25-50	8 (13,3)
%50-75	4 (6,7)
%75-100	5 (8,3)
Toplam Skor	5,32±6,28 (0-20)

n: Sayı, (%): Yüzde, Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

Toraks BT şiddet skorlamasına göre Toraks BT toplam skoru 5,32±6,28 (0-20) olarak bulunmuştur.

Sarkoidoz Hastalarında Scadding Evre Dağılımı (PAAG: Posteroanterior Akciğer Grafi temelli) şekil 3'te verilmiştir. Scadding evrelemesine göre; hastaların %21,7'si evre 0, %31,7'si evre 1, %31,7'si evre 2, %6,7'si evre 3, %8,3'ü de evre 4 olarak belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Sarkoidoz Hastalarında Scadding Evre Dağılımı

Çalışmaya alınan sarkoidoz hastalarında Scadding evrelerine göre solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi, 6DYT, 6DYT başlangıç satürasyonu, 6DYT bitiş satürasyonu, 6DYTsonu desatürasyonu ve toraks BT şiddet skorunun dağılımı Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Hastalarda Scadding Evrelerine Göre SFT, DLCO, 6DYT, TBŞS verilerinin dağılımı

	Scadding Evre 0 (n=13) ^a Ort±Ss (min-max)	Scadding Evre 1 (n=19) ^b Ort±Ss (min-max)	Scadding Evre 2 (n=19) ^c Ort±Ss (min-max)	Scadding Evre 3 (n=4) ^d Ort±Ss (min-max)	Scadding Evre 4 (n=5) ^e Ort±Ss (min-max)	p	post-hoc
FVC (%)	91,08±13,15	87,58±16,46	74,42±17,37	86,50±4,20	56,80±24,38	0,001*	a-e:0,002; b-e:0,004
FVC (lt)	3,22±0,83	3,09±1,18	2,47±0,98	2,98±1,02	1,77±0,97	0,077**	
FEV1 (%)	90,31±13,93	89,47±16,51	78,05±19,22	90,25±8,30	61,60±24,07	0,010*	a-e:0,021; b-e:0,018;
FEV1 (lt)	2,56±0,64	2,54±0,90	2,07±0,87	2,47±0,78	1,49±0,75	0,067*	
FEV1/FVC (%)	79,15±6,89	82,58±7,11	83,11±7,62	82,75±4,27	86,00±5,14	0,374*	
PEF (lt/sn)	5,45±1,36	6,54±2,20	5,42±2,47	5,45±1,79	4,93±2,26	0,415*	
FEF25-75 (%)	95,23±36,55	101,16±40,00	97,95±36,31	101,50±26,14	102,60±25,56	0,990*	
FEF25-75 (lt/sn)	2,63±0,81	2,73±1,01	2,48±1,39	2,63±0,81	2,15±0,54	0,859*	
DLCO (ml/min/mmHg)	99,54±12,61	106,05±17,53	84,42±20,11	83,75±15,69	59,80±16,63	<0,001*	a-e:0,001; b-c:0,003; b-e<0,001;
DLCO/VA (ml/min/mmHg/lt)	88,69±14,13	101,42±16,81	82,47±15,89	75,50±18,35	69,40±25,14	0,001*	b-c:0,009; b-e:0,003;
Başlangıç satürasyonu	96,69±1,75	96,26±1,19	95,26±1,79	95,75±0,50	94,20±1,30	0,013*	a-e:0,024;
Bitiş satürasyonu	94,54±2,43	93,89±2,37	90,11±5,09	93,75±1,89	81,20±9,03	0,016**	a-c:0,028;
Desatürasyon	2,15±1,40	2,58±1,98	5,16±4,89	2,00±2,16	13,00±7,96	0,002*	a-e<0,001; b-e<0,001;c-e:0,001;d-e:0,001
6 dakika yürüme testi mesafe (metre)	480,00±65,58	496,95±139,05	396,95±88,96	410,50±120,13	312,20±97,66	0,003*	a-e:0,032; b-c:0,042; b-e:0,009;

6 dakika yürüme testi mesafe (%)		87,00±11,48	81,57±13,02	72,47±12,89	76,50±13,42	53,80±25,70	0,034**	a-c:0,024
Toraks BT Toplam Skor	BT	1,92±5,60	0,95±1,87	8,58±4,47	10,00±7,70	14,60±5,50	<0,001**	a-c:0,017; a-e:0,029; b-c<0,001; b-e:0,045
Toraks BT Şiddet Skoru Evre; n(%)								
Evre 1 (minimal)		12 (92,3)	18 (94,7)	6 (31,6)	2 (50,0)	0		
Evre 2 (hafif)		0	1 (5,3)	6 (31,6)	0	1 (20,0)	-	
Evre 3 (orta)		0	0	6 (31,6)	1 (25,0)	2 (40,0)		
Evre 4 (ciddi)		1 (7,7)	0	1 (5,3)	1 (25,0)	2 (40,0)		

*: One Way ANOVA

** : Welch Testi

Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

FVC: Force Vital Kapasite, FEV1: Force Ekspiratuar 1. Saniye Volümü, PEF: Pik Ekspiratuar Volüm, FEF 25-75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı, DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, DLCO/VA:

DLCO/ Alveolar Ventilasyonun Oranı

Toraks BT şiddet skor evrelerine göre solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi, 6DYT, 6DYT başlangıç satürasyonu, 6DYT bitiş satürasyonu, 6DYT bitiş desatürasyonu verilerinin dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Hastalarda Toraks BT Şiddet Skor Evrelerine Göre SFT, DLCO, 6DYT Verilerinin Dağılımı

	Toraks BT Skor Evre 1 (n=38) ^a	Toraks BT Skor Evre 2 (n=8) ^b	Toraks BT Skor Evre 3 (n=9) ^c	Toraks BT Skor Evre 4 (n=5) ^d	p	post-hoc
FEV1 (%)	87,32±17,87	86,00±17,71	79,67±12,96	60,60±23,20	0,019*	a-d: 0,013
FEV1 (lt)	2,40±0,83	2,20±0,93	1,94±0,63	2,35±1,30	0,528*	
FVC (%)	86,16±17,63	80,38±14,86	75,56±10,95	59,00±27,94	0,012*	a-d: 0,010
FVC (lt)	2,96±1,05	2,59±1,07	2,30±0,71	2,81±1,08	0,398*	
FEV1/FVC (%)	81,21±6,81	84,50±9,39	83,56±5,59	84,80±8,67	0,461*	
PEF	5,87±2,00	5,79±3,06	4,78±1,68	6,31±2,52	0,517*	
FEF25-75	97,76±37,80	108,13±40,66	100,56±29,63	91,00±16,53	0,844*	
FEF25-75 lt/sn	2,55±1,08	2,64±1,58	2,32±0,83	2,57±1,08	0,667*	
DLCO	101,39±17,07	74,25±23,06	80,56±17,58	75,00±23,06	<0,001*	a-b:0,002; a-c:0,018; a-d:0,020
DLCO/VA	93,95±17,13	72,25±20,49	77,00±18,68	91,00±14,88	0,005*	a-b:0,013
Başlangıç (SpO₂)	96,16±1,66	95,63±1,59	94,89±1,26	95,40±1,81	0,179*	
Bitiş (SpO₂)	93,47±2,88	90,63±6,67	86,78±7,94	89,60±8,62	0,005*	a-c: 0,004
Desaturasyon	2,79±2,05	5,00±7,03	8,11±6,86	5,80±7,25	0,180**	
6 dakika yürüme testi mesafe (mt)	468,00±125,62	406,88±76,97	382,22±83,09	389,60±126,91	0,124**	
6 dakika yürüme testi mesafe (%)	82,10±13,36	73,00±11,75	70,55±21,56	58,80±16,96	0,005*	a-d: 0,009

*: One Way ANOVA

** : Welch Testi

Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

FVC: Force Vital Kapasite, FEV1: Force Ekspiratuar 1. Saniye Volümü, PEF: Pik Ekspiratuar Volüm, FEF 25-75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı, DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, DLCO/VA:

DLCO/ Alveolar Ventilasyonun Oranı

Scadding Evreleri ile solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi, 6DYT, 6DYT

başlangıç satürasyonu, 6DYT bitiş satürasyonu, 6DYT desatürasyonu verileri arasındaki korelasyon analiz sonuçları tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Scadding evreleri ile SFT, DLCO, 6DYT verileri arasındaki korelasyon analizi

	Scadding Evre	
	r	p*
FVC (%)	-0,368	0,004
FVC (lt)	-0,385	0,002
FEV1 (%)	-0,291	0,024
FEV1 (lt)	-0,340	0,008
FEV1/FVC (%)	0,263	0,042
PEF (lt/sn)	-0,091	0,492
FEF25-75 (%)	0,053	0,689
FEF25-75 (lt/sn)	-0,099	0,450
DLCO (ml/min/mmHg)	-0,493	<0,001
DLCO/VA (ml/min/mmHg/lt)	-0,331	0,010
Başlangıç satürasyonu	-0,467	<0,001
Bitiş satürasyonu	-0,501	<0,001
Desatürasyon	0,374	0,003
6 dakika yürüme testi mesafe (metre)	-0,470	<0,001
6 dakika yürüme testi mesafe (%)	-0,462	<0,001

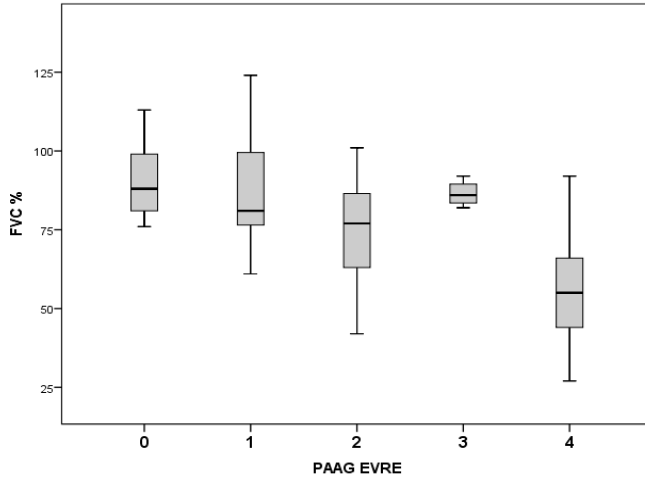
*: Spearman Korelasyon Test

Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

FVC: Force Vital Kapasite, FEV1: Force Ekspiratuar 1. Saniye Volümü, PEF: Pik Ekspiratuar Volüm, FEF 25-75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı, DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, DLCO/VA:

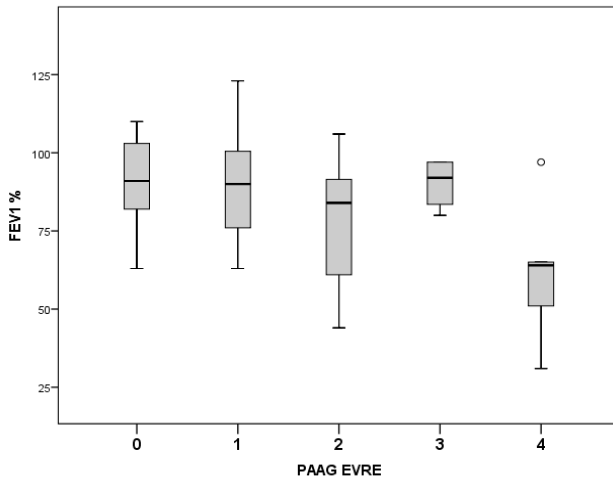
DLCO/ Alveolar Ventilasyonun Oranı

Scadding evrelerine göre FVC(%) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,368$; $p=0,001$) (Şekil 4). Scadding evreleri arttıkça FVC(%) değerleri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 4 olan hastalarda FVC(%) düzeyinin tutulum olmayan (evre 0) ve evre 1 olan hastalara kıyasla düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,002$; $p=0,004$).



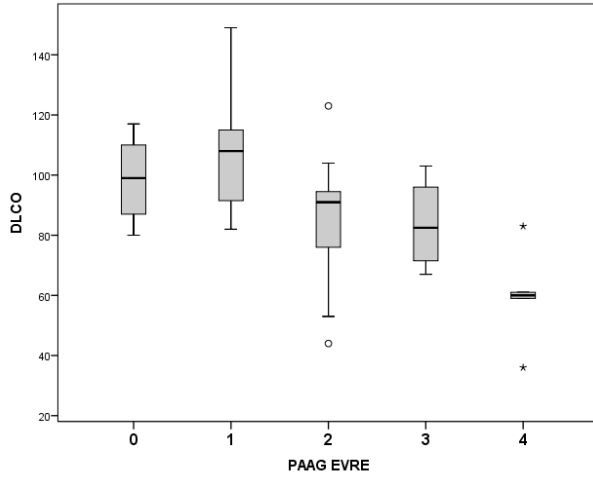
Şekil 4: Scadding (PAAG) evrelerine göre FVC% dağılımı

Scadding evrelerine göre FEV1(%) ile negatif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,29$; $p=0,010$) (Şekil 5). Scadding evreleri arttıkça FEV1(%) değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 4 olan hastalarda FEV1(%) düzeyinin tutulum olmayan (evre 0) ve evre 1 olan hastalara kıyasla düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,021$; $p=0,018$).



Şekil 5: Scadding (PAAG) evrelerine göre FEV1% dağılımı.

Scadding evrelerine ile DLCO arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,493$; $p<0,001$) (Şekil 6). Scadding evreleri arttıkça DLCO değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 4 olan hastalarda DLCO düzeyinin tutulum olmayan (evre 0) ve evre 1 olan hastalara kıyasla düşük, evre 1 olan hastalarda evre 2 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p sonuçları sırasıyla; $p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,003$).



Şekil 6: Scadding evrelerine göre DLCO dağılımı

Scadding evrelerine göre DLCO/VA dağılımında istatistiki olarak negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,331$; $p=0,001$). Scadding evreleri arttıkça DLCO/VA değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 1 olan hastalarda DLCO/VA sonuçlarının Scadding evre 2 ve evre 4 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,009$; $p=0,003$).

Scadding evrelerine göre başlangıç oksijen satürasyon değerinde negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon kaydedilmiştir ($r=-0,467$; $p=0,013$). Scadding evreleri arttıkça başlangıç oksijen satürasyon değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evrelemesinde tutulum olmayan (evre 0) hastalarda satürasyon düzeyinin evre 4 olan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,024$).

Scadding evrelerine göre bitiş oksijen satürasyonunda da negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon kaydedilmiştir ($r=-0,501$; $p=0,016$). Scadding evreleri arttıkça bitiş oksijen satürasyon değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evrelemesinde tutulum olmayan (evre 0) hastalarda satürasyon düzeyinin evre 2 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,028$).

Scadding evrelerine göre 6DYT sonu desatürasyon dağılımında istatistiki olarak pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon kaydedilmiştir ($r=0,374$; $p=0,002$). Scadding evreleri arttıkça desatürasyon değeri de artmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 4 olan hastalarda desatürasyon düzeyinin evre 0, evre 1, evre 2 ve evre 3 olan hastalara kıyasla yüksek olmasından kaynaklanıyordu (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$).

Scadding evrelerine göre 6DYT mesafesi(m) değerinde negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,470$; $p=0,003$). Scadding evreleri arttıkça 6 dakika yürüme mesafesi(m) değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 4 olan hastalarda

yürüme mesafesinin evre 0 ve evre 1 hastalara kıyasla düşük, evre 1 olan hastalarda evre 2 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p sonuçları sırasıyla; p=0,032; p=0,009; p=0,042).

Scadding evrelerine göre 6DYT mesafesi(%) dağılımında istatistiki olarak negatif yönde orta dereceli anlamlı korelasyon bulunmuştur (r=-0,462 p=0,034). Scadding evreleri arttıkça 6 dakika yürüme mesafesi(%) değeri azalmaktaydı ve bu anlamlı fark Scadding evre 0 hastalarda 6DYT(%) düzeyinin evre 2 olan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,028).

Sarkoidoz hastalarında toraks BT şiddet skoru (TBŞS) ile solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasiteleri ve 6DYT sonuçlarının korelasyon değerleri Tablo 9’de sunulmuştur.

Tablo 9: TBŞS ile SFT, DLCO, 6DYT verileri arasındaki korelasyon analizi

	BT Toplam Şiddet Skoru	
	r	p*
FEV1 (%)	-0,441	<0,001
FEV1 (lt)	-0,194	0,138
FVC (%)	-0,477	<0,001
FVC (lt)	-0,210	0,108
FEV1/FVC (%)	0,156	0,233
PEF (lt/sn)	-0,109	0,413
FEF25-75 (%)	-0,078	0,553
FEF25-75 (lt/sn)	-0,019	0,886
DLCO (ml/min/mmHg)	-0,522	<0,001
DLCO/VA (ml/min/mmHg/lt)	-0,242	0,062
Başlangıç satürasyonu	-0,296	0,022
Bitiş satürasyonu	-0,417	0,001
Desatürasyon	0,370	0,004
6 dakika yürüme testi mesafe (metre)	-0,341	0,008
6 dakika yürüme testi mesafe (%)	-0,511	<0,001

*: Spearman Korelasyon Test

Ort±Ss (min-max): Ortalama± Standart Sapma (minimum-maximum)

FVC: Force Vital Kapasite, FEV1: Force Ekspiratuar 1. Saniye Volümü, PEF: Pik Ekspiratuar Volüm, FEF 25-

75: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı, DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, DLCO/VA:

DLCO/ Alveolar Ventilasyonun Oranı

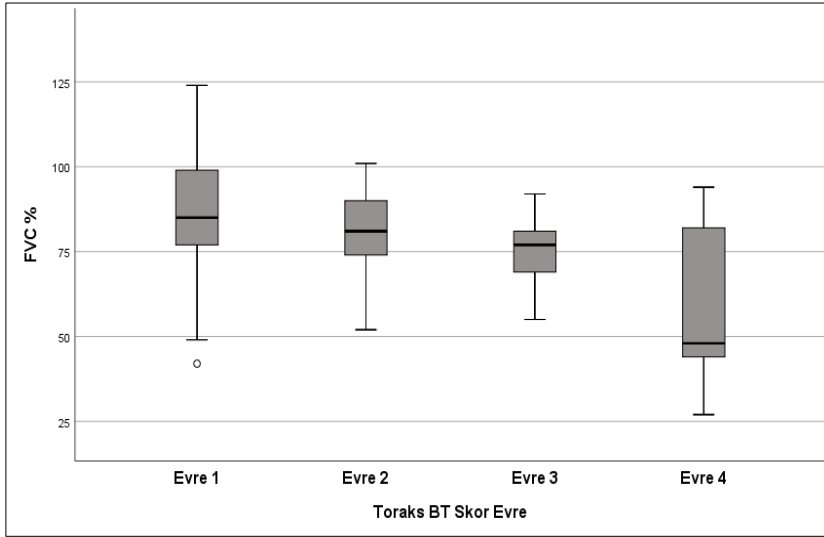
Toraks BT şiddeti toplam skoru ile FVC(%), FEV1(%), DLCO, 6DYT bitiş satürasyonu, ve 6DYT mesafe (%) sonuçları arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (r ve p değerleri; r=-0,441; p<0,001; r=-0,477; p<0,001; r=-0,522; p<0,001; r=-0,417; p=0,001; r=-0,511; p<0,001).

TBŞS ile başlangıç satürasyonu arasında düşük derecede negatif yönde korelasyon (r=-0,296; p=0,022), 6DYT bitiş desatürasyonu arasında pozitif yönde, 6DYT mesafesi(m) arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde korelasyon kaydedilmiştir (r ve p değerleri;

$r=0,370$; $p=0,004$; $r=-0,341$; $p=0,008$).

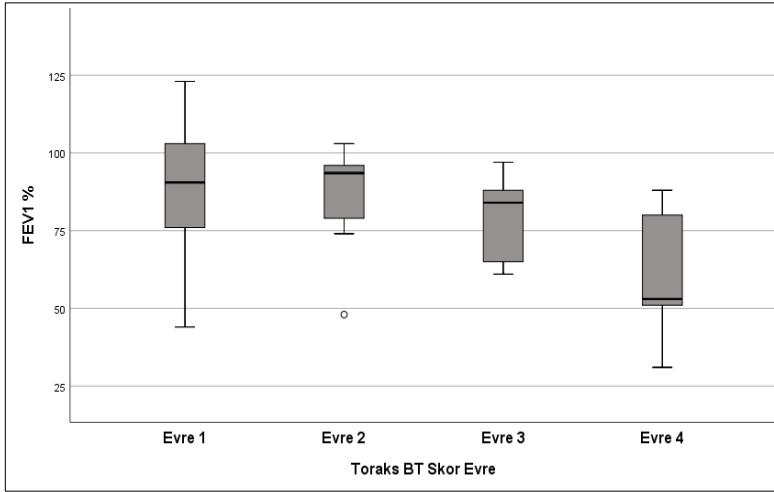
TBŞS ile FEV1(lt), FVC(lt), FEV1/FVC, PEF(lt/sn), FEF 25-75(lt/sn), FEF 25-75 (%), DLCO/VA arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (tablo 9) (r ve p değerleri ; $r=-0,194$; $p<0,138$; $r=-0,210$; $p<0,108$; $r=-0,156$; $p<0,233$; $r=-0,109$; $p=0,413$; $r=-0,019$; $p<0,886$; $r=-0,078$; $p=0,553$; $r=-0,242$; $p<0,062$).

TBŞS evrelerine göre FVC(%) dağılımında istatistiki olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p=0,012$) (Şekil 7). Toraks BT skor evreleri arttıkça FVC değeri azalmaktaydı. Bu fark toraks BT skor evre 4 olan hastalarda FVC düzeyinin evre 1 olan hastalara kıyasla düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,010$).



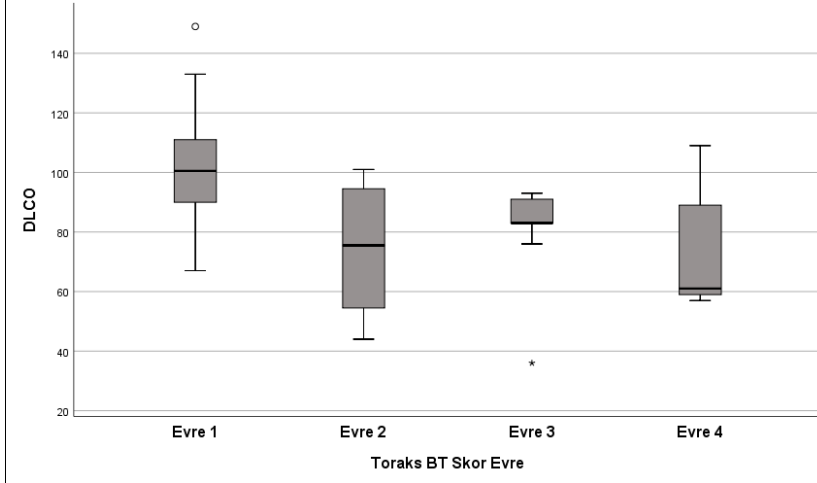
Şekil 7: Toraks BT evrelerine göre FVC % dağılımı

TBŞS evrelerine göre FEV1(%) dağılımında istatistiki olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p=0,019$) (Şekil 8). TBŞS evreleri arttıkça FEV1 değeri azalmaktaydı. Bu fark Toraks BT skor evre 4 olan hastalarda FEV1 düzeyinin evre 1 olan hastalara kıyasla düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,013$).



Şekil 8: Toraks BT evrelerine göre FEV1 % dağılımı

TBŞS evrelerine göre DLCO dağılımında da istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 9). Toraks BT skor evreleri arttıkça DLCO değeri azalmaktaydı. Bu farkın nedeni Toraks BT skor evre 1 olan hastalarda evre 2, evre 3 ve evre 4 hastalara göre DLCO düzeyinin daha yüksek olması olarak belirlenmiştir (p sonuçları sırasıyla; $p = 0,002$; $p = 0,018$; $p = 0,020$).



Şekil 9: Toraks BT evrelerine göre DLCO dağılımı

TBŞS evrelerine göre DLCO/VA dağılımında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,005$). Toraks BT skor evreleri arttıkça DLCO/VA değeri azalmaktaydı. Bu fark Toraks BT evre 1 olan hastalarda DLCO/VA sonuçlarının evre 2 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p = 0,013$) (tablo 7).

TBŞS evrelerine göre 6DYT bitiş oksijen saturasyon dağılımında istatistiki fark

kaydedilmiştir (p=0,005). Toraks BT skor evreleri arttıkça bitiş oksijen satürasyon değeri azalmaktaydı. Evre 1 olan hastalarda bitiş satürasyon düzeyinin evre 3 olan hastalara göre yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,004).

TBŞS evrelerine göre 6DYT mesafesi %'sinde istatistiki anlamlı fark kaydedilmiştir (p=0,005). Toraks BT skor evreleri arttıkça 6DYT mesafesi % değeri azalmaktaydı. Evre 1 hastalarda 6DYT mesafesi % düzeyinin evre 4 olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,009) (tablo 7).

FVC (lt), FEV1 (lt), FEV1/FVC, PEF, FEF25-75, DLCO/VA, başlangıç satürasyon, desatürasyon, 6 dakika yürüme mesafesi (mt) düzeylerinin Toraks BT evresine göre dağılımında istatistiki olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).

Bu iki evreleme sistemi (TBŞS ve Scadding) ile klinik değerlendirme parametreleri olan SFT, difüzyon kapasitesi, 6DYT verilerinin korelasyonları kıyaslandığında: FVC(%) (r=-0,477 p<0,001), FEV1(%) (r=-0,441 p<0,001), DLCO (r=-0,522 p<0,001), 6DYT mesafesi (%) (r=-0,511 p<0,001) verilerinin TBŞS ile daha yüksek negatif yönde korelasyonda olduğu, FVC (lt) (r=-0,385 p=0,002), FEV1(lt) (r= -0,340 p=0,008), FEV1/FVC(%) (r=0,263 p=0,042), DLCO/VA (r=-0,331 p=0,010), başlangıç SpO2 (r=-0,467 p<0,001), bitiş SpO2(r=-0,501 p<0,001), 6DYT mesafesi(m)(r= -0,470 p<0,001) verilerinin Scadding evresi ile daha yüksek negatif yönde korelasyonda olduğu, 6DYT sonu desatürasyonun her iki evreleme sistemi ile de hemen aynı düzeyde düşük-orta derecede pozitif yönde (0,374-0,370) korele olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Akciğer grafi, sarkoidozda pulmoner tutulumu değerlendirmek için kullanılmakta olan en yaygın radyolojik teknik olup daha önceki çalışmalarda; artan radyografik akciğer evresi, FVC azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Daha yüksek evreli hastalarda daha fazla hava yolu darlığı ve dispne varlığı tespit edilmiş ve bu düşük SFT değerleri ve daha fazla dispne, daha kötü yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmiştir(113).

Sarkoidozun radyolojik sınıflamasında, 1961'den bu yana kullanılan Scadding evreleme sistemi (PA akciğer grafisine göre) halen tüm dünyada kullanılmakta olan bir evreleme sistemidir. Ancak klinik takip parametreleriyle korelasyonu yeterli midir? sorusuna cevap aranması da halen devam etmektedir.

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %90'ında pulmoner tutulum olduğundan, çalışmamızda, torasik BT taramalarına dayalı bir hastalık tutulum skorunun klinik ile daha iyi bir korelasyonu yansıtmayacağını ele alıp Scadding evreleme sistemiyle kıyaslamayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda ise 43 kadın 17 erkek hasta mevcut olup kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 2,53:1 olarak bulundu. Daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde sarkoidozlu hastalarda kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 2:1(114), ve 2,05:1 olarak bulunmuştur(115). Bulgularımız literatürler ile uyumluydu.

2004 yılında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan, sarkoidozda radyolojik evre ile solunum fonksiyon testi, serum angiotensin converting enzim ve galyum-67 sintigrafisi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada akciğer grafisine göre evreleme yapıldığında, 1 olgu (%1,6) evre 0, 24 olgu (%39,3) evre I, 28 olgu (%45,9) evre II, 6 olgu (%9,8) evre III ve 2 olgu (%3,3) evre IV olarak değerlendirilmiştir(115). 2012 yılında Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yapılan Bir Üniversite Hastanesinde Tanı Konulan Sarkoidoz Hastalarının Klinik Özellikleri isimli çalışmada akciğer grafisi ile yapılan evrelendirmede hastaların 7'si (%17,9) evre 1, 26'sı (%66,7) evre 2, 4'ü (%10,3) evre 3 ve 2'si (%5,1) evre 4 sarkoidoz ile uyumluydu(116). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise hastaların 1'i (%2,5) evre 0, 19'u (% 47,5) evre 1, 14'ü (%35) evre 2, 5'i (%12,5) evre 3 ve 1'i (%2,5) evre 4 sarkoidoz ile uyumluydu(117). Bizim çalışmamızda ise 13 olgu evre 0 (%21,7), 19 olgu evre 1(%31,7), 19 olgu evre 2 (%31,7), 4 olgu evre 3 (%6,7), 5 olgu evre 4 (% 8,3)

olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatür ile uyumlu olarak çoğunlukla evre 1 ve evre 2 hastalardan oluşmaktaydı.

Sarkoidozlu hastalara SFT yapıldığında akciğer volümlerinin negatif yönde etkilendiği görülmüş, özellikle de FVC'de düşüş gözlemlenmiştir ve FVC'nin hastalığın prognozunu ön görmede değerli bir parametre olduğu rapor edilmiştir(118). SFT parametreleri genellikle sarkoidozun pulmoner düzeydeki etkisini yansıtır. Akciğer hacimlerinin kısıtlanması, özellikle FVC' nin düşüşü bireysel düzeyde önemli örtüşmelerle birlikte Scadding evre 1'den evre 4'e doğru daha sık ve belirgin olarak azalma eğilimindedir(77). SFT'nin, evre I sarkoidoz hastalarının yaklaşık %20'sinde, ancak parankimal tutulumu olan evre II ila IV hastalarının %40-80'inde bozulmuş olduğu gösterilmiştir(119).

Daha önce çeşitli çalışmalarda sarkoidoz Scadding evresi ile solunum fonksiyon parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu veriler göre; evre I hastalık, evre 2 ve 3'tekilerden daha iyi olan hafif SFT anormallikleri ile ilişkilidir, ancak evre 4'teki hastalar en kötü solunum fonksiyonlarına sahip olup bunların %75'i pulmoner hipertansiyon ve kronik solunum yetmezliği dahil solunum komplikasyonlarından ölmektedir(98, 120-122).

2004 yılında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan çalışmada Scadding evreleri ile FVC ve DLCO değerleri, evreler arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ve negatif olarak korelasyon saptanmıştır ($p=0,034$, $p=0,001$). Akciğer grafisinde evre ilerledikçe FVC ($p=0,01$ $r=-0,34$) ve DLCO ($p=0,00$ $r=-0,62$) değerleri azalmakta olduğu saptanmıştır(115). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada Çetinkaya ve arkadaşları tarafından SFT parametreleri ile radyolojik evre arasında orta derecede korelasyon varlığı bildirilmiştir. Evre 1'de hastaların yaklaşık %80'inde normal değerler bulunmakta olduğunu ve PAAG'de parankimal lezyonların varlığında FVC ve FEV1 'deki düşmenin %40-70 hastada bulunduğu belirtilmiştir. Evre ile ilişkili olarak DLCO'da düşme olabilmekte, bazen de tek başına DLCO düşüklüğü görülmektedir. Bu çalışmada evre 3 olguların FEV1(%) değerinde diğer evrelere göre anlamlı azalma saptanmış, FVC (%)'de de evre ilerledikçe düşme gözlenmiştir. Fakat evre 1, 2 ve 3 arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. DLCO ve DLCO/VA değerleri evre 1'den 3'e doğru evre arttıkça düşmüş fakat istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Olguların %40'ında FEV1'de, %37'sinde FVC'de ve %60'ında DLCO'da düşme saptanmıştır. Özet olarak bu çalışmada evre ilerledikçe FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinin tümünde düşme

olduğu görülmüş ve DLCO'daki azalma daha ön planda saptanmış(117). Bu konuda Şen ve arkadaşlarının çalışmasında ise radyolojik evre ile FEV1 ve FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Evre ilerledikçe FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO değerlerinde düşme gözlenmiş; radyolojik evre ile FEV1, FVC arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir(123). Nardi ve arkadaşlarının 142 Scadding evre 4 sarkoidozlu hastayı içeren çalışmalarında, evre 4 sarkoidozlu hastaların %90'ında DLCO'da azalma gözlemlendiği bildirmiştir(98).

Bizim çalışmamızda da Scadding evrelerine göre FVC (%) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı negatif yönde düşük-orta derecede korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,368$; $p=0,001$). Scadding evreleri arttıkça FVC (%) değerleri azalmaktaydı. Scadding evrelerine göre FEV1(%) ile de negatif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,29$; $p=0,010$). Scadding evreleri arttıkça FEV1(%) değeri de azalmaktaydı. Scadding evreleri ile DLCO arasında da negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,493$; $p<0,001$). Ayrıca bizim çalışmamızda Scadding evrelerine göre DLCO/VA değerlerinde de istatistiki olarak negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=-0,331$; $p=0,001$). Scadding evresi arttıkça FVC(%), FVC(lt), FEV1(%), FEV1(lt), DLCO, DLCO/VA parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı düşüşler bulunmuş olup bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), mediastinal lenfadenopatiyi ve hafif pulmoner parenkim değişikliklerini tanımlamak için doğru bir yöntemdir. Günümüzde klinik uygulamada, sarkoidozun ilk değerlendirmesi ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır(121). Örs ve arkadaşlarının çalışmasında PAAG evreleriyle karşılaştırıldığında, sarkoidozun HRCT bulgularının SFT değişikliklerinin şiddeti ile daha iyi bir korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (121, 124).

Daha önce sarkoidozlu hastalarda yapılan SFT parametreleri ile radyolojik olarak toraks BT tabanlı yapılan çalışmalarda konsolidasyon paterni ve buzlu cam opasitelerinin BT puanlarıyla SFT değerlerinin negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Akciğer konsolidasyon görüntüleme puanları ile FVC, FEV1 ve FEV1/FVC arasında belirgin korelasyonlar, buzlu cam opasitesi puanları ile de DLCO arasında önemli korelasyonların saptandığı bildirilmiştir. Toraks BT'de mikronodüllere yönelik araştırmada akciğer fonksiyonunun etkilenip etkilenmediği mikronodül miktarına ve akciğer tutulumunun derecesine bağlı olduğu, mikronodül sayısı ne kadar yüksekse spirometrik değerlerin o

kadar düşük olduğu bildirilmiştir(124). Sarkoidozlu hastalarda pulmoner fibrozisin temel BT özellikleri arasında bal peteği paterni, diffüz lineer paternler ve bronşiyal distorsiyon yer alır. Bal peteği paternleri genellikle kısıtlayıcı disfonksiyon ve azalmış DLCO ile ilişkilidir. Bronşiyal distorsiyonu olan hastalar genellikle daha düşük FEV1 ve FEV1/FVC değerlerine sahiptirler. Lineer paternler genellikle yalnızca hafif işlevsel hasara neden olur(125). Bronkovasküler demetlerin kalınlaşması, hava hapsi ve retiküler dansite artışı olan hastalarda hava akımı kısıtlaması gözlemlenmiştir(126).

Hansell ve arkadaşları 5 BT paterni için yarı kantitatif puanlama ile 45 hastanın BT taramalarını değerlendirdiklerinde, retiküler patern düzeyinin hava akımı obstrüksiyonunun şiddetiyle yakından ilişkili olduğunu bildirdiler. Retiküler paternin kapsamı ne kadar genişse, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri o kadar düşük bulundu(127).

Başka bir çalışma, HRCT'deki hava hapsi paternlerinin pulmoner sarkoidozlu hastalarda SFT parametreleriyle ilişkili olduğunu düşündü. Bu çalışmada, 20/21 hastada hava hapsi alanları vardı. Hava hapsi alanlarının kapsamı, tahmin edilen rezidüel hacim (RV) total akciğer kapasitesi (TLC) arasında ve FEF %25-%75 arasında negatif korelasyon göstermişti(128).

Ancak şimdiye kadar Scadding evrelemesinin yerini alabilecek toraks BT tabanlı tüm bilim çevrelerince kabul görmüş bir evreleme sistemi halen bulunmamaktadır.

Tarafımızca yapılan literatür taramasında toraks BT Şiddet Skoru ile SFT parametrelerinden FVC(%), FVC(lt), FEV1(%), FEV1(lt), FEV1/FVC, FEF 25-75, PEF, DLCO, DLCO/VA ile 6 DYT parametrelerinden başlangıç satürasyonu, bitiş satürasyonu, yürüme mesafesi, desatürasyon parametrelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamış olup çalışmamızın bu konuda yapılmış bu kadar geniş kapsamlı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda Toraks BT şiddeti skoru ile FVC(%), FEV1(%), DLCO, 6DYT bitiş saturasyonu, ve 6 dakika yürüme testi mesafe (%) sonuçları arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,441$; $p<0,001$; $r=-0,477$; $p<0,001$; $r=-0,522$; $p<0,001$; $r=-0,417$; $p=0,001$; $r=-0,511$; $p<0,001$). Toraks BT şiddeti skoru ile 6DYT başlangıç satürasyonu arasında düşük derecede negatif yönde korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,296$; $p=0,022$). Toraks BT şiddeti skoru ile desatürasyon arasında pozitif yönde 6DYT mesafesi (m) arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,370$; $p=0,004$; $r=-0,341$; $p=0,008$).

Sarkoidoz hastalarını Scadding evrelemesi ve toraks BT şiddet skoru ile değerlendiren bu çalışmada bu iki görüntüleme yöntemi kıyaslama sonucuna göre; FEV1

(%), FVC (%), DLCO, 6 dakika yürüme mesafesi (%) verileri toraks BT toplam şiddet skoru ile daha yüksek korelasyonda olduğu belirlenmiş olup FEV1 (lt), FVC (lt), FEV1/FVC (%), DLCO/VA, başlangıç SpO2, bitiş SpO2, desatürasyon, 6 dakika yürüme mesafesi (mt) verilerinin Scadding evresi ile daha yüksek korelasyonda olduğu bulunmuştur.

Sarkoidozlu hastaların prognozunun takibinde egzersiz kapasitesi önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle 6 dakika yürüme testi çoğu olguda azalmaktadır(69). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastaların çoğunda 6 DYT mesafeleri azalmış olarak bulunmuş olup sarkoidozlu hastaların fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde 6 DYT'nin faydalı olduğu bildirilmiştir(129).

Pescaru ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkoidozlu hastaların 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesinde azalma olduğu saptanmış ve 6DYT ile FEV1, FVC ve DLCO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu gözlemlenmiştir(103).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastaların 6DYT mesafelerinin ortalama değeri $430,7 \pm 17,8$ metre olarak bildirilmiştir(130). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 6DYT mesafelerinin ortalaması $440,45 \pm 118,34$ (154-755) metre olarak bulunmuştur.

Baughman ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer grafi evrelerine (scadding) göre 6DYT mesafelerinde anlamlı fark vardı (gruplar arasındaki farklar, $p=0,01$). Daha yüksek göğüs röntgenogram tutulumu daha düşük bir 6DYM'ye sahip olma eğilimindeydi. Parankim hastalığı olmayanlar (evre 0 ve 1), parankimal hastalığı olan (evre 2 ve 3) ve fibrozisli olanların (evre 4), üç grup göğüs röntgenogram paternini karşılaştıran verileri analiz edildiğinde, göğüs röntgenogramı evresi ile 6DYM arasındaki korelasyon anlamlı değildi ($0,150$, $p = 0,05$). Bizim çalışmamızda ise Scadding evrelerine göre 6DYT mesafelerinde (m) istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Bu fark Scadding evre 4 olan hastalarda yürüme mesafesinin evre 0 ve evre 1 hastalara kıyasla düşük, evre 1 olan hastalarda evre 2 olan hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (sırasıyla; $p=0,032$; $p=0,009$; $p=0,042$). Scadding evrelerine göre 6DYTmesafesi(%) dağılımında da istatistiki fark kaydedilmiştir ($p=0,034$). PAAG tutulum olmayan hastalarda 6DYT (%) düzeyinin evre 2 olan hastalara göre yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,028$). Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde, sarkoidozlu hastalarda Scadding evresi ile 6 DYT parametrelerinden olan başlangıç satürasyonu, bitiş

satürasyonu, yürüme mesafesi(m) ve yürüme mesafesi(%)'si arasında istatiki olarak anlamlı negatif korelasyon, desatürasyon parametresiyle anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Evre 0 hastalarda 6DYT başlangıç satürasyon düzeyinin evre 4 hastalara göre yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,024). 6DYT bitiş oksijen satürasyonunun, evre 0 hastalarda evre 2 olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,028). Scadding evreleriyle, 6DYT sonu desatürasyon parametresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması, Scadding evrelerine göre 6DYT sonu desatürasyon verisinin evre 4 olan hastalarda evre0, evre 1, evre 2 ve evre 3 olan hastalara kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p sonuçları sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,001).

6.SONUÇ

Çalışmamız literatür incelememize göre TBŞS ile SFT, difüzyon kapasitesi ve 6DYT parametrelerini karşılaştıran bu kadar geniş kapsamda ilk çalışma olup; Toraks BT şiddeti skoru ile FVC(%), FEV1(%), DLCO, 6DYT bitiş satürasyonu, ve 6DYTmesafe (%) parametreleri arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. TBŞS skoru ile başlangıç satürasyonu arasında düşük derecede negatif yönde, 6DYT sonu desatürasyon arasında pozitif yönde, 6DYT mesafesi(m) arasında negatif yönde düşük-orta dereceli korelasyon kaydedilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda, Scadding evresi arttıkça FVC(%), FEV1(%), DLCO, DLCO/VA parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı düşüşler bulunmuş olup bulgularımız literatür ile uyumluydu. Aynı zamanda Scadding evresi arttıkça 6 DYT parametrelerinden; başlangıç satürasyonu, bitiş satürasyonu, yürüme mesafesi(m), yürüme mesafesi(%) parametrelerinde de istatiki olarak anlamlı negatif korelasyon, 6DYT sonu desatürasyon parametresi ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sarkoidoz hastalarını Scadding evrelemesi ve toraks BT şiddet skoru ile değerlendiren bu çalışmada bu iki görüntüleme yöntemini karşılaştırmasında; FEV1(%), FVC(%), DLCO, 6 dakika yürüme mesafesi (%) verilerinin toraks TBŞS ile daha yüksek korelasyonda olduğu saptanmış, FEV1 (lt), FVC (lt), FEV1/FVC (%), DLCO/VA, başlangıç SpO2, bitiş SpO2, 6DYT sonu desatürasyon, 6 dakika yürüme mesafesi(m) verilerinin Scadding evresi ile daha yüksek korelasyonda olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamız, sarkoidozun akciğer tutulumunun şiddetinin radyolojik olarak derecelendirilebildiği TBŞS ile fonksiyonel parametrelerin hemen hemen tamamına

yakınıyla anlamlı korelasyonlar gösterdiğini tespit etmiş olup Scadding evreleme sistemine bir alternatif yada iki sistemin modifiye edilerek ortak yeni bir evreleme sistemine geçiş için kapı aralamaktadır. Bu konuda çalışmamızın benzeri daha geniş olgu serili çok merkezli 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*. 2021;10(4):766.
2. Lamb K, Theodore D, Bhutta BS. Spirometry. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. : StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Modi P, Cascella M. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. : StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
4. Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. : StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
5. Bellos I, Tavernaraki K, Stefanidis K, Michalopoulou O, Lourida G, Korompoki E, et al. Chest CT severity score and radiological patterns as predictors of disease severity, ICU admission, and viral positivity in COVID-19 patients. *Respiratory investigation*. 2021;59(4):436-45.
6. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
7. Schaefer-Prokop C, Elicker BM. IDKD Springer Series
Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*. Cham (CH): Springer
Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 127-38.
8. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *American family physician*. 2016;93(10):840-8.
9. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(6):907-12.
10. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(4):695-706.
11. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):45.
12. Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *Journal of biomedical science*. 2019;26(1):45.
13. 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). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(11):2085-91.
14. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(12):1324-30.
15. 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. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2011;53(9):966-74.
16. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16(1):165.
17. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*.

2015;49(1):6-18.

18. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2007;30(3):508-16.
19. Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *The Japanese journal of experimental medicine*. 1978;48(3):251-5.
20. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(1):198-204.
21. 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. *Science translational medicine*. 2018;10(460).
22. Broos CE, van Nimwegen M, Kleinjan A, ten Berge B, Muskens F, in 't Veen JC, et al. Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. *Respiratory research*. 2015;16(1):108.
23. Rossi G, Cavazza A, Colby TV. Pathology of Sarcoidosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015;49(1):36-44.
24. Iranmanesh AM, Washington L. Pulmonary Sarcoidosis: A Pictorial Review. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2019;40(3):200-12.
25. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(Suppl 10):S996-s1010.
26. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(5):389-402.
27. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):727-37.
28. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *The European respiratory journal*. 2012;40(1):255-63.
29. Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, van den Bosch JMM, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest*. 2011;140(2):441-7.
30. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(8):e26-e51.
31. Telenti A, Hermans PE. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clinic proceedings*. 1989;64(1):44-50.
32. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2153-65.
33. Sharma OP, Badr A. Sarcoidosis: diagnosis, staging, and the role of newer diagnostic modalities. *Clinical Pulmonary Medicine*. 1994;1(1):18-26.
34. Lynch JP, 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(4):755-85.
35. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *British medical journal*. 1961;2(5261):1165-72.
36. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(1):87-104.
37. Rizzato G, Montemurro L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2000;17(1):71-80.
38. Salazar A, Mañá J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis*. 1995;12(2):131-4.
39. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2020;41(5):689-99.
40. Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(7):739-44.

41. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(5):719.e1-10; quiz 29-30.
42. Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Chapelon C, LeHoang P. Ocular sarcoidosis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2012;41(6 Pt 2):e349-54.
43. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(8):840-9.
44. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):669-83.
45. Kysperska K, Kuchynka P, Palecek T. Cardiac sarcoidosis: from diagnosis to treatment. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2021;165(4):347-59.
46. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al., editors. *Cardiac sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
47. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624-32.
48. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, Callahan TD, Hachamovitch R, Culver DA. Update in Cardiac Sarcoidosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2019;16(11):1341-50.
49. Cacciatore C, Belnou P, Thietart S, Desthieux C, Versini M, Abisror N, et al. Acute and Chronic Sarcoid Arthropathies: Characteristics and Treatments From a Retrospective Nationwide French Study. *Frontiers in medicine*. 2020;7:565420.
50. Bechman K, Christidis D, Walsh S, Birring SS, Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(5):777-83.
51. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010;31(4):463-73.
52. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):499-504.
53. 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. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37(1):21-5.
54. Rúa-Figueroa I, Gantes MA, Erausquin C, Mhaidli H, Montesdeoca A. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002;31(5):346-52.
55. Demaria L, Borie R, Benali K, Piekarski E, Goossens J, Palazzo E, et al. (18)F-FDG PET/CT in bone sarcoidosis: an observational study. *Clinical rheumatology*. 2020;39(9):2727-34.
56. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2012;29(2):119-27.
57. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine*. 2009;88(2):98-106.
58. Sreeja C, Priyadarshini A, Premika, Nachiammai N. Sarcoidosis - A review article. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2022;26(2):242-53.
59. Hercules HD, Bethlem NM. Value of liver biopsy in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(10):831-4.
60. Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1997;14(1):73-6.
61. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):83-101.

62. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology*. 1994;192(1):93-8.
63. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):277-97.
64. Manz HJ. Pathobiology of neurosarcoidosis and clinicopathologic correlation. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1983;10(1):50-5.
65. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Reñé R, Rubio F. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *European journal of internal medicine*. 2011;22(6):e125-32.
66. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(3):297-304.
67. Sohn M, Culver DA, Judson MA, Scott TF, Tavee J, Nozaki K. Spinal cord neurosarcoidosis. *The American journal of the medical sciences*. 2014;347(3):195-8.
68. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *European journal of radiology*. 2010;73(1):66-73.
69. Akabay Ö. Current approach to the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014;2(3):379-86.
70. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):415-27, viii.
71. de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax*. 2009;64(5):436-9.
72. Calandriello L, D'Abronzo R, Pasciuto G, Cicchetti G, Del Ciello A, Farchione A, et al. Novelty in Imaging of Thoracic Sarcoidosis. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(11).
73. Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM, McCowin M, Webb WR. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *Journal of thoracic imaging*. 2001;16(2):69-75.
74. Parrish S, Turner JF. Diagnosis of sarcoidosis. *Disease-a-month : DM*. 2009;55(11):693-703.
75. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):445-58, viii.
76. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(6):1949-53.
77. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Frontiers in immunology*. 2020;11:545413.
78. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013;144(3):805-12.
79. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2011;38(5):1145-50.
80. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):379-90, vii.
81. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):795-802.
82. Taimeh Z, Hertz MI, Shumway S, Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. *Thorax*. 2016;71(4):378-9.
83. West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(3):243-8.
84. de Prost N, Kerrou K, Sibony M, Talbot JN, Wislez M, Cadranet J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose with positron emission tomography revealed bone marrow involvement in sarcoidosis patients with anaemia. *Respiration; international review of thoracic diseases*.

2010;79(1):25-31.

85. Zheng SY, Du X, Dong JZ. Re-evaluating serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:950095.
86. Coşkun F. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Değerlendirilmesinde Solunum Fonksiyon Testleri. *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics*. 2022;15(1):35-8.
87. Eyüboğlu TŞ, Aslan AT. Solunum Fonksiyon Testleri. *Türkiye Klinikleri Pediatric Chest Diseases-Special Topics*. 2021;2(3):1-7.
88. Al-Ashkar F, Mehra R, Mazzone PJ. Interpreting pulmonary function tests: recognize the pattern, and the diagnosis will follow. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2003;70(10):866, 8, 71-3, passim.
89. Yao Q, Ji Q, Zhou Y. Pulmonary Function in Pulmonary Sarcoidosis. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(21).
90. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *The European respiratory journal*. 1993;6(3):349-53.
91. Powell FL, Wagner PD, West JB. Ventilation, blood flow, and gas exchange. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine: Elsevier*; 2016. p. 44-75. e3.
92. Bulcun E, Ekici A, Şentürk E, Arslan M, Akin A, Ekici M. Kronik hava yolu hastalıklarında karbonmonoksit difüzyon değerleri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*.23(3):137-44.
93. Saryal S, Börekçi Ş, Gemicioğlu B, Dilektaşlı AG, Kıyan E, Köktürk N, et al. Türk Toraks Derneği Akciğer Difüzyon Kapasitesi Değerlendirme Uzlaşma Raporu Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Pulmonary Diffusion Capacity.
94. Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2003;138(2-3):115-42.
95. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest*. 1980;78(6):856-65.
96. Demir T. Solunum Fonksiyon Testleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(32):75-80.
97. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(11):1504-10.
98. Nardi A, Brillat PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *The European respiratory journal*. 2011;38(6):1368-73.
99. Özalevli S, Irmak R. Soru ve Cevaplarla 6-Dakika Yürüme Testi Sık Kullanılan Egzersiz Testleri Serisi 1. Kitap Elektronik Sürüm 1.2: Sık Kullanılan Egzersiz Testleri Serisi 1. Kitap: Rafet Irmak; 2011.
100. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulmonary physical therapy journal*. 2010;21(1):13-21.
101. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):435-53, v.
102. 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. *Respiratory medicine*. 2022;196:106801.
103. 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. *International journal of general medicine*. 2022;15:291-7.
104. Keir GJ, Walsh SL, Gatzoulis MA, Marino PS, Dimopoulos K, Alonso R, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2014;31(2):82-90.
105. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, Ahmad S, Shlobin OA, Osei K, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest*. 2009;135(6):1455-61.

106. Nagai S, Handa T, Ito Y, Ohta K, Tamaya M, Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):565-74, x.
107. Moller DR. Treatment of sarcoidosis -- from a basic science point of view. *Journal of internal medicine*. 2003;253(1):31-40.
108. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES, editors. *Pulmonary sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
109. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1999;5(5):293-8.
110. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H, Jr., Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2002;19(2):154-9.
111. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *The European respiratory journal Supplement*. 2001;32:56s-68s.
112. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik: Omega Araştırma; 2011.
113. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG*. 2005;22(2):147-53.
114. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021;10(4).
115. Taci Hoca N, Çimen F, Köksal D, Ünsal E, Yurdakul A, Şahan S, et al. Sarkoidozda Radyolojik Evre ile Solunum Fonksiyon Testi, Serum Angiotensin Converting Enzim ve Galyum-67 Sintigrafisi Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2004;24.
116. Abakay Ö, Abakay A, TANRIKULU AÇ, Meteroğlu F, Sezgi C, Şen HS, et al. Bir üniversite hastanesinde tanı konulan sarkoidoz hastalarının klinik özellikleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012;3(3):363-7.
117. Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F, Altın S, Poluman A, Yılmaz V. Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz. *Solunum Hastalıkları*. 2001;12(2):284-8.
118. Valeyre D, Bernaudin J-F, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet P-Y, Soussan M, et al., editors. *Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2014: Thieme Medical Publishers.
119. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015;49(1):54-62.
120. Aleksorienė R, Zeleckienė I, Matačiūnas M, Purnaitė R, Jurgauskienė L, Malickaitė R, et al. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and bronchoalveolar lavage fluid cells in newly diagnosed sarcoidosis. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(1):88-95.
121. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet P-Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *European Respiratory Journal*. 2012;40(3):750-65.
122. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
123. Şen N, Ermiş H, Karataşlı M. Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanı yöntemleri: 55 olgunun değerlendirilmesi. 2008.
124. Ors F, Gumus S, Aydogan M, Sari S, Verim S, Deniz O. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8:1-8.
125. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1751-7.
126. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006;130(6):1851-6.
127. Hansell D, Milne D, Wilsher M, Wells A. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology*. 1998;209(3):697-704.
128. Davies CW, Tasker AD, Padley SP, Davies RJ, Gleeson FV. Air trapping in sarcoidosis on

- computed tomography: correlation with lung function. *Clinical radiology*. 2000;55(3):217-21.
129. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207-13.
130. Işıbol RÖ. Sarkoidoz hastalarında St. George yaşam kalitesi anketi ve yorgunluk anketinin altı dakika yürüme testi ile korelasyonunun değerlendirilmesi: Bursa Uludag University (Turkey); 2014.