

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

SARKOİDOZ HASTALARINDA KARDİYOPULMONER TUTULUMUN
KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.PINAR DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

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

SARKOİDOZ HASTALARINDA KARDİYOPULMONER TUTULUMUN
KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.PINAR DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: YRD. DOÇ. DR. SONER DEMİRBAŞ

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamamda emeği geçen, bizleri aydınlatan, bilgilendiren ve çalışmalarımızı destekleyen, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan;

Tüm NE Meram Tıp Fakültesi Göğü Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim yeleri Prof. Dr. Adil ZAMANİ, Doç. Dr. Turgut TEKE, Doç. Dr. şbnem YOSUNKAYA, Yrd. Doç. Dr. Celalettin KORKMAZ ve özellikle tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Soner DEMİRBAş'a,

Tez çalışmam sürecinde emeğini ödeyemeyeceğim saygıdeğer hocam Ankara Başkent niversite'si Göğü Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim yesi Prof.Dr. Gaye ULUBAY'a,

Birlikte 4 yıl boyunca zor şartlar altında çalıştığımız çok değerli asistan arkadaşlarım ve asistanlık hayatımda hem dostuluğunu esirmeyen ve tez yazım sürecimde bana çok yardımcı olan kıdemlim Dr. Emine KARATAş'a,

Göğü hastalıkları kliniğinin özveri ile çalışan hemşire, personel ve sekreterlerine,

Bu günlere gelmemi sağlayan annem Müjgan ATİKER'e, babam Mehmet DOğAN'a, biricik kardeşim Cansu Zeynep DOğAN'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SARKOİDOZ HASTALARINDA KARDİYOPULMONER TUTULUMUN KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pınar Doğan, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2016

Amaç: Sarkoidoz hastalarında kardiyopulmoner egzersiz testinin solunum ve kardiyak semptomları saptamada spirometri, difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi ile karşılaştırılmasının retrospektif olarak incelenmesi.

Yöntem: NEÜ Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklarına 2006-Ekim 2016 yılları arasında başvuran D86-D86.9 tanı kodlarını alan 36 hastanın dosya ve hastane sisteminde kayıtlı bilgileri referans alınarak klinik, laboratuvar, radyolojik, solunum fonksiyon testleri ve kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastaların %16,6'sı erkek, %83,3'ü kadındı. Çalışmamızda halsizlik en sık yakınma iken bunu sırasıyla artralji, dispne ve öksürük izlemekte idi. KPET öncesi çekilen akciğer grafilerine bakıldığında hastalarımızın %36,1'i evre 0, %27,8'i evre 1, %30,4'ü evre 2 ve %5,6'sı evre 4 olduğu ve evre 3 hastamızın olmadığı görüldü. Çalışmamızda en sık cilt tutulumu ikinci sıklıkta ise kalp tutulumu olduğu gözlenmiştir. Tanı için en sık kullanılan yöntem mediastinoskopi iken ikinci sıklıkta EBUS olduğu görüldü. 6 hastada %FVC < 80 ve 5 hastada ise %FEV1 < 80' in altında idi. Difüzyon testinde ise 10 hastada DLCO değeri beklenene göre düşük, 7 hastada DLCO/VA oranı 80'nin altında idi. KPET değerleri ile solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında VO2 peak ml/min ile FEV1 litre, FVC litre, PEF litre, DLCO ve DLCO/VA değerleri arasında, VO2 peak ml/min/kg ile FEV1 litre ve FVC litre arasında düşük pozitif korelasyon olduğu görüldü. Dispnesi olan ve olmayan hastalar arasında VO2/Kg(ml/min/kg) peak değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Parankim tutulumu olan ve olmayan, kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalara baktığımızda yine VO2 peak (ml/min) (ml/min/kg), VO2/HR peak (ml/bpm), PetCO2 peak (mmHg) değerlerindeki düşüş belirgindi. KPET'in hiçbir değeri ile 6 dakika yürüme mesafesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Fakat kardiyak tutulumu olup parankim tutulumu

olmayan 5 hasta incelendiğinde 6 dakika yürüme mesafesi azaldıkça VO₂ ml/min peak ve VO₂/HR (ml/bpm) peak değerlerinde düşme olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışma, sarkoidoz olgularında KPET'in parankimal ve / veya kardiyak tutulumu saptamada tanı değeri yüksek, noninvazif ve ucuz bir yöntem olarak ümit verici bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımız difüzyon kapasitesi ölçümünün de bu hastalarda parankimal hastalığı saptamada diğer SFT parametrelerine göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir.



ABSTRACT

EVALUATION OF CARDIOPULMONARY EXPOSURE IN SARCOIDOSIS WITH CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST

Objective: Retrospective evaluation of cardiopulmonary exercise test in patients with sarcoidosis compared with spirometry, diffusion test, 6-min walk test to detect respiratory and cardiac symptoms.

Materials and Methods: Clinical, laboratory, radiological, pulmonary function tests and cardiopulmonary exercise test results were examined with reference to the files and records of the hospital system of 36 patients who had received the D86-D86.9 diagnostic codes from 2006- October 2016 for the Chest Diseases of the NEÜ Meram Medical Faculty.

Results: 16,6% of the patients were male and 83,3% were female. Fatigue was the most common complaint in our study, followed by arthralgia, dyspnea and cough, respectively. 36.1% of our patients had grade 0, 27.8% had stage 1, 30.4% had stage 2, 5.6% had stage 4, and no stage 3 patient was seen in the chest radiographs taken before CPET. In our study, it was observed that skin involvement was the most frequent and heart involvement was the second most frequent. The most commonly used method for diagnosis was mediastinoscopy and EBUS was the second most frequent diagnosis. 6 patients had FVC <80 and 5 patients had FEV1 <80. In the diffusion test, the DLCO value was lower than expected in 10 patients and the DLCO / VA ratio was lower than 80 in 7 patients. VO2 peak ml / min with FEV1 liters, FVC liters, PEF liters, between DLCO and DLCO / VA values, and between FEV1 liters and FVC liters with VO2 peak ml / min / kg, when correlating the CPET values with the respiratory function test and diffusion test values It was seen that there was a low positive correlation. VO2 / Kg (ml / min / kg) peak value was statistically different between patients with and without dyspnea. When we looked at patients with and without cardiac involvement with and without parenchymal involvement, the VO2 peak (ml / min), VO2 / HR peak (ml / bpm) and PetCO2 peak (mmHg). There was no significant correlation between any value of CPET and 6-min walk distance. However, when 5 patients with cardiac involvement and no parenchymal involvement

were examined, it was seen that VO_2 ml / min peak and VO_2 / HR (ml / bpm) peak values decreased as the distance of 6 minutes walk decreased.

Discussion: This study suggests a promising method as a noninvasive and inexpensive method for detecting parenchymal and / or cardiac involvement of CPET in patients with sarcoidosis. Our study results also suggest that diffusion capacity measurement is superior to other PFT parameters in detecting parenchymal disease in these patients.

Keywords: Sarcoidosis, CPET



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.Tanım ve Tarihçe.....	1
2.2.Epidemiyoloji	2
2.3.Etiyoloji.....	3
2.3.1.Genetik faktörler.....	3
2.3.2. Kazanılmış faktörler	4
2.4.İmmunopatogenez.....	5
2.5.Patoloji.....	8
2.6.Klinik	8
2.6.1.Akciğer Tutulumu.....	9
2.6.2.Üst Solunum Yolları Tutulumu.....	11
2.6.3.Deri Tutulumu.....	11
2.6.4.Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....	12
2.6.5.Göz Tutulumu.....	12
2.6.6.Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu	12
2.6.7.Sinir Sistemi Tutulumu.....	12
2.6.8.Hematolojik Tutulum.....	13

2.6.9. Endokrin ve Renal Sistem Tutulumu.....	13
2.6.10.Kalp Tutulumu	13
2.7.Tanı	14
2.7.1.Labaratuvar.....	16
2.7.2.Solunum Fonksiyon Testleri.....	17
2.7.3.Klinik Egzersiz Testleri.....	18
2.8.Tedavi.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	36
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	67
7.KAYNAKLAR.....	72

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Sarkoidoz etyolojisi ile ilişkili olabilecek ajanlar	4
Tablo 2.2. Çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi	5
Tablo 2.3. 6 dakika yürüme testi kullanım alanları	18
Tablo 2.4. KPET esnasında ölçülen temel parametreler	23
Tablo 2.5. KOAH'lı hatalarda peak egzersizde KPET paterni	29
Tablo 2.6. İAH'da KPET paterni	30
Tablo 2.7. PVH'de KPET paterni	30
Tablo 4.1. Hastaların semptomları	37
Tablo 4.2. Hastaların izlem başındaki PAAG ve BT'ye göre evreleri	38
Tablo 4.3. Hastaların KPET öncesi PAAG ve BT'ye göre evreleri	39
Tablo 4.4. Hastaların evrelerine göre SFT ve difüzyon testi değerleri	41
Tablo 4.5. Dispne ve halsizlik yakınması olan ve olmayan hastalarda SFT, difüzyon ve 6 dakika yürüme testi sonuçları	41
Tablo 4.6. Parankim ve kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalarda SFT, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçları	42
Tablo 4.7 Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda SFT, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçları	43
Tablo 4.8. Hastaların evrelerine göre KPET değerleri	43
Tablo 4.9. Dispne ve halsizlik yakınması olan hastaların KPET değerleri	44
Tablo 4.10. Parankim ve kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastaların KPET değerleri	46
Tablo 4.11. Tedavi alan ve almayan hastaların KPET değerleri	48
Tablo 4.12. KPET değerleri ile SFT değerlerinin korelasyonu	50
Tablo 4.13. KPET değerleri ile difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi değerlerinin korelasyonu	51

Tablo 4.14. Dispne ve halsizlik şikayetleri, parankim ve kardiyak tutulum, tedavi alma ve sedim yüksekliği ile KPET değerleri	52
Şekil 2.1. Sarkoidoz immunopatogenezi	7
Şekil 4.1. Tanı yöntemleri grafiği	40
Şekil 4.2. Dispne-KPET grafiği	45
Şekil 4.3. Halsizlik-KPET grafiği	45
Şekil 4.4. Parankim tutulumu olan ve olmayan hastalarda KPET grafiği	47
Şekil 4.5. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalarda KPET grafiği	47
Şekil 4.6. Tedavi alan ve almayan hastalarda KPET grafiği	49
Şekil 4.7. Dispne ve halsizlik şikayetleri, parankim ve kardiyak tutulum, tedavi alma ve sedim yüksekliği ile KPET değerleri	53

KISALTMALAR

ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

APC: Antijen Sunan Hücreler

AT: Anaerobik Threshold

ATS: American Thoracic Society

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTS: British Thoracic Society

CO₂: Karbondioksit

CRP: C Reaktif Protein

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DNA: Deoksiribonükleik asit

EBUS: Endobronşial ultrasonografi

EKG: Elektrokardiyografi

ERS: European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)

EUS: Endoskopik ultrasonografi

FEV₁: Zorlu ekspirasyonun 1.saniyesinde atılan volüm

FEF₂₅₋₇₅: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı

FOB: Fiberoptik bronkoskopi

FVC: Zorlu vital kapasite

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IFN- γ : İnterferon gama

IL: Interlökin

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi

LAP: Lenfadenopati

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MVV: Maksimum istemli ventilasyon

6 MWT: 6 dk Yürüme Testi

N2: Nitrojen

O2: Oksijen

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

P(A-a)O2: Alveol ve arter arasındaki oksijen farkı

PaCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PEF: Tepe akım hızı

PetCO2: End-Tidal Karbondioksit Parsiyel Basıncı

PVH: Pulmoner Vasküler Hastalık

R: Respiratory exchange ratio

RNA: Ribonükleik Asit

SFT: Solunum fonksiyon testi

TBB: Transbronşiyal biyopsi

TBİA: Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF- α : Tümör Nekroz Fakör- α

TTD: Türk toraks derneği

VA: Alveolar volüm

VC: Vital kapasite

VCO₂: Karbondioksit output

VE: Dakika ventilasyonu

VE/VCO₂: Karbondioksit ventilatuar ekivalanı

VO₂: Oksijen uptake

VO₂/HR: Oksijen pulse

VR: Ventilasyon rezervi

VT: Tidal volüm

WASOG: World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

WHO: World Health Organization

WR: İş yükü

1.GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen başta akciğerler ve lenfatik sistemi tutan, ancak her organın tutulabileceği multisistemik granulomatöz bir hastalıktır. Genellikle genç ve orta yaş grubunu etkileyen ve bilateral lenfadenopati, akciğer, göz ve cilt bulguları ile ortaya çıkabilen, karaciğer, dalak, lenf nodları, salgı bezleri, kas, kemik ve diğer organları tutabilen, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte histolojik incelemelerde kazeifikasyon nekrozu göstermeyen epitelooid hücreli granülomun gösterilmesi ile tanı konulabilen bir hastalık olarak bildirilmiştir (Costabel, Hunninghake, and Committee 1999).

Sarkoidoz, ilk kez 1878 yılında İngiliz hekim Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmış olup 1882’de ise aynı hekim tarafından hastalığın deri lezyonları tarif edilmiş ve hastalığı ‘‘Mortimer’s malady’’olarak adlandırılmıştır (Hutchinson 1877). 1888’de Ernest Besnier lupus pernioyu tanımlamıştır. 1899’da Norveçli dermatolog Caesar Boeck sarkoidozun histopatolojik tanımlamasını yapmış ve ‘derinin multiple benign sarkoidi’ terimini kullanmıştır. 1941’de A.Kweim lenf bezi ekstresi, L.Siltzbach dalak ekstresini kullanarak Kweim-Siltzbach testi sarkoidoz tanısı için bir yöntem geliştirmiştir. (Sharma 2005). Yine 1941’de Löfgren, Kafkas ırkında bilateral hilar adenopati, ateş ve poliartriti olan akut başlangıçlı sarkoidoz olgularını Löfgren Sendromu olarak tanımladı. 1951’de ilk kez kortikosteroidler tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 1970’li yıllarda serum anjiotensin konverting enzim (ACE) ile ilgili çalışmalar ve fiberoptik bronkoskopinin kullanımı ile sarkoidoz tanısında büyük ilerlemeler gözlemlendi. 1987’de Milano’da ‘The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders’ (WASOG) adıyla bir komisyon kurulmuştur (Hutchinson 1999b).

Türkiye’de ilk akciğer sarkoidozu olgusu Selahattin Akkaynak tarafından 1954’de bildirilmiştir.

2.2.Epidemiyoloji

Sarkoidoz dünya genelinde tüm ırk, yaş ve cinsiyetteki kişilerde görülebilen yaygın bir hastalıktır fakat daha sık görülen yaş grupları ve toplumlar vardır. Hastalığın sıklığı, tutulum şekilleri, ağırlığı ve klinik seyri toplumlara göre farklılıklar göstermektedir (Hunninghake et al. 1999a). Daha çok İskandinav ve Afrika kökenli Amerikalılarda görülmektedir. ATS/ERS/WASOG sarkoidoz raporunda hastalığın 40 yaşın altında ortaya çıktığı ve en sık 20-29 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir (Hutchinson 1999b). İngiltere’de yapılan bir insidans çalışmasına göre hastaların çoğu 35-55 yaşları arasındadır. ACCESS(A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında hastalığın başlangıç yaşının 35-45 arasında daha fazla olduğu, erkeklerin kadınlardan daha genç hastalar olduğu saptanmıştır (Baughman et al. 2001). İskandinav ülkeleri ve Japonya’da yaşayan kadınlarda hastalığın sıklığında 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı gözlemlenmiştir (Costabel, Hunninghake, and Committee 1999). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, 2 yılda 198 kadın, 95 erkek toplamda 293 yeni tanıli sarkoidoz hastası kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önünde bulundurulduğunda yapılan hesaplamada ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000’de 4 olarak tahmin edilmiştir, yaş ortalaması ise erkeklerde 38 ± 12 , kadınlarda 48 ± 13 olarak bildirilmiştir (Musellim et al. 2009).

Birçok çalışma, sarkoidozun beyaz ırkta genelde asemptomatik, siyah ırkta ise ağır klinikle seyrettiğini göstermiştir. Amerikalı siyahlarda kronik üveit,Avrupalılarda eritema nodosum,Japonlarda kardiyak ve oküler sarkoidoz sık görülür (Hunninghake et al. 1999a).

Sarkoidozda genel mortalite %1-5 civarındadır ve en sık solunum yetmezliğine bağlı görülür. Japonlarda ise miyokardiyal tutulum mortalitenin en sık sebebidir.

2.3.Etiyoloji

Sarkoidoz genetik olarak duyarlı bir bireyde henüz bilinmeyen bir etken ile karşılaşma sonucu ortaya çıktığı düşünülmele beraber hala nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır (Spagnolo and du Bois 2007). Hastalığın belirli zamanlarda, belirli bölgelerde daha fazla görülmesi çevresel etkenlerin de etiyojide rolü olduğunu düşündürmektedir. Hastalardaki immünolojik bulgular, genetik duyarlılık zemininde bazı çevresel etkenlerle karşılaşma sonucu sarkoidoz geliştiği düşünülmelektedir.

2.3.1.Genetik faktörler

Ailevi sarkoidoz olgularının olması, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha fazla görülmesi, irksal farklılık varlığı genetik etkenlerin araştırılmasına yol açmış ve çok sayıda çalışma hastalığın genetik temellerini ortaya koymuştur (Grunewald 2008; Sverrild et al. 2008). Danimarkalı ve Finlandiyalı populasyon esaslı ikiz çalışmaları: dizigotik ikizlerde sarkoidoz riskinin 7 kat arttığını, monozigotik ikizlerde ise 80 kat arttığını göstermiştir (Sverrild et al. 2008). ACCESS çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece yakınlarında sarkoidoz görülme riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Rybicki et al. 2001).

Antijen sunumunda insan lökosit antijenlerinden (HLA) sarkoidoz ile ilişkisi olan HLA-B8 aleli hastalığa yatkınlıkla ilişkili olarak değerlendirilmiş ve HLA-A1 hastalığa duyarlılıkla ilişkili bulunmuştur (Iannuzzi and Rybicki 2007).

ACE düzeyi, ACE geni üzerinde intron 16'da 287 baz parçalı Alu sekansının varlığı yada yokluğundan etkilenir. ACE I/D polimorfizmi ve sarkoidoz ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları karmaşıktır. Yüksek ACE serum düzeyiyle ilişkili olan ACE D aleli Afro-Amerikalılarda ve Japon kadınlarda artmış sarkoidoz insidansı ile alakalı bulunmuştur. Buna karşın Kafkasyalılar ve Japonlar üzerinde yapılan çalışmada ACE I/D poliformizmi ve sarkoidoz duyarlılığı ile progresyonu arasında ilişki bulunamamıştır (Maliarik et al. 1998; Tomita et al. 1997). Genetik üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir.

2.3.2.Kazanılmış faktörler

Hala kanıtlanmış bir faktör olmamasına karşın çam polenleri, kil, talk, alüminyum, zirkonyum, çeşitli infeksiyon etkenleri (Mycobacterium tuberculosis, diğer mikobakteriler, virüsler, Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes) yer almaktadır (Hunninghake et al. 1999a). Virüslerle ilgili Epstein-Barr ve diğer herpes benzeri lenfotropik virüslere yönelik yapılan çalışmalar vardır fakat yeterli kanıt bulunamamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile sarkoidli dokuda mikobakteriyel ve propionobakteriyel DNA ve RNA saptanmış olup hayvan deneylerinde Propionibacterium acnes'in granülom oluşmasında kemokin ekspresyonunu arttırabildiği ve granülom oluşumunu başlatabildiği görülmüştür. Sarkoidozlu hastalardan alınan dokuların deney hayvanlarında sarkoidoz benzeri granümlerin oluşumuna yol açtığı, buna karşılık alınan doku radyasyona maruz bırakıldığında veya -20 derecede dondurulduğunda bu gelişimin meydana gelmediği gösterilerek etyolojide mikrobiyolojik bir ajanın varlığı öne sürülmektedir (Teirstein 1986; Ikonomopoulos et al. 1999). Neden olabilecek başlıca ajanlar Tablo 2.1 de özetlenmiştir (Costabel, Hunninghake, and Committee 1999).

Tablo 2.1. Sarkoidoz etiyolojisi ile ilişkili olabilecek ajanlar

ENFEKSİYÖZ AJANLAR
VİRÜSLER; HERPES, EPSTEİN- BARR VİRÜS(EBV), RETROVİRÜS, KOKSAKİ B, SİTOMEGALOVİRUS BORRELLIA BURGDORFERİ PROPIONIBACTERIUM ACNES MANTARLAR, SİROKETLER MİKOBAKTERIUM TÜBERKÜLOZİS VE DİĞER MİKOBAKTERİLER MİKOPLAZMA
İNORGANİK AJANLAR
ALÜMİNYUM ZİRKONYUM PUDRA BELİRYOZİS
ORGANİK AJANLAR
ÇAM AĞACI POLENİ KİL

Sarkoidoz etyolojisinde çevresel ve mesleki maruziyetlerde sorumlu tutulmuştur. Bu faktörler Tablo 2.2’ de özetlenmiştir (Moller and Chen 2002; Newman et al. 2004).

Tablo 2.2. Çevresel ve mesleki maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisi

POZİTİF İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	NEGATİF İLİŞKİLİ FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none">• TARIM İŞÇİSİ• İNSEKTİSİT (MESLEKİ MARUZİYET)• PESTİSİT (MESLEKİ MARUZİYET)• TAHIL VE BİTKİ KÜFÜ, KÜF KOKUSU	<ul style="list-style-type: none">• SİGARA İÇMEK• ÇOCUK BAKIMI VEYA ÇOCUKLAR• KEDİ• HAYVAN TOZU• KUŞ TÜYÜ YASTIK
İLİŞKİ BULUNAMAYANLAR	İLİŞKİSİ BELİRSİZ OLANLAR
<ul style="list-style-type: none">• ODUN TOZU• ÇAM POLENİ• METALLER• SİLİKA VE TALK• SAĞLIK ÇALIŞANI OLMAK	<ul style="list-style-type: none">• İTFAYECİLİK• ASKERİ PERSONEL

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %50’sinin ev hanımı, %16’sının mesleki maruziyet düşündürmeyen ofis çalışanı, öğretmen yada öğrenciden oluştuğu görülmüş ve bundan dolayı mesleki maruziyet ile ilişkisi olmadığı düşünülmüştür (Musellim et al. 2009).

Sarkoidozun inflamatuvar doğası ve kortikosteroidler ve immunsupresiflere iyi yanıt vermesi nedeniyle otoimmün hastalık hipotezi ortaya atılmıştır. Bu açıdan düşünülen senaryolardan birinde endojen antijen benzeri bir infeksiyöz ajana maruziyet sonucu otoimmün kaskatın tetiklendiğidir.

2.4. İmmünopatogenez

Sarkoidoz patogenezi halen net bir şekilde aydınlatılamamış olmasına rağmen temel basamağın granülomların oluşması ve bunların kümelenmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Sarkoidozda tutulum olan dokuda CD4+ Th1 T lenfositler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. Bunu sarkoid granülom oluşumu izler. Granülom oluşması kabaca 3 basamakta özetlemek gerekirse;

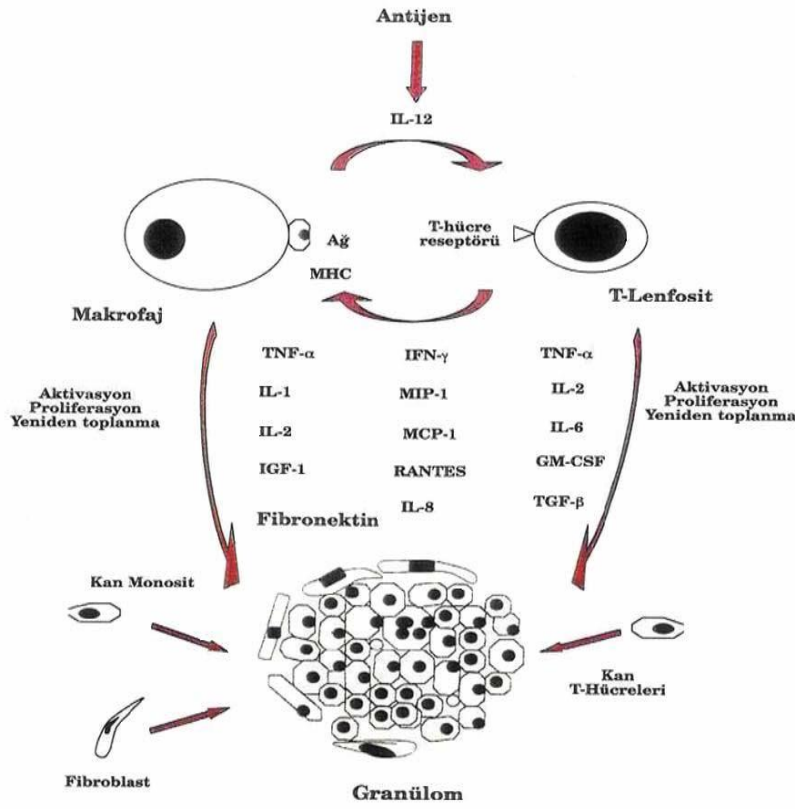
1. İmmün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması
2. Yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin aktiflenmesi
3. Sitokin salınımı (Agostini, Adami, and Semenzato 2000)

Sarkoidoz gelişiminde en önemli hücre; ortamda bulunup, antijen sunan hücreler (APC) ile etkileşime giren, granülom formasyonunun oluşumunu ve devamlılığını sağlayan CD4+ T lenfositlerdir (Agostini, Adami, and Semenzato 2000). Sarkoidozda alveolar makrofajlarda MHC-Class II ve diğer yüzey moleküllerinin artmış ekspresyonu görülür (Striz et al. 1992). Alveolar makrofajların antijen sunma özellikleri artmıştır. Aktive olmuş makrofajlardan salınan IL-12, Th-1 profilinin ortaya çıkmasını sağlar. APC ile etkileşime girerek aktifleşen CD4+ T hücreleri, Th1 hücrelerine dönüşür (Moller 1999a; Kataria and Holter 1997). Aktifleşmiş Th1 hücreleri IL-2 ve kandaki monositlerden kemotaktik faktörler salınmasına neden olarak aktif hastalık bölgesinde monosit/makrofaj birikimine yol açarlar. IFN- γ makrofaj aktivasyonuna, IL-2 ise T lenfosit klonlarının aktivasyonuna ve genişlemesine neden olur. Alveolde hızla çoğalan aktif T lenfositlerin birikimine bağlı alveolit gelişir. Alveolit fazı granüloma ilerleyebildiği gibi kendiliğinden gerileme de gösterebilir. IFN- γ makrofajların dev hücrelere dönüşümünde önemlidir (makrofaj birleştirici faktör). Bu da granülom oluşmasında temel yapıyı oluşturur. Proinflamatuvar makrofaj sitokinleri olan, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) granülom yapısının oluşmasında temel öğelerdir. Şekil 2.1

Olguların %20-25'inde ise granülomlar yerini fibrotik değişikliklere bırakmaktadır. Aktive olmuş makrofajlar çeşitli fibroblast büyüme faktörleri salgılayabilirler ve bunlar sarkoidozda fibroblast proliferasyonuna, kollajen sentezine ve fibrozis gelişmesine neden olabilirler, bununla birlikte patogeneizde granülomdan fibrozise olan sürecin son basamağı iyi anlaşılmamaktadır. Neden bazı sarkoidozlularda hastalığın sebat ettiği ve bazılarında etmediğini açıklayabilen bir çalışma yoktur. Th1'den Th2 fenotipine geçişte IL-4 ve IL-10 salınımı hastalığın sebat etmesinde önemlidir. Buna karşın Th1sitokinler iyi bir granülatöz yanıtın olduğunun delilidir. Sarkoidozda akciğerdeki Th1 ve Th2 yanıtının kesin verileri yoktur. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyirindeki regülatör immün mekanizmayı anlamak

için erken alveolit, granülom ve fibrozisi içeren çeşitli fazlara ait çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(Moller 1999a).

Sarkoidozun erken evrelerinde hastalıklı tüm alanlarda yoğun şekilde CD4+ T lenfositler toplanır. Granülom oluşan bölgede lokal olarak CD4+ T lenfositlerin artışına bağlı olarak CD4+/CD8+ hücre oranı çok yüksektir. Vakaların %90'dan fazlasında akciğer tutulumu olduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır ve böylece bronkoalveolar lavajda (BAL) lenfositler artmış olarak gözlenir, CD4+/CD8+ oranı çok yükselmiş bulunur (Agostini, Meneghin, and Semenzato 2002).



Şekil 2.1. Sarkoidoz immünopatogenezi

2.5.Patoloji

Sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonu sıkı yapılı epitelooid hücrelerden oluşan kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlardır. Granülomlar epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar da içerebilir. Granülomların santral bölümünde CD4+ lenfositler, periferik bölümünde ise CD8+ lenfositler bulunur. Sarkoid granülomları kaybolabilir veya ilerleyerek fibrosize gidebilir.

2.6.Klinik

Sarkoidoz hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtilerle de ortaya çıkabilir (Costabel, Hunninghake, and Committee 1999). Klinik görünüm etnik kökene, hastalığın süresine, tutulum olan organa, granümatöz sürecin aktivasyonuna göre farklılık gösterir. Semptomsuz seyredebileceği gibi hastalar kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar ile de başvurabilirler (Hutchinson 1999b).

Sarkoidoz tüm organları tutabileceği gibi, hastaların %90'dan fazlasında akciğer veya intratorasik lenf nodu tutulumu izlenmektedir. Rastlantısal olarak çekilen akciğer grafisinde bilateral hilar lenf nodu görülen ve sarkoidoz tanısı alan hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomların büyük kısmını ise akciğer tutulumuna bağlı olarak oluşan solunumsal semptomlar oluşturmaktadır.

Klinik akut, subakut ve kronik olarak üç grupta sınıflandırılabilir;

Akut form:%10-15 hastada izlenir. Bu hastaların yaklaşık %30'unda eritema nodosum vardır. Bilateral hilar lenf adenopati, eritema nodosum ve poliartriküler artralji/artrit (Löfgren's sendromu) akut bir tablodur. Prognoz çok iyidir. Bir kaç hafta veya ayda düzelir. Heerfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial paralizi ve ates tablosudur.

Subakut: 2 yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri veya semptomlarından oluşur.

Kronik form; 2 yıldan fazla süren akciğer hastalığı bulguları ya da semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz

yaygındır. Remisyonların tamamına yakını (% 85-90) 2 yıl içinde olduğu için referans süre 2 yıl olarak alınmıştır (Doğanay and Kumbasar 1999; Fishman 1998).

2.6.1.Akciğer Tutulumu

Sarkidozda en sık tutulum gösteren organlar akciğerlerdir. ACCESS çalışmasında olguların %95'inde akciğer tutulumu saptanmıştır. Sarkoidoz hastalarının %90'ında, hastalığın seyri sırasında akciğer grafisinde anormal bulgular izlenir. Hastaların %50'sinde kalıcı akciğer patolojileri ve %5-15'inde akciğer parankiminde progresif fibrozis gelişir. Plevra tutulumu ise %1-5'inde izlenir ve tek taraflı eksuda vasıflı plevral efüzyon şeklindedir. Akciğer sarkoidozu alveollerin, küçük hava yollarının ve vasküler yapıları içeren interstisyel bir akciğer hastalığıdır (Turhan 2009). Hastaların 1/3'ünde spontan iyileşme saptanırken, %10-30'unda hastalık kronik hal alır. Akciğer sarkoidozunda idiyoPATİK pulmoner fibrozisten farklı olarak fizik muayene bulguları ya hiç yoktur ya da çok azdır. Yaygın radyolojik infiltratları olan olguların bile %20'den azında ral duyulur. Çomak parmak çok nadirdir (Lynch et al. 2007). Çok ileri olgularda kor pulmonale gelişebilir (Keir and Wells 2010).

En sık semptomlar; sinsi başlayıp progresyon gösteren öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı daha çok egzersizle artış gösterir. Endobronşiyal hastalık durumunda wheezing duyulabilir. Göğüs ağrısı muhtemelen genişlemiş lenf nodları, skar veya inflamasyona bağlı sinir irritasyonu sonucu oluşur. Balgam ve hemoptizi bronşektazi ile seyreden fibrotik sarkoidoz hastalarında görülebilir. Bu semptomlar reversible hava yolu hiperreaktivitesinin olmadığı durumlarda genellikle bronkodilatör tedaviden fayda görmez. Segmental atelektazi, bronşiyal veya trakeal stenoz nadiren görülebilir (Fishman et al. 1997).

Radyolojik evreleme

Sarkoidozda akciğer grafisine göre evreleme yapılmaktadır:

Evre 0: Normal

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimde infiltratlar

Evre 3: Sadece parankimal infiltratlar

Evre 4: Fibrozis

Olguların çoğunluğu evre 1 veya 2 ile uyumlu radyolojik bulgu göstermektedir. ACCESS çalışmasına göre %15 olguda sadece evre 3 veya evre 4 radyoloji izlenmektedir (Hunninghake et al. 1999a; Baughman et al. 2001). Bilateral hiler lenfadenopatiye sık olarak sağ paratrakeal lenfadenopati eşlik eder. Bilgisayarlı tomografide sol paratrakeal, paraaortik ve subkarinal lenfadenopatiler de görülebilir, ama bunlar genellikle direkt grafide görülmez. Parankimal infiltratlar yamalı veya difüz olabilir, en sık üst ve orta zonlar tutulur. Retikülonodüler infiltratlar, nodüller, konsolide alanlar veya kitle benzeri lezyonlar görülebilir. Fibrozis geliştiğinde hacim kaybı, hiluslarda çekilme, kaba lineer bantlar izlenir. İlerlemiş fibrokistik sarkoidozda büyük büller, kistik alanlar, bronşektazi, miçetoma bulunabilir (Mihailovic-Vucinic and Jovanovic 2008; Lynch et al. 2007). Bilgisayarlı tomografi de bronkovasküler demetler boyunca ve subplevral alanlarda milimetrik nodüller izlenir. Granülomların birleşmesiyle hava bronkogramı içeren veya içermeyen nodül, kitle benzeri görünüm olabilir, çok sayıda nodülün birleşmesi ile galaksi görünümü veren bu tür lezyonlara 'sarkoid galaksisi' denilmektedir (Nishino et al. 2010). Bilgisayarlı tomografi daha detaylı göstermesine rağmen her olguya çekilmesi gerekmez(Judson 2008b; Mihailovic-Vucinic and Jovanovic 2008).

Sarkoidozlu hastaların %30'unda ilk tanıda restriktif tip solunum paterni görülür, fakat pek çok çalışmada obstruktif tip solunum paterni de olduğu bildirilmiştir. ACCESS çalışmasında hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranı %70'in altında olduğu görülmüştür.

Pulmoner sarkoidozunda mortalite genellikle evre 4 hastalarda izlenmektedir. En önemli mortalite sebepleri akut veya kronik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve aspergillomaya bağlı hemoptizi olarak bildirilmiştir (Nardi et al. 2011). Pulmoner hipertansiyon sebebi sarkoidoza bağlı akciğer parankiminin fibrozisi ve pulmoner vasküler yatağın harabiyeti sebebiyle olabilir. Pulmoner damarların granülomlarla tutulmuş olması, lenfadenopatiler, pulmoner venooklüzif hastalık, hipoksik vazokonstriksiyon ve kardiyak tutulum bu duruma sebebiyet olabilir. Son yapılan pulmoner hipertansiyon sınıflamasında sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyon beşinci grupta yer almaktadır.

2.6.2.Üst solunum yolları tutulumu

% 5-10 hastada izlenir. Nazal sinüsler ve larenks tutulumuna bağlıdır. Nazal konjesyona bağlı semptomlar, sinüzit, epistaksis genellikle kroniktir ve dekonjestanlara, inhaler steroidlere yanıtıdır. Kronik hastalık ve cerrahi girişim nazal septumda yapısal değişikliğe ve 'saddle nose' deformitesine neden olur. Nadiren larinks sarkoidozu kronik cilt lezyonları, lupus pernio ile ilişkilidir. Oral ve farenks sarkoidozu ise nadirdir. Makroglossi, dil ve damakta kitle ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Judson 2008a).

2.6.3.Deri tutulumu

%25-35 oranında deri tutulumu izlenir. Biyopside granülomların görüldüğü özgül lezyonlar ve granümatöz inflamasyonun görülmediği özgül olmayan lezyonlar şeklinde olabilir. Eritema nodosum en sık görülen özgül olmayan cilt lezyonudur. Biyopside granülom yapısı görülmez ve bu nedenle eritema nodosumdan alınan biyopsi ile sarkoidoz tanısı konulamaz. Eritema nodosum genellikle bacak ön yüzlerinde ağrılı, kırmızı kabarıklık lezyonlardır ve sıklıkla komşu eklemlerde de şişlik eşlik eder (Hunninghake et al. 1999a; Judson 2008b). Eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hilar lenfadenopati (parankim infiltrasyonu da eşlik edebilir) tablosu 'Löfgren sendromu' olarak adlandırılır ve eğer başka hastalık şüphesi yoksa doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısı konulabilir. Prognoz bu hastalarda iyidir ve eritema nodosum genellikle 3 hafta içinde düzelir.

Sarkoidozda kolaylıkla tanınan diğer deri lezyonu lupus pernio'dur. Sıklıkla kronik sarkoidozu gösterir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisi eşlik eder. Burun, yanaklar, dudak veya kulakta renk değişikliği ve sert plaklar ile seyrederek, burun mukozası da tutulur ve alttaki kemik ve kıkırdakta erozyon gelişebilir (Hunninghake et al. 1999a; Judson 2008b).

Ayrıca sarkoidozun deri tutulumunda plaklar, makülopapüler döküntüler, deri altı nodüller, eski skarların belirginleşmesi, hipo-hiperpigmente alanlar, alopesi görülebilir.

2.6.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kemik lezyonları arasında değişik boyutlarda kistleri, yuvarlak, zımba deliği şeklindeki lezyonlar vardır. En sık el ve ayak kemiklerinde görülür. Kemik kistleri kronik hastalığı, özellikle lupus pernio'su olan kadın hastalarda ve siyahlarda daha sık görülür ve Jungling kistleri olarak adlandırılır (Kumbasar 2010).

Deformasyon yapan artrit nadir görülür, eklem tutulumu genelde akut eklem şişliği veya ağrısı şeklinde veya kronik artralji şeklinde olabilir. Löfgren sendromuna eşlik eden gezici poliartrit; sıklıkla bu tiptedir, iyi prognozludur; tek ya da tekrarlayan ataklarla giden poliartrit veya monoartriküler artrit ve persistan artrit şeklinde 3 tip eklem tutulumundan bahsedilebilir (Hunninghake et al. 1999a; Rybicki and Iannuzzi 2007; Judson 2008b).

2.6.5. Göz Tutulumu

Göz tutulumu oranı %10-80 arasında değişen bir orandadır ve her sarkoidoz hastasının rutin göz muayenesinin yapılması gerekir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %12.9 olarak saptanmıştır. Gözün her tabakası tutulabilse de en sık üveit görülür. En çok anterior üveit şeklindedir, tek taraflı yada her iki göz de tutulabilir. Kronik üveit körlükle sonuçlanabilir. Bununla birlikte konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sıklıkla da görülen göz tutulumlarıdır.

2.6.6. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Karaciğer tutulumu genellikle sessiz seyreder nadiren kaşıntı, sarılık, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon gelişebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu çok nadirdir en sık mide tutulur. Genellikle klinik belirti vermez.

2.6.7. Sinir Sistemi Tutulumu

Otopsilerde %25 e ulaşan oranda sinir tutulumu saptanmasına rağmen klinik olarak ancak %10 oranında sinir sistemi tutulumu saptanabilmektedir. Nörosarkoidoz en sık kranial sinir tutulumu gösterir ve en sık fasial paralizi, hipotalamik ve hipopitüiter lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Daha az oranda ise yer işgal eden kitle lezyonlar, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülür. Nörosarkoidozlu hastaların % 62-74'ünde nörolojik belirtiler hastalığın başlangıç belirtileridir. Klinik tablo akut, subakut ve kronik olarak üç sınıfa ayırmak mümkündür. Tanı için ise kesin, kuvvetle olası ve olası şeklinde sınıflama yapılabilir. BOS ACE düzeyi ve kranial MRG tanıda yardımcıdır. Kesin tanı pozitif sinir dokusu histolojisi ile, kuvvetle olası santral sinir sistemi inflamasyonu ile birlikte sistemik bir lezyondan pozitif biyopsi ve/veya uyumlu akciğer grafisi, yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografisi, yüksek ACE düzeyi, BAL CD4/CD8 oranının > 3,5 olması, BOS CD4/CD8 oranının > 5 olması şeklinde önerilmiştir. Olası tanı ise ekartasyon tanısıdır diğer inflamatuvar hastalıklarının ekarte edilmesiyle ulaşılan tanıdır (Marangoni, Argentiero, and Tavolato 2006). Heerfort sendromu, üveit, parotiste şişme ve yedinci sinir paralizisinin görüldüğü tabloya verilen isimdir.

2.6.8. Hematolojik Tutulum

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

2.6.9. Endokrin ve Renal Sistem Tutulumu

Bozulmuş kalsiyum metabolizması sarkoidozda görülen en sık karşımıza çıkan endokrin anormalliktir. Sarkoid granülomdaki aktive makrofajlar tarafından 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂) üretimindeki artış, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur. Persistan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve nadiren böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (Huart et al. 2006). Granümatöz interstisyel nefrite bağlı böbrek yetmezliği ise nadir görülür. Granümatöz süreç böbrekleri etkileyerek interstisyel nefrite sebep olabilir ancak böbrek yetmezliği sıklıkla hiperkalsemi ve nefrokalsinozise bağlı olarak gelişir (Hutchinson 1999b).

2.6.10. Kalp Tutulumu

Kalp tutulumu % 5 olarak bildirilmesine rağmen, genç erişkinlerde halen mortalitenin önemli nedenlerinden biridir ve yapılan otopsilerle bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Mitropoulos et al. 2009). Kalp direkt veya indirek olarak etkilenir. İndirek etkilenmesi parankim fibrozisine bağlı hipoksemiye, nadir olarak büyümüş lenf bezlerinin pulmoner damarlara bası yapması sonucu ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale şeklinde olur (Kim et al. 2009; Dubrey and Falk 2010). Kardiyak sarkoidozda tanı akla gelmemişse ani ölüm gözlenebilir. Ani ölüm, paroksizmal aritmi, mitral yetmezliği gibi kapak anomalileri, küçük damar tutulumu nedeniyle anjina benzeri göğüs ağrısı, sol kalp yetmezliği ve ventrikül anevrizması ile olabilir.

Kardiyak tutulum hastalık seyrinin herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir yani diğer organ tutulumlarından önce, eş zamanlı ya da daha sonra ortaya çıkabilir. Sarkoid granülomları kalbin her tabakasını tutabilmekle beraber en sık miyokardı etkiler.

Tanı güçtür. Tanının gecikmesi prognozu olumsuz etkiler. Kesin tanı, endomiyokardiyal biyopsidir fakat hem güç bir yöntem hem de tanı değeri düşük olması sebebiyle sık başvurulmaz. Tanıda elektrokardiyografi, talyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi, galyum sintigrafisi yardımcı tetkiklerdir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-floro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) kardiyak sarkoidoz tanısında son yıllarda üzerinde durulan tetkiklerdir (Pierre-Louis, Prasad, and Frishman 2009; Hiramitsu et al. 2005).

2.7. Tanı

Sarkoidoz için tek başına tanı koydurucu bir bulgu veya test yoktur. Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, histopatolojik olarak nonkazeifiye granümatöz lezyonların gösterilmesi ve diğer granümatöz hastalıkların ekartasyonu ile tanıya ulaşılabilir. Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların yanında granümatöz süreçle seyreden diğer hastalıklar ekarte edilemiyorsa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi için öncelikle extrapulmoner tutulum yerleri değerlendirilmelidir; lenf bezi, subkutan nodül, cilt lezyonları... Eritema nodosum lezyonlarından biyopsi alınması önerilmez çünkü sarkoidoza bağlı olsa bile bu lezyonlarda granülom görülmez, pannikülit saptanır (Nishino et al. 2010).

Eğer toraks dışı tutulum yoksa mediastinal lenf bezlerinden endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal biyopsiler almak tanı oranını artırır (Erdal et al. 2012). Mediastinoskopi veya açık akciğe biyopsisi bazı olgular için gerekebilir. Alınan biyopsi örneklerinden tüberküloz basilinin incelenmesi de önerilir (de Boer et al. 2009).

Biyopsi olmadan spesifik klinik başvurusu olan ve sarkoidoz olarak kabul edilen bulgular şunlardır;

1. Löfgren sendromu (akciğer grafisinde bilateral hiler adenopati, eritema nodosum, cilt lezyonları, sıklıkla ayak bileğinde artrit/artralji)
2. Heerfordt sendromu (üveit, bilateral parotit, sıklıkla ateş, fasiyal sinir paralizisi)
3. Semptom olmadan akciğer filminde bilateral hiler adenopati saptanması
4. Galyum-67 sintigrafisinde panda (parotis ve lakrimal bez tutulumu) ve lambda (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu) bulgusunun olması

Ancak bu durumlarda bile ayırıcı tanıların ekartasyonu yapılması önerilir.

Sarkoidoz ön tanısı olan bir hastada tanısal çalışmalarda;

1. Histopatolojik olarak tanının doğrulanması
2. Tutulan sistem yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
3. Hastalığın stabil veya ilerleyici olduğunun belirlenmesi

4. Hastanın tedaviden fayda görüp görmeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmalıdır (Hutchinson 1999b).

Sarkoidozlu bir hastaya ilk yaklaşımda şu testlerin yapılması önerilir;

1. Anamnez (çevre ve mesleki maruziyet)
2. Fizik muayene
3. Posteroanterior akciğer filmi
4. Akciğer fonksiyon testleri (FEV1 ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLCO))
5. Periferik kan sayımı
6. Biyokimyasal testler; kalsiyum, karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, anjiyotensin konvertin enzim (ACE)
7. İdrar analizleri; 24 saatlik idrar kalsiyumu
8. Elektrokardiyografi
9. Rutin göz muayenesi
10. Tüberkülin cilt testi (TCT)
11. Fiberoptik bronkoskopi ile transbronşiyal biyopsi, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında CD4/CD8 oranı
12. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA). Bu yöntem mediastinal ve hiler lenfadenopatilerin incelenmesinde oldukça yararlı olup mediastinoskopi ihtiyacını yaklaşık %87 oranında azaltmaktadır (Judson 2008b). Ayrıca deneyimli bir sitolog tarafından incelendiğinde klinisyeni doğru bir şekilde yönlendirebilir ve endobronşiyal veya transbronşiyal biyopsi işlemine bir alternatif olabilir (Navani et al. 2012).

2.7.1 Labaratuvar

Laboratuvar bulgularında ise birçok bozukluk görülebilir. Anemi nadir görülür ancak kronik hastalık anemisi şeklinde gelişir fakat hipersplenizm, kemik iliği tutulumu varsa otoimmün kökenli anemi olması da mümkündür. Sedimantasyon yüksekliği, CRP yüksekliği ve %30-80 olguda hipergamaglobulinemi görülür.

Sarkoid granülomu ACE üretir yani serum ACE düzeyi total granülom yükünü yansıtır. Serum ACE düzeyinin tanı ve takipteki yeri tartışmalıdır.

Duyarlılığı düşük olması nedeniyle tanısal değildir. ACE serum dışında BAL, göz yaşı ve beyin omurilik sıvısında da yüksek saptanabilir. Geniş seride yapılan bir çalışmada serum ACE düzeyinin sarkoidoz için sensitivitesi %57, spesifitesi %90, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %60 olarak bulunmuştur. Serum ACE düzeyi, ACE gen polimorfizminden etkilendiğinden, ACE genotipine göre düzeltilmiş referans değerlerle enzim düzeyi daha iyi yorumlanabilir. BAL da yüksek saptanması aktivite lehinedir. Tedaviye cevabın takibinde kullanılabilir, kortikosteroid tedavi başladıktan birkaç hafta sonra düzeyi düşer.

Enflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde serum interlökin 2 reseptörü, neopterin, chitotriosidase, lysozyme, KL-6 ve amyloid A gibi bazı belirteçler kullanılabilir (Bargagli et al. 2013).

Hiperkalsiüri hiperkalsemiden daha fazla oranda görülür. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü her sarkoidozlu hastada mutlaka bakılmalıdır. Hiperkalsiüri varlığı sarkoidoz tanısını desteklemede önemli bir bulgudur. Nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Artmış 1-alfa hidoksilaz aktivitesine bağlı olarak alveolara makrofajlardan 1,25- dihidroksi vitamin D3 üretiminin artması sonucu oluşur.

Kemik iliği tutulmadıkça, hipersplenizm veya otoimmün başka hastalık olmadıkça lökosit ve trombosit sayısı normaldir. Lenfopeni, eozinofili olabilir. Düşük titrede romatoid faktör pozitifliği saptanabilir ve yine düşük titrede granüler boyanan antinükleer antikor pozitifliği görülebilir (Bargagli et al. 2011).

2.7.2 Solunum fonksiyon testleri

Tanı konulduğu anda tüm hastalara yapılması ve bazal değerlerin bilinmesi gerekir. Solunum fonksiyon testleri çoğu hastada anormaldir fakat spesifik değildir. Akciğer radyolojisi normal olan hastalarda vital kapasite, difüzyon kapasitesi, parsiyel oksijen basıncı gibi parametreler olguların %30-40'ında eğer parankim tutulumu var ise %60-70'inde anormal saptanabilir (Sobic-Saranovic et al. 2012). Uzun dönemli izlem çalışmaları parankim lezyonlarının ağırlığı ile solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın korele olduğunu göstermiştir. Daha fazla restriktif bozukluk görülürken pek çok çalışmada obstruktif tip solunum bozukluğu da bildirilmiştir. ACCESS çalışmasında hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranı %70'in altındadır (Baughman et al. 2001).

Küçük hava yolu hastalığı sarkoidozda sık görülür, FEV1/FVC oranı diğer interstisyel hastalıklara göre daha fazla düşüş görülür bunun nedeni granüloamatöz lezyonların bronşiyal ağaçta daralmaya sebebiyet vermesi olabilir.

Birçok araştırmada radyolojik evrenin progresyonu ile difüzyon kapasitesindeki azalmanın korele olduğunu ortaya koymuştur. Alveolokapiller yatakta daralma, alveolokapiller membranın kalınlaşması ve pulmoner kan akım hacminin azalması difüzyon kapasitesindeki azalmanın nedenleridir. Bozulmuş difüzyon kapasitesi hem kan akımı hem de membran kalınlaşması nedeniyle oluşur, yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalıklarında daha çok membran komponentinin önem kazandığı görülmektedir. Membran komponenti içinde ortalama alveolar yüzeyin azalmasının membran kalınlığının artışından daha fazla rol oynar. Birçok hastada DLCO düşerken, DLCO/VA oranının normal ya da normale yakın olması bu nedenledir (Newman, Rose, and Maier 1997). Semptomu olmayan ve akciğer filmi normal olan hastalarda diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğunda bile DLCO'da %25-50 oranında düşüklük saptanabilir (Hunninghake et al. 1999a; Fraser et al. 1999). Fakat radyolojik bulgularla en iyi korelasyon gösteren fonksiyon parametresinin egzersiz testinde gaz değişiminin bozulması olduğu görülmüştür (Medinger, Khouri, and Rohatgi 2001). Klinik egzersiz testleri olarak adlandırabileceğimiz bu grupta;

1. Altı dakika yürüme testi (6-Minute Walk Test (6MWT))
2. Merdiven çıkma testi (Step Test/Stairclimbing Test)
3. Mekik testi (Shuttle Walk Test)
4. Egzersiz ile indüklenen bronkospazm testi (Exercise-İnduced Bronchocontrction Test (EIB))
5. Kardiyak stres test (Cardiac Stres Test) ve
6. Kardiyopulmoner egzersiz test (Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)) olmak üzere en az altı farklı modalite bulunmaktadır (Wasserman et al. 1987).

2.7.3 Klinik Egzersiz Testleri

Altı Dakika Yürüme Testi

Göğüs hastalarında kolayca uygulanabildiğinden en yaygın kullanılan testtir. 30 metrelik koridorda 6 dakikada yürünen maksimum mesafeyi ölçen kolay ve pratik bir testtir. Fonksiyonel kapasite için global bir değerlendirme yapmamızı sağlar.

Endikasyonları; akciğer transplant hastalarının preoperatif ve postoperatif değerlendirilmeleri, volüm azaltıcı cerrahi öncesi değerlendirme, medikal tedavi veya rehabilitasyon uygulamasına yanıtın değerlendirilmesi, kardiyak/vasküler hastalarda morbidite-mortalite tayinidir. ATS'nin yayınlamış olduğu 6 MWT standardizyonu vardır. Spesifik patolojiye ilişkin bilgi vermemesi ve böylelikle tanısal yeteneğinin sınırlı olması dezavantajlarıdır (Wasserman et al. 1987; Weisman and Zeballos 2002).

Yürüme bandında yapılan 6 dakika yürüme testinde ise **treadmill**'de bu süre zarfında, ayarlanan hıza ayak uydurarak yürür. Bu testin avantajı sürekli kardiyovasküler moniterizasyonun olması, pulse oksimetre ile takip ve müdahale imkanını sağlayan laboratuvar ortamının olması iken dezavantajı yaşlı hastalarda koordinasyon zorluğudur. Ayrıca test esnasında solunum sıkıntısı ortaya çıksa da hastalar yürüme hızlarını azaltarak testi tamamlayabilirler, bu da bu testin bir avantajıdır (Enright and Sherrill 1998). %0 eğim ile sabit hızda test yapılır. 6 dakika yürüme testi tablo 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. 6 dakika yürüme testi kullanım alanları

Tedaviye Yanıtı Değerlendirme <ol style="list-style-type: none">1. Medikal: Kalp ve akciğer hastalıkları2. Cerrahi: Transplantasyon, rezeksiyon, hacim küçültme3. Fizyoterapi
Morbidite ve Mortalite Tayini <ol style="list-style-type: none">1. Konjestif kalp yetmezliği2. Primer pulmoner hipertansiyon3. Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Fonksiyonel Kapasiteyi Değerlendirme <ol style="list-style-type: none">1. Kalp hastalığı2. Akciğer hastalığı3. Periferik damar hastalığı4. Kistik fibrozis5. Normal olgular

Merdiven Çıkma Testi

Egzersiz testleri içinde en basit ve ekonomik olan testtir. Toraks veya üst abdominal cerrahiye gidecek olan hastalarda operasyon sonrası gelişebilecek komplikasyon riskini değerlendirmede kullanılır. Çalışmalarda iki kat merdiven çıkamayan olguların operasyon sonrasında komplikasyon riskinin yüksek olduğu görülmüştür (Wasserman et al. 1987; Weisman and Zeballos 2002).

Mekik Testi

Basamaklı, maksimal, semptom sınırlı testtir. Kasetçalardan gelen sinyaller ile ayarlanan yürüyüşle maksimum yürünen mesafe ölçülür.

Egzersiz ile İndüklenen Bronkospazm Testi

Egzersiz öncesi ve sonrası (5, 15 ve 30. dakikalarda) FVC ve FEV1 değerleri ölçülür. FEV1 veya FVC de egzersiz sonrası %15 azalma oluyorsa test pozitif kabul edilir. Hava yolu hiperreaktivitesini belirlemek için kullanılan bu test ile dakika ventilasyonu, hiperaktif havayoluna sahip olgularda bronkokonstruksiyonu sağlayacak düzeye ulaşır.

Kardiyak Stres Test

Asıl olarak koroner arter hastalığı için kullanılan bu testte, EKG ve kan basıncı moniterize edilir. Bu test esnasında kullanılan en popüler protokol 'Bruce protokolü'dür ve her biri 3 dakika süren 5 basamaktan oluşur.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

Egzersiz intoleransı, kronik akciğer ve kalp hastalığı olanlarda istirahat sırasında değerlendirilen FEV1, DLCO, eejksiyon fraksiyonu gibi değerlerden doğru bir şekilde hesaplanamamaktadır (Palange et al. 2007). Egzersiz intoleransının mekanizma ve sebeplerini belirlemede günümüzde KPET altın standarttır (Ferrazza et al. 2009). KPET cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirmede ve rehabilitasyon programlarının hazırlanmasında kullanılır. Amaç, egzersize katılan organlara bir miktar stres uygulayamaktır ve özellikle alt ekstremitte kaslarının kullanıldığı egzersizler tercih edilmektedir (Albouaini et al. 2007).

KPET'de Klinik Endikasyonlar

Egzersiz intoleransı ve açıklanamayan dispne

1. Fonksiyonel bozukluk (VO₂ peak)
2. Egzersiz sınırlanması
3. Eşlik eden hastalık durumunda pulmoner ve kardiyak nedenlerin katkıları

Kardiyak ve pulmoner istirahat testlerinin uygunsuz semptomları

1. Temel istirahat kardiyopulmoner test tanısız kaldığında kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi
2. Kalp yetmezliği
3. Kalp transplantasyonu için hasta seçimi
4. Kardiyak rehabilitasyona cevabın moniterizasyonu ve egzersiz seçiminin değerlendirilmesi

Solunum sistemi hastalıklarının değerlendirilmesi

1. Fonksiyonel bozukluğun değerlendirilmesi
2. KOAH, İAH, PVH, Kistik fibrozis
3. Gaz değişim anormalliğinin belirlenmesi
4. Oksijen tedavi önerisi için hipokseminin değerlendirilmesi
5. Medikal tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

Spesifik klinik uygulamalar

1. Akciğer rezeksiyon cerrahisi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi öncesi değerlendirmede
2. Akciğer veya akciğer-kalp transplantasyonu öncesi değerlendirmede
3. Pulmoner rehabilitasyon tipinin belirlenmesinde
4. Maluliyet değerlendirmesinde
5. Sağlık-kondüsyon durumunun tayininde

KPET'de Kontrendikasyonlar

Mutlak

1. Akut MI (ilk 3-5 gün)
2. UAP (Unstabil anjina pectoris)
3. Hemodinamiyi bozan aritmiler
4. Aktif endokardit
5. Akut miyokardit veya epikardit
6. İleri derece aort stenozu
7. Dekompanse kalp yetmezliği
8. Pulmoner tromboemboli, pulmoner enfarkt
9. Egzersizi etkileyen veya egzersizle agreeve olabilecek infeksiyon, renal yetmezlik, tirotoksikoz gibi klinik durumlar

Rölatif

1. Sol ana koroner arter darlığı
2. Orta dereceli kalp kapak hastalığı
3. Elektrolit bozuklukları
4. Ağır arteryel hipertansiyon (TAsistolik>200, TAdiyastolik>120mmHg)
5. Belirgin pulmoner hipertansiyon
6. Taşiaritmi veya bradiaritmi
7. Hipertrofik kardiyomyopati
8. Mental bozukluk
9. İleri derece AV blok
10. Derin ven trombozu

İki farklı protokol vardır. Birincisi şiddeti giderek artan sabit pedal hızı (60 rpm) ile olan protokol diğeri ise, sabit yük uygulanarak yapılan protokoldür. Şiddeti artan uygulamada pedal hızı 40 rpm'nin altına düştüğünde test sonlandırılır. Başlangıç yükü ve artışlar egzersiz 10-12 dakika devam ettirilebilecek şekilde hastanın özelliklerine göre belirlenir. Diğesinde ise sabit yük uygulanır, hastadan dayanabildiği kadar egzersiz yapması istenir ve süre kaydedilir. Protokol seçimi hastanın fonksiyonel kapasitesine ve testin amacına göre yapılır. Koşu bandı ve bisiklet ergometresi kullanılır. Koşu bandı daha basittir ve daha fazla kas grubu çalıştırılmış olur. Bruce veya Balke prokolleri tercih edilebilir. Koşu bandında ölçülen maksimum oksijen kullanımı (VO₂max) bisiklet ergometresinde ölçülen değerden %5-10 daha yüksek çıkar (Albouaini et al. 2007). Bisiklet ergometresinin avantajı ise daha ucuz olması, daha az yer kaplaması, kan basıncı ve EKG ölçümlerinin daha rahat yapılabilmesi, hastaların kendini daha güvende hissetmesi ve düşme riskinin daha az olmasıdır.

KPET'e başlamadan önce test hastaya anlatılmalı, test sırasında oluşabilecek semptomlar konusunda iletişim kurabilmek için işaret dili oluşturulmalı, teste uyumunu artırabilmek amacıyla kısa bir ön test yapılmalıdır. Hastanın eşlik eden hastalıkları ve ilaç anamnezi dikkatli bir şekilde alınmalıdır böylece test değerlendirmesi sırasında daha doğru sonuçlar elde edilmiş olur. KPET öncesinde

yapılması gerekenler şunlardır; tam kan sayımı (hemoglobin düzeyi), elektrokardiyogram, ekokardiyografi, dinamik ve statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçümü.

KPET sırasında VO₂ ve VCO₂ değerleri, kalp hızı ve sistemik arteriyel basınç ölçümü yapılır ve test sırasında EKG'nin ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü yapılması önerilir. Akciğer hastalığı olan olgularda pulmoner gaz değişiminin değerlendirilebilmesi için arteriyel kan gazı örnekleme de yapılması gerekebilir (Akkoca et al. 2003).

Solunumsal hastalıkları olan hastalarda bisiklet ergometresi çeşitli sebeplerden dolayı daha çok tercih edilir. KPET için bisiklet ergometresi ile 3 dakikalık bazal kayıt, 3 dakikalık yüksüz ve dakikada 60 pedal (60 rpm) çevirilerek yapılan ısınma dönemi ardından her dakikada artan iş yükünün pedallara uygulandığı protokol tercih edilebilir. Bu protokol ile zamana ve iş yüküne karşı diğer değişkenler daha iyi gözlenir.

KPET'te Bazı Temel Parametreler

KPET, iş metabolik, kardiyovasküler, respiratuar, pulmoner gaz değişimi ve asit-baz dengesi ile ilgili noninvaziv ölçüm parametresi ile metabolik, pulmoner gaz değişimi ve asit-baz dengesi ile ilgili invaziv parametreleri içerir. Tablo 2.4'de KPET esnasında ölçülen temel parametreler özetlenmiştir.

Tablo 2.4 : KPET esnasında ölçülen temel parametreler

DEĞİŞKENLER	NON-İNVAZİF	İNVAZİF
İŞ (W)	İŞ YÜKÜ (WR)	
METABOLİK	VO ₂ , VCO ₂ , R, AT, LT	LAKTAT
KARDİYOVASKÜLER	HR, HRR, EKG, BP, O ₂ PULSE	
RESPIRATUAR	VE, VT,FB, VR, PEO ₂ ,	
PULMONER GAZ DEĞİŞİMİ	PETCO ₂	SAO ₂ ,PAO ₂ ,P(A-A)O ₂ ,
ASİT-BAZ	SPO ₂ , VE/VCO ₂ , VE/VO ₂	VD/VT PH, PACO ₂ , HCO ₃

VO₂: oksijen uptake, VCO₂:karbondioksit output, R:(RER) respiratory exchange ratio, AT:anaerobic threshold, LT:lactate threshold, HR:heart rate, HRR:heart rate reserve, O₂pulse:oksijen pulse, BP:blood pressure, VE:dakika ventilasyonu, VT:tidal volüm, fb:solunum frekansı, VR:ventilasyon rezervi, PEO₂:end-tidal pressure of O₂, PETCO₂:end-tidal pressure of CO₂, SpO₂:pulse oksimetre, VE/VCO₂:karbondioksit için ventilatuar ekivalanı, VE/VO₂:oksijen için ventilatuar ekivalanı, SaO₂:arteryel oksijen saturasyonu, PaO₂:arteryel oksijen basıncı, P(A-a)O₂:alveoler-arteryel oksijen gradiyenti, VD/VT:fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranı, pH:hidrojen konsantrasyonu, PaCO₂:arteryel karbondioksit basıncı, HCO₃:bikarbonat

Oksijen Uptake (VO₂)(VO₂max, VO₂peak)

Dakikada tüketilen oksijen tüketimidir ve ölçülen ortalama oksijen tüketimi ile solunum sayısının çarpımı ile edilir. Aerobik gücü ve egzersiz kapasitesini değerlendirmede en iyi parametredir. Hastanın yaptığı iş artarken VO₂ sabit kalıyorsa VO₂max'a ulaşılmış demektir. Aerobik kapasitenin değerlendirilmesinde VO₂max önemli bir kriterdir. Pratikte VO₂max ve VO₂peak birbirlerinin yerine kullanılır. Nabız ve dakika ventilasyonun beklenen değerlere yakın olması, kan laktat düzeyinin 8 mEq/L'yi geçmesi, R'nin 1.15'in üzerine çıkması maksimal egzersiz yapıldığının göstergeleri olarak kullanılmaktadır. VO₂ beklenen değer %84'üne ulaşırsa maksimum egzersiz kapasitesinin alt sınırına ulaşılmış kabul edilir (Palange et al. 2007).

VO₂/WR, VO₂/HR, HR/VO₂, VE/VO₂ eğrileri hemen hemen tüm cihazlarda yorumlayıcıya sunulur. VO₂/WR, yapılan işin oksijen gereksinimini gösterir. Eğri normalde lineerdir ve yaş, boy, cinsiyet ile değişim göstermez. Normal değeri 10ml/kg/watt'tır. Eğer eğri yukarıya kayırsa bu egzersizin metabolik gereksiniminin arttığını gösterir. Oksijen uptake'nin azaldığı durumlarda azalır, enerjinin daha çok anaerobik mekanizmalardan sağlandığını düşündürür.

Oksijen pulse (O₂pulse) (VO₂/HR)

Kalbin her vurusu ile pulmoner kan akımına eklenen veya periferik dokulara verilen oksijen miktarıdır. Maksimum egzersize rağmen beklenenin %80'inden düşük gelmesi anormal kabul edilir. Bu parametre pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklarda atım volümünde azalmayı gösterir. Anemi, dishemoglobinemi, karboksihemoglobinemide de oksijen içeriğinde azalmaya bağlı olarak VO₂/HR düşer. Düşük VO₂peak oksijen dağılımında kalp, akciğer, sistemik dolaşımda bozulma veya periferde patoloji durumunda oksijen kullanımında azalma veya kas disfonksiyonu durumunda düşüktür. VO₂max'ın düşüklüğü azalmış egzersiz kapasitesini değerlendirmede başlangıç noktasıdır ve normal değerlerde olması; normal aerobik gücü ve önemli bir fonksiyonel bozukluğun olmadığını gösterir.

Karbondiyoksit output (VCO₂)

Dakikada üretilen CO₂ miktarıdır. Solunum sayısı ile exhale edilen CO₂'in çarpılmasıyla elde edilir. Egzersize ventilasyon cevabı ve laktat eşliğinin noninvaziv değerlendirilmesinde kullanılır. AT'nin (Anaerobik threshold) altında VO₂ ve VCO₂ lineer seyredir. İş yükü (WR) arttığında ise VO₂ ve VCO₂ daha diktir. Çünkü AT aşıldığında kas ve dokuda asidozu kompanse etmek için HCO₃'den CO₂ oluşumu artar, dokuda birikmiş CO₂ atılır.

Respiratory Exchange ratio (R veya RER)

VCO₂/VO₂'dir. Maksim egzersizi yansıtan R değeri 1.15'den büyük olmalıdır.

Anaerobik threshold (AT)

Egzersizde anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklediği VO₂ değerine anaerobik threshold denir. Laktik asit üretilmeye başlar. Kardiyovasküler sisteminin egzersize vermiş olduğu yanıtı gösteren noninvaziv parametredir. Hipoksemi, anemi, histotoksik durumlarda azalırken, hiperoksi ve

polisitemide hafif artış gösterir. AT'nin noninvazif değerlendirmesinde en çok kullanılan V-slope yöntemidir. Laktat değeri (mEq/l, mMol/l) y eksenine, zaman, VO₂ veya WR ise x eksenine çizildiğinde eğrinin kırılım noktası AT'yi gösterir. VCO₂'de aşırı yükselişin VE'yi stimüle ettiği, VE/VO₂ ve PETO₂'nin artmaya başladığı fakat VCO₂ ve PETCO₂'nin değişmediği nokta AT'dir. VCO₂'nin VO₂ ile orantısız arttığı bu noktada R 1 civarındadır. Bu yöntem AT'yi belirlemede klasik yöntem olarak bilinir. Diğer ve daha popüler olan yöntem ise modifiye V-slope yöntemidir. Burada VCO₂'nin VO₂ ile ilişkisi temel alınır. AT'den önce VO₂ ve VCO₂ orantılı olarak artarken AT'den sonra VCO₂, VO₂'den orantısız bir şekilde aşırı artış gösterir ve eğri bu noktada kırılır. Buradaki VO₂ değeri bize AT'yi verir.

AT, fiziksel egzersizin etkisini monitörize etmede faydalıyken ayırıcı tanıda kısıtlı bilgi sunar. Normal beklenen değeri VO₂max'ın %35-70'i gibi geniş bir aralıkta yer alır. Düşük olması kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları, kondüsyonsuzluk, akciğer va kalp tarnsplantasyonu sonrası, kas hastalıkları gibi durumlarda gözlenir.

Dakika ventilasyonu (VE)

Solunum sayısı ile tidal volümün çarpılmasıyla elde edilir. Belli bir iş yükünde aşırı ventilasyon hem solunum hem de kardiyak hastalıklarda gözlenebilirken major olarak respiratuar hastalığı işaret eder.

Tidal volüm (VT)

Bir soluk hacmidir. Egzersizle olan değişimi nefes darlığının sebebinin gösterebilir. Restriktif hastalıklarda egzersizde solunum sayısı artarken, tidal volümde önemli bir artış olmaz.

Heart rate (HR)

Kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde egzersiz sırasında bakılabilecek en iyi indeks kardiyak output ölçümü olmasına rağmen rutin olarak yapılmaz. Bu nedenle egzersiz sırasında kalp hızı tesbiti yapılarak tahmini kardiyak output hesaplaması yapılır. Yaşa göre beklenen değerler hasta tarafından sağlanması maksimum eforu gösterir ve VO₂ max'ı yansıtır. Normalde HR/VO₂ lineer bir ilişki gösterir, birçok patolojide nabız maksimum değere ulaştığında VO₂ cevap olarak daha yavaş olabilir. Beklenen maksimum kalp hızı şu formülle hesaplanır: 210-(yaş×0,65).

KOAH'lı hastalarda HR/VO₂ eğrisinde eğim sabitken eğri yukarı yer değiştirebilir ve genelde bu hastalar maksimum kalp hızına ulaşamazlar. Pulmoner dolaşım bozukluklarında, kardiyovasküler hastalıklarda, anemi, hipoksemi, hemoglobinopati gibi oksijen içeriğinde azalmaya sebep olan durumlarda bu cevap değişkendir, eğrinin eğimi değişip daha dik olabilir ya da eğim sabitken eğri yukarı yer değiştirebilir.

Heart rate reserve (HRR)

Yaşa göre beklenen kalp hızı ile egzersiz sırasında ulaşılan maksimum kalp hızı arasındaki farka verilen isimdir. Sağlıklı kişilerde aradaki fark 15 atım/dakika'dan azdır. Kalp hastalarında bu fark artmış, azalmış ya da normal olabilirken solunum hastalığı olanlarda genelde artmış olarak gözlenir. Bir hastada hem nabız rezervi hemde solunum rezervi artmış ise bu o hastanın yeterli düzeyde egzersiz yapamadığını gösterir.

Ventilatory reserve (VR)

KPET'in yorumlanmasında VR önemli bir parametre olup, düşük olması egzersizi sınırlayan faktörün akciğerler patolojisine bağlı olduğunu gösterir. Kardiyovasküler ve pulmoner vasküler hastalıklarda VR normaldir. Obezlerde normal veya azalmıştır.

Normal sağlıklı kişilerde VR %60-70 arasındadır. 11 l/dk normalin alt sınırındadır.

Gaz değişim parametreleri (VE/VO₂ ve VE/VCO₂) (Karbondioksit ve oksijen için ventilatuar ekivalanı)

Ventilasyon perfüzyon dengesizliğini göstermek için kullanılan parametrelerdir. VE/VO₂'nin en düşük olduğu nokta laktik asidozun başladığı noktayı, VE/VCO₂'nin en düşük olduğu nokta ise solunumun meydana gelen bu metabolik asidozu kompanse etmeye başladığı noktayı gösterir ve bu noktalardan sonra her iki parametre de artış gösterir.

Deniz seviyesinde VE/VCO₂'nin 34'ün üzerine çıkması ve bununla beraber PaCO₂'in normal veya artmış olması akciğerlerde gaz değişiminde patolojiyi gösterir.

End-tidal pressure of CO2 (PETCO2)

Ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini yansıtan bir parametre olup normalde istirahatte hafif pozitif iken egzersizle negatifleşir. Maksimum egzersiz yapıldığında 0'dan yüksek olması ölü boşluk solunumunun arttığını gösterir.

Alveolar-arteriel oksijen gradiyenti ve arteriel oksijen basıncı (P(A-a)O2, PaO2)

Normalde peak egzersizde PaO2'nin 80 mmHg'nın üzerinde P(A-a)O2'nin de 35 mmHg'nın altında olması beklenir fakat bu değerler yaş, FiO2, egzersiz şiddetinden etkilenir. Eğer arteriel kan gazında oksijen saturasyonu %88'in altına düşüyor veya %4'den fazla düşme gözleniyor ve PaO2 de 55 mmHg altına iniyorsa patolojiye işaret ediyordur.

Solunum frekansı (fb)

Solunum mekaniği, solunum kontrolü ve/veya hipoksemi ve psikolojik hastalıklardaki anormalliği yansıtır ve standart değeri < 60 solunum/dakika olarak belirlenmiştir.

KPET'de Sonlandırma Kriterleri

- Hasta monitörize edilemiyorsa
- 2 mm ST çökme/yükselmesi
- T inversiyonu ya da Q varlığı
- Supraventriküler/ventriküler taşikardi
- Multifokal prematüre ventriküler atım
- 2-3. derece blok gelişimi
- Sağ/sol dal bloku gelişmesi
- Progresif göğüs ağrısı
- Terleme ve ateş
- Sistolik kan basıncının 250 mmHg, diyastolik kan basıncının 120 mmHg'nın üzerine çıkması
- Her iş yükü artımında 10 mmHg sistolik kan basıncı artışı
- Ani solukluk, mental konfüzyon, baş ağrısı, siyanoz
- Bulantı kusma
- Kramp

KPET'nin Değerlendirilmesi

Peak VO₂, hastanın egzersiz kapasiteni belirlemede kullanılan ölçümdür. Eğer bu değerde düşüklük varsa bu hastanın egzersiz kapasitesi düşük demektir. Değerlendirmede peak VO₂ normal fakat semptomatik hastada egzersiz kısıtlanmasının nedeni obeziteye bağlı olabileceği ön planda düşünülürken, erken dönem akciğer ve kalp hastalığının olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Eğer egzersiz testinde kısıtlanma varsa submaksimal egzersiz değerlerine bakılıp AT değerlendirilmeye çalışılır.

Hastalıklara göre incelenecek olursa;

1.KOAH

Egzersiz testleri istirahatte olmayan birçok semptomun ortaya çıkmasına sebep olur ve böylece hastaların fizyolojik ve subjektif semptomlarının değerlendirilmesini, sağlamış olur. KOAH'lı hastalarda KPET tedavide göz önüne alınması gereken durumları ortaya koymak açısından da faydalıdır. Örneğin hastanın egzersiz esnasında derin hipoksemiye girmesi O₂ tedavisi gereğini, kardiyak bulguların saptanması kardiyak problemin tedavisini, egzersizde etkin olmayan solunum paterninin izlenmesi rehabilitasyon programının gereğini ortaya koyar.

KOAH'da KPET kullanım nedenlerini maddeler halinde sıralıyacak olursak;

1. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi
2. Egzersizi sınırlandıran semptomların nedenlerinin belirlenmesi
3. Akciğer dışı egzersiz kısıtlanmasına neden olan faktörlerin belirlenmesi
4. Egzersiz programının planlanması
5. Egzersizde oksijen tedavi endikasyonunu belirlenmesi
6. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi

Tablo 2.5: KOAH'lı hastalarda peak egzersizde KPET paterni

VO ₂ max ve WRmax azalır
VE _{max} azalır
AT normal veya düşük olabilir veya belirlenemeyebilir
Nabız rezervi yüksektir
Solunum rezervi azalmıştır
O ₂ pulse VO ₂ max'la orantılı olarak azalmıştır
Sola kaymış fakat normale paralel HR- O ₂ cevabı
VE/ VCO ₂ de artma
VD/VT ve P(a-ET) CO ₂ de artma
PaO ₂ cevabı değişkendir
P(A-a)O ₂ cevabı genellikle artar
PaCO ₂ cevabı değişkendir
VT/VC anormallikler gösterebilir

2.İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

İAH bazı ortak klinik, fizyolojik ve radyolojik özellikleri olan bir grup hastalığı içerir. Bu hastalarda akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi azalmıştır, elastik geri çekim gücü artmıştır. Hastalar egzersiz dispnesinden sıklıkla yakınrlar. İnterisyel akciğer hastalığı olan olgularda klinik değerlendirme sırasında KPET ile gaz değişiminin saptanması, erken tedavi, fonksiyon bozukluğunun derecelendirilmesi ve tedavinin monitorizasyonu açısından önem taşımaktadır (Marciniuk and Gallagher 1994).

İAH'da KPET kullanım nedenleri;

1. İAH'lı birçok hasta istirahatte asemptomatikken egzersizde semptomatik hale geçebilir ve KPET egzersiz intoleransının fizyolojik nedenlerinin saptanmasını sağlar.
2. Fonksiyonel bozulmanın dercesinin objektif olarak belirlenmesini, özellikle semptomlarla hastalığın diğer göstergeleri korelasyon göstermediğinde KPET değer kazanır.

3. Tedaviye cevabın değerlendirmesinde kullanılabilir.
4. Egzersiz kısıtlanmasının akciğer dışı nedenlerinin belirlenmesini sağlayabilir.
5. Maluliyet değerlendirmesi amacıyla kullanılabilir.
6. Egzersizde önerilecek oksijen konsantrasyonunun belirlenmesinde önemlidir.

Tablo 2.6: İAH'da KPET paterni

VO ₂ max azalır
Submaksimal düzeylerde VE artar
Peak VE azalır
Peak VE/MVV artar
Nabız rezervi normal veya artar
Solunum rezervi azalır
Solunum sayısı 60'ın üzerine çıkabilir
PaO ₂ düşer
P(A-a)O ₂ ve oksijen saturasyonu azalır
VE/VCO ₂ artar
VD/VT ve PETCO ₂ artar
VT/VC normaldir

3.PULMONER VASKÜLER HASTALIKLAR (PVH)

PVH'li hastalarda egzersiz intoleransı sık karşılaşılan bir durumdur ve egzersiz dispnesi en sık görülen semptomdur.

Tablo 2.7: PVH'de KPET Paterni

VO ₂ max azalır
AT genellikle beklenen VO ₂ max'ın %40'ından azdır
Nabız rezervi azalmıştır
Solunum rezervi normal olabilir
VE cevabı anormal artmış olabilir
VE/VCO ₂ , VD/VT, PETCO ₂ anormallikleri vardır
PaO ₂ azalır, P(A-a)O ₂ artar, oksijen saturasyonu azalır

4.MALULİYET DEĞERLENDİRMESİNDE KPET

KPET maluliyet gereğini istirahatte yapılan kardiyopulmoner testlerden daha iyi değerlendirir ve bu alanda anahtar rol oynar (Sergysels, Killian, and Roca 1997). Maluliyet değerlendirmesinde genelde VO₂ değerine bakılır. ATS ve WHO'nun belirlediği kriterlere göre değerlendirme tamamlanır.

5.REHABİLİTASYON PROGRAMI OLUŞTURULMASINDA KPET

Rehabilitasyon programlarına aday hastaların belirlenmesi ve hangi egzersiz programlarının kullanılacağıın tesbitinde KPET oldukça yararlıdır. Programa cevabın monitörizasyonunda ise 6 dakika yürürme testi gibi basit testler tercih edilmelidir.

6.PREOPERATİF DEĞERLENDİRMEDE KPET

Günümüzde KPET'in akciğer rezeksiyonu yapılacak olan olgularda rezeksiyon öncesi değerlendirmede kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Pik VO₂'si 10 mL/dakika/kg'ın altında olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Older ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AT VO₂ 11 mL/dakika/kg'ın altında olan olgularda postoperatif mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Older et al. 1993). Benzer olarak Akkoca ve arkadaşları 26 akciğer rezeksiyonu yapılacak olguda ameliyat öncesi solunum fonksiyon testleri ve difüzyon kapasitesi ölçümlerini KPET ile saptanan pik VO₂ değerleri ile karşılaştırmışlardır ve bu çalışmanın sonucunda ameliyat sonrasında komplikasyon görülme sıklığı ile solunum fonksiyon testleri ve difüzyon kapasitesi arasında ilişki bulunmazken, düşük pik VO₂ değeri (10 mL/dakika/kg'ın altında) ile komplikasyon sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunduğu saptanmıştır (Akkoca et al. 2003).

2.8. Tedavi

Sarkoidozda en sık tutulum gösteren organ akciğerlerdir ve en sık tedavi endikasyonu akciğer tutulumuna bağlı olarak izlenir. Fakat hangi pulmoner sarkoidozlu olguda tedavi verileceği halen tartışmalıdır. Glukokortikoidler sarkoidozda en sık kullanılan ilaç grubudur.

Pulmoner sarkoidozda tedavi endikasyonları şunlardır (Ohira et al. 2008);

1. Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi akciğer semptomlarının varlığı

2. 3-6 aylık kontrollerde kötüleşen akciğer fonksiyonları; TLC'de %10 veya daha fazla azalmanın olması, FVC'de en az %15 ve DLCO'da en az %20 azalmanın olması veya pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma olması
3. İlerleyici radyolojik bulgular; interstisyel opasitelerde kötüleşme, kavitelerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyici fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında artış gözlenmesi

Asemptomatik evre 1 radyolojili, asemptomatik veya normal veya hafif bozulmuş akciğer fonksiyonlarına sahip evre 2 radyolojili, asemptomatik veya normal veya hafif bozulmuş akciğer fonksiyonlarına sahip evre 3 radyolojili pulmoner sarkoidozlu hastalarda steroid tedavisi endikasyonu yoktur (Ohira et al. 2008).

Glukortikoidler Amerika'da prednizon, Avrupa'da ise genellikle prednizolon olarak kullanılmaktadır. İlerleyici semptomatik veya asemptomatik fakat akciğer grafisinde infiltrasyonu olan ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda 20-40 mg/gün dozunda oral steroid başlanması önerilir. Tedavi başlangıcından 1-3 ay sonrasında kontrol yapılır ve doz azaldıktan sonra 5-10 mg/gün dozunda en az 12 ay boyunca tedavi verilir (Talmadge, Kevin, and Helen). BTS klavuzuna göre ise ciddi semptomları olan veya radyolojik/akciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme görülen hastalara 0,5 mg/kg/gün oral steroid tedavi başlanmasından sonra 4 ay sonra kontrol edilerek doz azaltılır ve semptomlarla birlikte hastalık progresyonunu durduran dozda en az 6-24 ay tedaviye devam edilir.

Glukokortikoid tedaviye yanıt kriterleri şöyledir;

1. Yorgunluk, göğüs ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi şikayetlerinde azalma
2. Radyolojik olarak regresyon veya iyileşme
3. FVC veya TLC'de %10-15 iyileşme, DLCO'da %20 veya daha fazla artış veya gaz değişiminde iyileşme

Bazı hastalar steroid tedavisini tolere edemez ya da yanıt alınamayabilir. Bu durumda farklı alternatif tedaviler denenebilir. İki grup altında inceleyecek olursak;

1. En sık kullanılan ilaçlar;
 - İmmünsupresif ilaçlar: Metotreksat, azotiopürin, leflunomid

- Antimalaryal ilaçlar: Klorokin ve hidroksiklorokin
2. Yeni ilaçlar;
- Tümör nekroz faktör antagonistleri: İnfliksımab, adalimumab, etanersept, golimumab
 - Endotelin reseptör antagonistleri: Bosentan
 - Mikofenolat mofetil

Sarkoidoz tedavisinde glukokortikoidlere alternatif olabilecek ilaçların kullanım endikasyonları şunlardır:

- a. En az 3 ay süreyle 15 mg/gün ve üzerinde prednizon kullanımına rağmen hastalığın progresyonu
- b. Diyabetes mellitus'un güç kontrol edilmesi, aşırı kilo alımı, miyopati ve osteoporoz gelişimi gibi steroidlerin tolere edilemeyen yan etkilerinin ortaya çıkması
- c. Prednizon kullanımının 10-15 mg'ın altına düşülememesi ve steroide bağlı yan etkilerin en az birinin oluşması
- d. Hastanın steroid kullanımını istememesi.

Metotreksat: Yapılan bir çalışmada sarkoidoz uzman merkezlerin 2. tercihi olarak bulunmuştur (Schutt, Bullington, and Judson 2010). Steroide dirençli vakalarda azotiopürinden daha fazla kullanılır. Bununla birlikte metotreksata etki geç olduğu için hızlı etkinin istendiği durumlarda steroidlerle birlikte kullanılır.

Leflunomid: Steroid dozunu azaltabilir ve tek başına etki edebilir. Pulmoner ve ekstrapulmoner tutulumda yetersiz yanıt olduğunda veya tedavinin toksik etkilerinin görüldüğü durumlarda metotreksat ile birlikte kullanılırsa etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Sahoo et al. 2011).

Antimalaryal ilaçlar ve tetrasiklinler: Antimalaryal ilaçlar hafif hiperkalsemiye kullanılabilir ve bu iki grup ilaç hafif cilt tutulumlarında steroidlere tercih edilebilir.

Tümör nekroz faktör antagonistleri: Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), granülom formasyonunun idamesinde önemli bir rol oynar ve bu nedenle sarkoidozdaki enflamatuvar süreci hızlandırdığı düşünülmektedir. Dolayısıyla tümör

nekroz faktör inhibitörleri tedavide yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir fakat yan etkileri nedeniyle ilk seçenek ilaç grubu değildirler. Steroid tedavisine yanıt alınmadığında ve en az bir alternatif immünsüpresif ilaç (metotreksat, azotiopürin, leflunomid) tedavisine de yanıt alınmadığında bu ilaçlar kullanılabilir (Baughman, Culver, and Judson 2011). Bu ilaçları kısaca özetlersek;

- İnfliksımab: TNF- α blokörü monoklonol antikordur ve yapılan bir çalışmada periferik kandaki CD4+ T hücre lenfopenisi ve immünsuprese tedaviye yanıtsız vakalarda infliksımab tedavinin yanıt düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Crouser et al. 2010).
- Adalimumab: Kutanöz sarkoidoz gibi extrapulmoner sarkoidoz olgularında etkili olduğu düşünülmektedir (Field et al. 2010).
- Etanersept: Etkisiz bulunmuştur.
- Golimumab: Çalışmalar devam etmektedir.

Mikofenolat mofetil: Lenfositlerin proliferasyonunu ve aktivitesini inhibe eder. pulmoner sarkoidozda etkisi bilinmemekle beraber kutanöz, renal, santral sinir sistemi sarkoidozunda etkili olduğuna dair olgu çalışmaları vardır (Kalajian, Van Meter, and Callen 2009). Daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması beklenmektedir.

Diğer tedaviler:

Nörosarkoidozlu hastalarda kitle ve hidrosefali için cerrahi tedavi gerekebilir. Az sayıda nörosarkoidozlu olguda radyoterapi denenmiştir fakat ciddi yan etkileri mevcuttur (Hunninghake et al. 1999a).

Kardiyak tutulumu olanlarda antiaritmik ilaçlar, kalp yetmezliği tedavisi, pacemaker, implantable kardiyoverter defibrilantör uygulamaları gerekebilir.

Semptomu olan hepatik tutulumlu sarkoidoz olgularında ursodeoksikoli asit ile tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bronşektazi, kor pulmonale gelişen olgularda bronkodilatör, antibiyotik ve diüretik tedavi verilebilir.

Son dönem organ yetmezlikli olgularda ise transplantasyon düşünülebilir (Barbers 1997).

3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 2006-Eylül 2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran başvuran sarkoidoz hastalığı tanısı ile takibe alınmış 36 hasta dahil edildi. Hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastalara ait bilgilerin kaydedileceği bir form oluşturuldu.

Çalışmamız, NEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 30.09.2016 tarihinde değerlendirilmiş olup, 2016/651 sayılı karar doğrultusunda yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve sigara kullanım öyküleri, tanı tarihi, tanı yöntemi kaydedildi. Hastaların kardiyopulmoner egzersiz testini yaptığı esnadaki sistemik ve solunumsal semptomları, sistemik tutulum olup olmadığı var ise hangi orgaların tutulduğu, solunum sistemine ait fizik muayene bulguları ve ekokardiyografi bulgularına ulaşılarak kaydedildi. Solunum fonksiyon ve difüzyon kapasitesi ölçümleri ERS kriterlerine uygun olarak oturur pozisyonda ve en iyi FEV1 ve FVC değerlerinin olduğu ölçüm kayıtları alındı. Ayrıca hastaların yine test öncesindeki hemogram, sedim, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrardaki kalsiyum sonuçları kaydedildi. Tanı ve takipteki toraks bilgisayarlı tomografi ve yüksek rezolüsyonu bilgisayarlı tomografi sonuçları incelenerek regresyon, progresyon stabilite ve nüks açısından sınıflaması yapıldı. Tedavi alıp almadıkları ve hangi tedaviyi ne kadar süre aldıkları kaydedildi. Hastaların kardiyopulmoner test öncesi kardiyak mr ile kalp tutulumunu açısından incelendiği veriler incelendi ve test öncesi yapılan 6 dakika yürüme testi öncesi ve sonrası saturasyon değerleri kaydedildi. KPET öncesinde ve test bitimi sırasında alınan arteriyel kan gazı örneklerinin sonuçları kaydedildi.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi bisiklet ergometresi kullanılarak ölçümleri alınmıştır (Cosmed-Quark CPET). Hastalara 2 saat öncesinde herhangi bir şey içme ve yememesi tavsiye edilmiştir. Her test öncesinde 2 standart gaz karışımı kullanılarak kalibre edilmiştir (%26 O₂+dengeli N₂ ve %4 CO₂+%16 O₂+N₂). Yüz maskesi hastanın yüzüne hiçbir şekilde kaçağa izin vermeyecek şekilde yerleştirilmiştir. Artan egzersiz testi ile 3 dakikalık bazal periyod, 3 dakikalık ısınma periyodu (dakikada 60 pedal çevirecek şekilde) ve sonrasında her dakikada 10 W artacak şekilde yük bindirerek oluşturulmuştur.

Elde edilen veriler otomatize egzersiz test sisteminde kaydedilir. 20 ila 30 saniyede bir maksimum iş kaydı oluşturulur. Test esnasında sürekli olarak elektrokardiyogram, arteriyel kan basıncı ölçümü ve oksijen saturasyonu monitörize edilir. Bütün değerler 10 saniyelik ortalamaları esas alır. Anaerobik threshold 2-eğim metodu ile incelenir.

İstatistiksel analiz

İstatistik analizler ticari bir istatistik programı ile yapılmıştır. Değişkenler gruplara göre normal dağılım shapiro wilks testi ile varyans homojeniteleri levene testi ile yapılmıştır. Üç gruba sahip kategorik değişkenlerin örnek ortalamaları ANOVA varyans analizi ile çoklu karşılaştırma testleri ise Tukey ile yapılmıştır. İki gruba sahip değişkenlerin örnek ortalamaları bağımsız t testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin istatistik değerleri ortalama ve standart sapma (Ortlama±Standart Sapma) olarak ifade edilmiştir. Farklılıklar için P değeri <0,05 seviyesinde anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 2006-Eylül 2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran sarkoidoz hastalığı tanısı ile takibe alınmış 36 hasta dahil edildi.

4.1.Demografik Özellikler

Hastaların %16,6'sı (n=6) erkek, %83,3'ü (n=30) kadındı. Erkek/kadın oranı 1/5 idi. Hastaların yaş aralığı 29-65 olup yaş ortalaması 51,3±9,9 idi. Erkeklerde yaş ortalaması 41,3±6,3 iken kadınlarda 53,4±9,3 idi.

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde %11,1'nde (n=4) diyabetes mellitus, %25'inde (n=9) hipertansiyon, %5,5'inde (n=2) koroner arter hastalığı, %2,7'sinde (n=1) kalp yetmezliği, %8,3'ünde (n=3) astım, %5,5'inde (n=2) aritmi, %11,1'inde (n=4) dislipidemi, %11,1'inde (n=4) tiroid hastalığı, %22,2'sinde ise diğer sistemik hastalıkların olduğu görüldü.

Hastaların %86,1'inde (n=31) sigara kullanım öyküsü yok iken %13,9'unda (n=5) sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Hastaların KPET öncesinde alınan anamnezindeki solunum ve sistemik semptomlar tablo 4.1'de ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Semptomları

Semptom Ve Bulgular	Sayı	Yüzde(%)
Nefes Darlığı	18	50
Öksürük	17	47,2
Balgam	6	16,7
Göğüs Ağrısı	9	25
Halsizlik	28	77,8
Kilo Kaybı	6	16,7
Gece Terlemesi	11	30,6
Ateş	4	11,1
Atralji	21	58,3

4.2.Laboratuvar Bulguları

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, hgb $13,5 \pm 1,3$, wbc $7,8 \pm 2,6$, plt $286 \pm 60,1$, sedim $18,3 \pm 18,4$, ast $21,4 \pm 9,8$, alt $21 \pm 12,1$, total bilirubin $0,6 \pm 0,3$, direkt bilirubin $0,2 \pm 0,09$, üre $31 \pm 9,4$, kreatin $0,7 \pm 0,11$, sodyum $139,6 \pm 2,3$, potasyum $4,3 \pm 0,3$, kalsiyum $9,5 \pm 0,3$, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi $162 \pm 99,4$ olarak saptandı.

4.3.Radyolojik Bulgular

Hastaların izlem başı ve izlem sonundaki (KPET öncesi çekilen) akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi bulgularına göre yapılan evreleme tablo 4.2 ve 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 : Hastaların İzlem Başındaki PAAG ve BT’ ye Göre Evreleri

Evre	PAAG- n(%)	BT- n(%)
0	5(13,9)	0(0)
1	13(36,1)	11(30,4)
2	17(47,2)	24(66,7)
3	1(2,8)	1(2,8)
4	0(0)	0(0)
Toplam	36(100)	36(100)

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

Bu tabloda görüldüğü üzere izlem başında çekilen akciğer grafisinde evre 4, tomografide ise evre 0 ve 4 hastamız yoktu. Akciğer grafisine göre evre 0 kabul edilen 5 hasta varken eş zamanlı bakılan tomografi bulgularına göre evre 0 hastanın olmadığı görüldü.

Tablo 4.3: Hastaların KPET Öncesi PAAG ve BT' ye Göre Evreleri

Evre	PAAG- n(%)	BT- n(%)
0	13(36,1)	6(16,7)
1	10(27,8)	11(30,4)
2	11(30,4)	17(47,2)
3	0(0)	0(0)
4	2(5,6)	2(5,6)
Toplam	36(100)	36(100)

Hastaların izlem sonundaki akciğer grafisi ve tomografiye göre evrelendirme yapıldığında akciğer grafisine göre 13 hastaya evre 0 olarak değerlendirilirken eş zamanlı çekilen tomografide 6 hastanın evre 0 olduğu görüldü. Yine akciğer grafisine göre 11 hasta evre 2 olarak değerlendirilirken tomografiye göre 17 hastanın evre 2 olduğu görüldü.

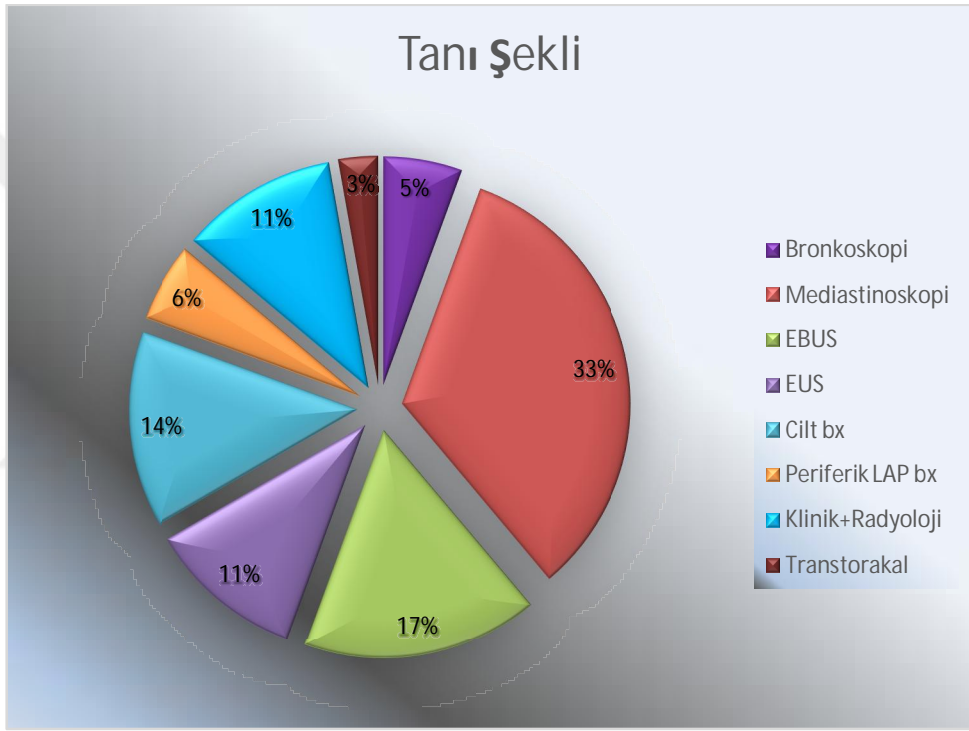
Kardiyak tutulum açısından hastaların ekokardiyografi ve kardiyak MR sonuçları incelendi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %65 olan 2 hasta, %60 olan 30 hasta, %55 olan 2 hasta ve %50 olarak değerlendirilen 2 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların 6'sında perikardiyal efüzyon olduğu görüldü ve 2 hastada ise PAB'in 35mmHg'nın üzerinde olduğu saptandı. Kardiyak MRG'de ise hastaların %30,5'inde (n=11) kardiyak tutulum olduğu izlendi.

4.4.Akciğer ve Kalp Dışı Organ Tutulumları

Hastalarımızın akciğer ve kalp dışı organ tutulumları incelendiğinde %38,9'unda (n=14) cilt tutulumu, %2,8'sinde (n=1) göz tutulumu, %8,3'ünde (n=3) böbrek tutulumu, %8,3'ünde (n=3) periferik lenfadenopati olduğu görüldü. Hastalarda nörolojik, dalak, parotis ve kemik tutulumunun olmadığı görüldü.

4.4.Tanı Yöntemleri

Hastaların tanı aldıkları yöntemlere bakıldığında; en sık tanı yöntemi olarak 12 hastaya mediastinoskopi yapıldığı (% 33) görüldü. Hastaların ikinci en sık tanı aldıkları yöntem endobronşial ultrasonografi (EBUS) idi(%17). 5 hastaya (% 14) cilt biyopsisi ile tanı konulmuş. Diğer tanı yöntemeleri ise bronkoskopi, endoözefagial ultrasonografi (EUS), periferik lenfadenopati biyopsisi ve transtorakal biyopsi olup 4 hasta ise klinik+radyolojik olarak sarkoidoz kabul edilmiş.



Şekil 4.1: Tanı Yöntemleri Grafiği

4.5.Solunum Fonksiyon Testi, Difüzyon Testi ve 6 Dakika Yürüme Testi Bulguları

Hastaların tamamına KPET öncesinde SFT, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi yapıldı. 2 hastada (%5,6) FEV1/FVC< 70, 6 hastada (%16,6) %FVC < 80 ve 5 hastada (%13,8) ise %FEV1 < 80' in altında olduğu görüldü. Difüzyon testinde ise 10 hastada (%27,7) DLCO<%80, 7 hastada (%19,4) DLCO/VA oranı 80'nin altında olduğu görüldü.

Tablo 4.4: Hastaların Evrelerine Göre SFT ve Difüzyon Testi Değerleri

	EVRE 0 n=13 (ort±std)	EVRE 1 n=10 (ort±std)	EVRE 2 n=11 (ort±std)	EVRE 4 n=2 (ort±std)
FEV1 Litre	2,5±0,5	2,2±0,3	2,1±0,5	1,7±0,5
%FEV1	98±10	95±13	84±18	90±13
FVC Litre	2,9±0,6	2,6±0,4	2,7±0,7	2,1±0,6
FVCyüzde	94±9	97±12	88±15	90±12
FEV1/FVC	87±4	83±7	79±8	83±2
FEF25-75 Litre	3,5±0,9	2,5±0,7	2,3±0,8	2±1
FEF25-75 Yüzde	98±23	81±23	72±29	72±28
DLCO	95±15	98±16	81±11	49±6
DLCO/VA	103±17	100±13	90±16	66±18
6 dk YT	483±81	460±95	497±47	370±113

Hastaların SFT değerleri ile evreler arasında sadece evre 0 ile evre 2 arasında FEV1/FVC’de ve evre 0 ile evre 1 arasında FEF25-75’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,04$; $p=0,03$). Difüzyon testine bakıldığında ise evre 4 ile diğer evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,005$). 6 dakika yürüme testinde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,005$).

Tablo 4.5: Dispne ve Halsizlik Yakınması Olan ve Olmayan Hastalarda Sft, Difüzyon ve 6 Dk Yürüme Testi Sonuçları

	DİSPNE		HALSİZLİK	
	VAR (n=18 (ort±std))	YOK (n=18 (ort±std))	VAR (n=28 (ort±std))	YOK (n=8(ort±std))
FEV1 Litre	2,2±0,5	2,3±0,5	2,3±0,4	2,1±0,6
FEV1 yüzde	87±11	97±16	93±13	90±21
FVC Litre	2,6±0,6	2,8±0,6	2,8±0,5	2,5±0,8
FVCyüzde	88±10	98±12	94±12	89±14
FEV1/FVC	84±8	83±6	83±6	84±10
FEF25-75 Litre	2,9±1,2	2,7±0,8	2,8±1	2,6±1,1
FEF25-75 Yüzde	83±27	85±27	84±25	82±35
DLCO	87±19	92±16	90±18	86±18
DLCO/VA	97±16	95±20	97±19	92±11
6 dk YT	466±80	483±84	471±81	486±87

Halsizlik ve dispne yakınması olan hastalarda sft, difüzyon ve 6 dakika yürüme testi sonuçları incelendiğinde, dispne yakınması olan hastalarda %FEV1 ve %FVC değerlerinde istatistiksel olarak farklılık izlendi (p=0,04; p=0,01). Diğer tüm sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.6: Parankim ve Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda SFT, Difüzyon Testi ve 6 Dk Yürüme Testi sonuçları

	PARANKİM TUTULUMU		KARDİAK TUTULUM	
	VAR (n=19(ort±std))	YOK (n=17(ort±std))	VAR (n=11(ort±std))	YOK (n=253(ort±std))
FEV1 Litre	2,1±0,5	2,4±0,4	2,1±0,5	2,3±0,4
%FEV1	89±17	96±11	90±14	93±15
FVC Litre	2,7±0,6	2,8±0,6	2,6±0,7	2,7±0,5
FVCyüzde	94±14	92±10	91±13	94±12
FEV1/FVC	80±7	87±3	83±8	84±6
FEF25-75 Litre	2,3±0,8	3,3±0,9	2,6±0,9	2,8±1
FEF25-75 Yüzde	73±28	96±20	83±28	84±26
DLCO	82±17	97±16	87±25	90±14
DLCO/VA	89±17	104±15	94±21	97±16
6 dk YT	471±85	489±79	457±78	482±83

Parankim tutulumu olan ve olmayan hastaların sft, difüzyon testi ve 6 dk yürüme testi sonuçları incelendiğinde FEV1/FVC, FEF25-75 Litre ve yüzdesi, DLCO ve DLCO/VA'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,001; p=0,001; p=0,007, p=0,01; p=0,008). Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastaların sft, difüzyon testi ve 6 dk yürüme testi sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 4.7: Oral Steroid Tedavisi Alan ve Almayan Hastalarda Sft, Difüzyon testi ve 6 Dk Yürüme Testi Sonuçları

	TEDAVİ	
	VAR (n=19 (ort±std))	YOK (n=17 (ort±std))
FEV1 Litre	2,1±0,4	2,4±0,5
%FEV1	94±19,1	90±7,9
FVC Litre	2,6±0,5	2,9±0,7
FVCyüzde	93±14	92±8,4
FEV1/FVC	84±8,2	83±5,9
DLCO	82±19	97±14
6 dk YT	464±74	486±90

Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda sft, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarına bakıldığında DLCO değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p=0,01)

4.6. Kpet Bulguları

Tablo 4.8: Hastaların Evrelerine Göre KPET Değerleri

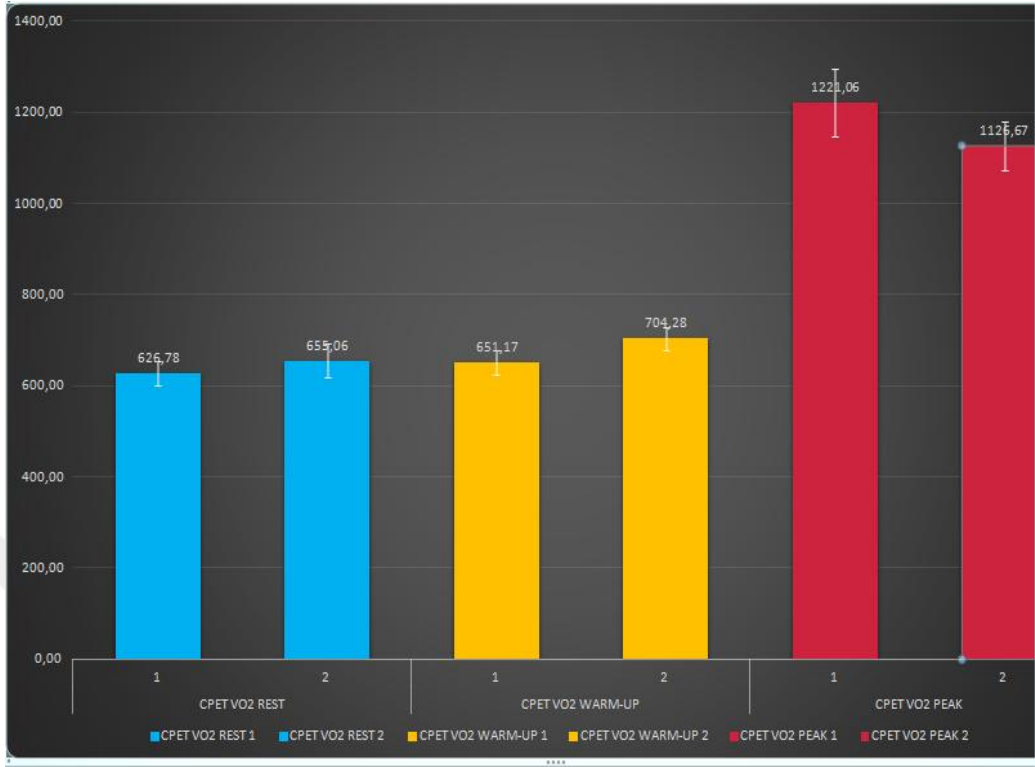
	EVRE 0 n=13 (ort±std)	EVRE 1 n=10 (ort±std)	EVRE 2 n=11 (ort±std)	EVRE 4 n=2 (ort±std)
VO2 REST (ml/min)	659±146	671±108	602±143	577±109
VO2 WARM-UP (ml/min)	656±118	718±108	662±109	698±64
VO2 PEAK (ml/min)	1242±365	1176±189	1141±226	893±34
VO2 REST (ml/min/kg)	8,3±1,6	8,2±1,4	8,3±1,9	8,9±0,9
VO2 WARM-UP (ml/min/kg)	8,3±1,3	8,8±1,4	9±1,1	10±0,03
VO2 PEAK (ml/min/kg)	15,6±3,8	14,5±2,6	15,9±4,5	13,9±0,6
VO2/HR REST (ml/bpm)	6,5±1,3	6,7±1	6,2±1,7	4,9±1,2
VO2/HR WARM-UP (ml/bpm)	6,4±1,2	7±1	6,4±1,4	5,7±1,1
VO2/HR PEAK (ml/bpm)	9±2,4	8,9±1,5	8,6±1,7	6±0,9
PetCO2 REST (mmHg)	33,2±1,5	32,2±2,9	28,9±2,9	29,5±4,9
PetCO2 WARM-UP (mmHg)	32,8±2,1	32,3±3,3	29±3,6	30±4,9
PetCO2 PEAK (mmHg)	32,7±3,2	32,6±3,4	31,1±2,6	29±2,8
VE/VCO2 slope	35,4±6,2	36±8,2	36,6±11	48±10,2

Hastaların evrelerine göre KPET değerlerine bakıldığında evre 0 ile 2 arasında ve evre 1 ile 2 arasında PetCO2 Rest değerinde yine evre 0 ile 2 arasında PetCO2 Warm-up değerinde istatistiksel olarak farklılık olduğu görüldü ($p=0,035$; $p=0,02$; $p=0,03$).

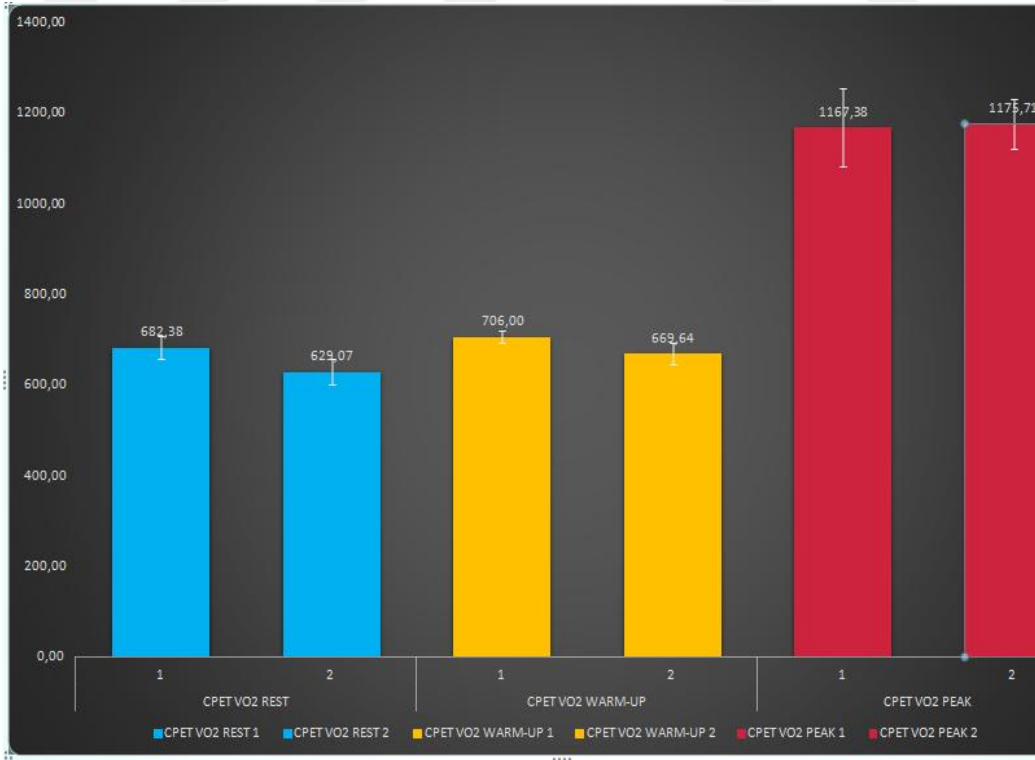
Tablo 4.9: Dispne ve Halsizlik Yakınması Olan Hastaların KPET Değerleri

	DİSPNE			HALSİZLİK		
	VAR (n=18 (ort±std))	YOK (n=18 (ort±std))	p değeri	VAR (n=13 (ort±std))	YOK (n=13 (ort±std))	p değeri
VO2 REST (ml/min)	655±154	626±109	0,530	629±144	682±70	0,323
VO2 WARM-UP (ml/min)	704±105	651±110	0,150	669±122	706±34	0,418
VO2 PEAK (ml/min)	1126±226	1221±317	0,312	1175±289	1167±242	0,941
VO2 REST (ml/min/kg)	8,2±1,9	8,4±1,3	0,646	8,2±1,7	8,6±1	0,641
VO2 WARM-UP (ml/min/kg)	8,8±1,6	8,8±1,1	0,845	8,8±1,4	8,9±1,2	0,853
VO2 PEAK (ml/min/kg)	14,1±2,7	16,5±4	0,047	15,5±3,9	14,5±1,8	0,481
VO2/HR REST (ml/bpm)	6,3±1,4	6,5±1,3	0,584	6,4±1,3	6,6±0,8	0,679
VO2/HR WARM-UP (ml/bpm)	6,5±1,2	6,5±1,2	0,876	6,5±1,3	6,6±0,9	0,790
VO2/HR PEAK (ml/bpm)	8,3±1,8	9,1±2,1	0,217	8,7±2,1	8,6±1,5	0,936
PetCO2 REST (mmHg)	31,3±3,7	31,4±2,4	0,959	31,5±2,9	31±4	0,677
PetCO2 WARM-UP (mmHg)	31,3±3,6	31,4±3,2	0,962	31,5±3,4	31,1±3,6	0,789
PetCO2 PEAK (mmHg)	31,5±3,6	32,5±2,5	0,320	32,1±3,2	31,5±2,9	0,597
VE/VCO2 slope	37,5±8,5	36,4±9	0,729	37,8±9,7	34,5±3,9	0,353

Dispnesi olan ve olmayan hastalarda KPET’de tek anlamlı bulunan değer VO2/Kg(ml/min/kg) peak değeri idi (p=0,04). Halsizliği olan ve olmayan hastalarda ise KPET sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.2 :Dispne-KPET Grafiği (1: Dispne yok, 2:Dispne var)

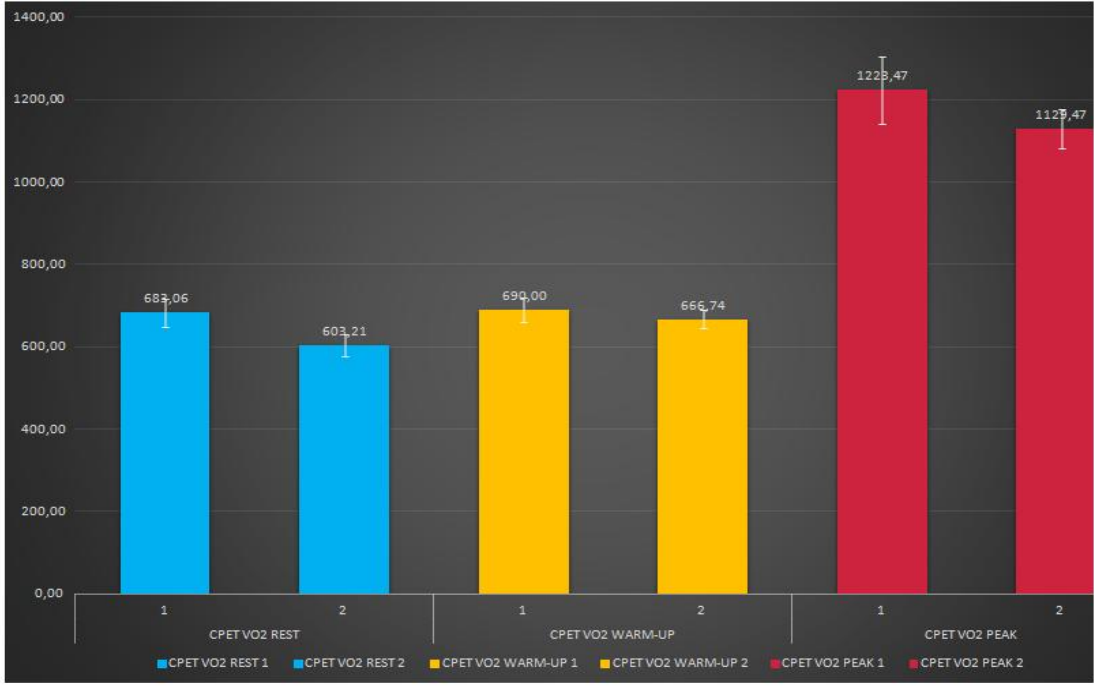


Şekil 4.3: Halsizlik-KPET Grafiği (1:Halsizlik yok, 2: Halsizlik var)

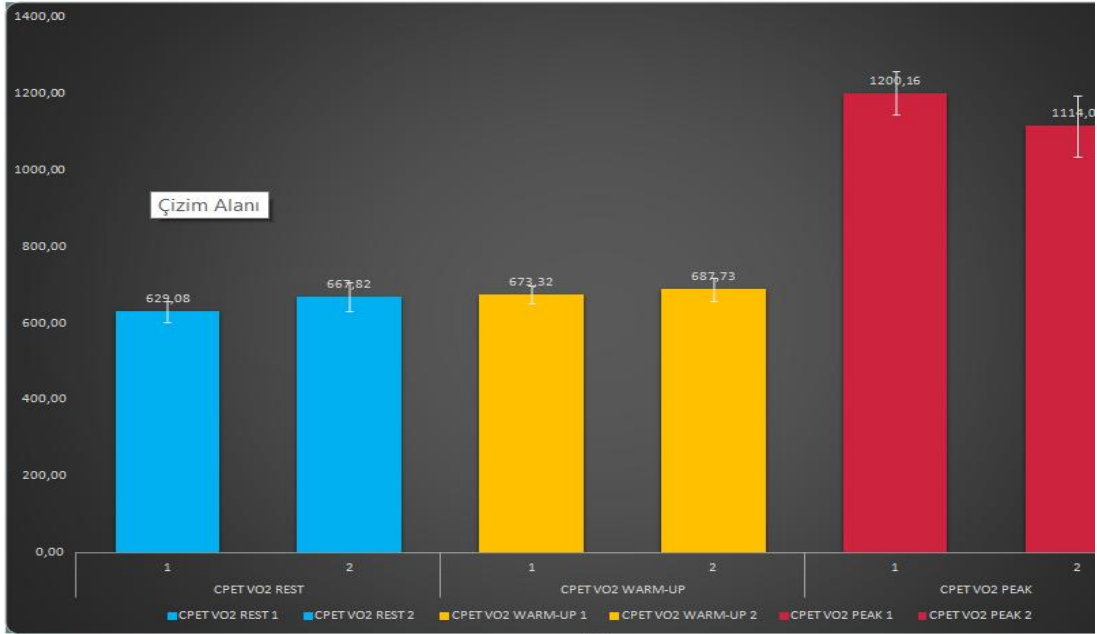
Tablo 4.10: Parankim ve Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastaların KPET Değerleri

	PARANKİM			KARDİYAK		p değeri
	VAR (n=19 (ort±std))	YOK (n=17 (ort±std))	P değeri	VAR (n=11 (ort±std))	YOK (n=25 (ort±std))	
VO2 REST (ml/min)	603±115	683±141	0,071	667±124	629±136	0,427
VO2 WARM-UP (ml/min)	666±100	690±122	0,534	687±98	673±116	0,723
VO2 PEAK (ml/min)	1129±212	1223±333	0,315	1114±265	1200±281	0,397
VO2 REST (ml/min/kg)	8,2±1,5	8,4±1,7	0,799	8,9±1,3	8,1±1,6	0,157
VO2 WARM-UP (ml/min/kg)	9,1±1,1	8,5±1,5	0,202	9,2±1,4	8,6±1,3	0,238
VO2 PEAK (ml/min/kg)	15,5±3,5	15±3,7	0,687	14,7±2,0	15,6±4,1	0,531
VO2/HR REST (ml/bpm)	6,1±1,4	6,7±1,2	0,194	6,3±1,3	6,6±1,2	0,863
VO2/HR WARM-UP (ml/bpm)	6,3±1,2	6,7±1,2	0,410	6,3±1,2	6,6±1,2	0,514
VO2/HR PEAK (ml/bpm)	8,3±1,7	9,2±2,2	0,196	8,1±2,0	8,9±1,9	0,259
PetCO2 REST (mmHg)	30,3±3,2	32,6±2,5	0,024	31,8±4,4	31,2±2,4	0,619
PetCO2 WARM-UP (mmHg)	30,5±3,6	32,6±2,9	0,121	31,9±4,2	31,2±3,0	0,574
PetCO2 PEAK (mmHg)	31,4±2,8	32,6±3,3	0,269	31,0±4,4	32,4±2,3	0,197
VE/VCO2 slope	38±9,4	35,8±7,8	0,465	38,4±9,4	36,3±8,3	0,536

Parankim tutulumu olan ve olmayan hastalarda KPET değerlerine bakıldığında sadece PetCO2 rest değerinde istatistiksel anlam olduğu görüldü (p=0,02). Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalar için bakıldığında ise KPET değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).



Şekil 4.4 :Parankim Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda KPET Grafiği (1: Tutulum yok, 2: Tutulum var)

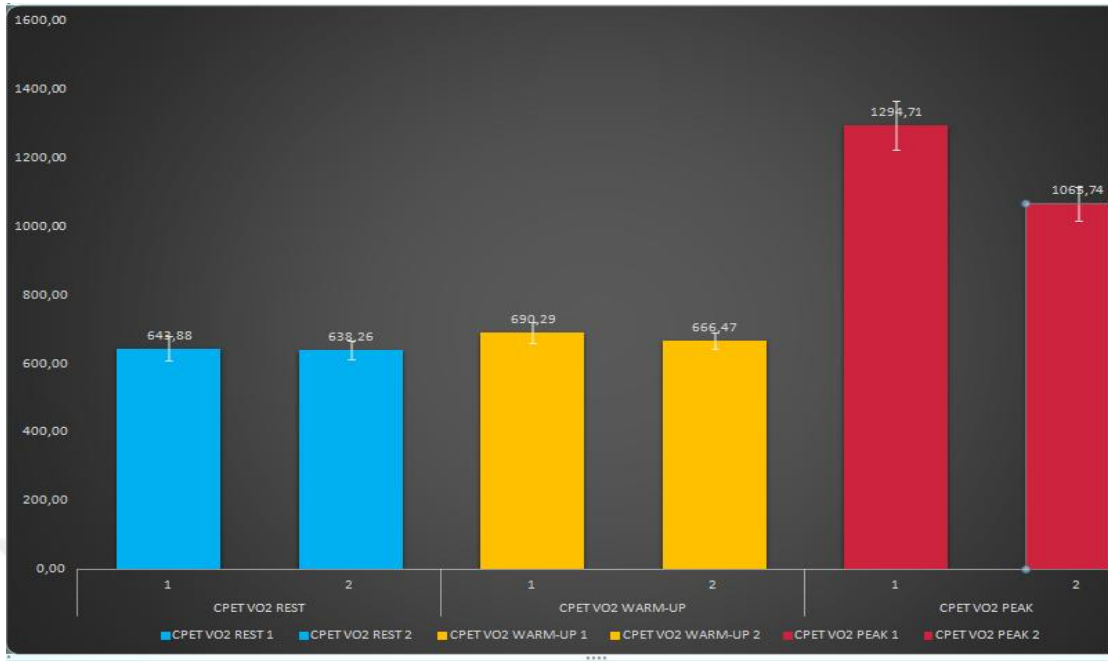


Şekil 4.5: Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda KPET Grafiği (1: Tutulum yok, 2: Tutulum var)

Tablo 4.11: Tedavi alan ve almayan hastaların KPET Değerleri

	TEDAVİ		P değeri
	VAR (n=19 (ort±std))	YOK (n=17 (ort±std))	
VO2 REST (ml/min)	638±119	643±149	0,901
VO2 WARM-UP (ml/min)	666±99	690±122	0,525
VO2 PEAK (ml/min)	1065±214	1294±292	0,011
VO2 REST (ml/min/kg)	8,6±1,2	7,9±1,9	0,190
VO2 WARM-UP (ml/min/kg)	9,1±1,1	8,5±1,5	0,210
VO2 PEAK (ml/min/kg)	14,8±4,0	15,9±3,0	0,380
VO2/HR REST (ml/bpm)	6,2±1,2	6,6±1,5	0,399
VO2/HR WARM-UP (ml/bpm)	6,1±1,1	6,9±1,2	0,049
VO2/HR PEAK (ml/bpm)	7,9±1,4	9,6±2,2	0,010
PetCO2 REST (mmHg)	30,9±3,5	31,9±2,5	0,352
PetCO2 WARM-UP (mmHg)	30,8±4,0	32,0±2,4	0,340
PetCO2 PEAK (mmHg)	32,3±2,8	31,7±3,4	0,568
VE/VCO2 slope	37,9±9,8	35,7±6,9	0,494

Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda KPET değerleri karşılaştırıldığında VO2 peak ml/min, VO2/HR warm-up ml/bpm, VO2/HR peak ml/bpm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,01; p=0,04; p=0,01).



Şekil 4.6: Tedavi Alan ve Almayan Hastalarda KPET Grafiği (1: Tedavi almayan, 2: Tedavi alan)

Tablo 4.12: KPET Değerleri İle SFT Değerlerinin Korelasyonu

	FEV1 Lt	%FEV1	FVCLt	%FVC	FEV1/FVC	PEF Litre	%PEF	%FEF25-75
	R/p	R/p	R/p	R/p	R/p	R/p	R/p	R/p
CPET VO2 REST ml/min	0,210/0,219	-0,001/0,994	0,158/0,357	-0,109/0,529	0,105/0,544	0,363/0,030	0,105/0,543	0,203/0,236
CPET VO2 WARM-UP ml/min	0,208/0,224	0,013/0,938	0,168/0,326	-0,062/0,721	0,066/0,701	0,403/0,015	0,180/0,294	0,168/0,328
CPET VO2 PEAK ml/min	0,554/0,000	-0,105/0,542	0,563/0,000	-0,093/0,591	-0,094/0,584	0,375/0,024	0,021/0,903	-0,035/0,938
CPET VO2/Kg(ml/min/kg) REST	-0,063/0,713	-0,012/0,946	-0,049/0,777	-0,061/0,725	-0,020/0,908	0,051/0,767	-0,112/0,516	0,024/0,890
CPET VO2/Kg(ml/min/kg) WARM-UP	-0,152/0,375	0,024/0,891	-0,119/0,489	0,010/0,952	-0,063/0,714	0,016/0,928	-0,063/0,716	-0,036/0,833
CPET VO2/Kg(ml/min/kg) PEAK	0,276/0,104	-0,154/0,369	0,351/0,036	-0,090/0,601	-0,219/0,199	0,079/0,649	-0,185/0,280	-0,212/0,216
CPET VO2/HR(ml/bpm) REST	0,190/0,267	-0,128/0,457	0,164/0,338	-0,209/0,221	0,046/0,791	0,273/0,107	0,008/0,965	0,058/0,737
CPET VO2/HR(ml/bpm) WARM-UP	0,195/0,255	-0,035/0,838	0,140/0,415	-0,102/0,553	0,100/0,561	0,299/0,076	0,104/0,548	0,089/0,604
CPET VO2/HR(ml/bpm) PEAK	0,367/0,028	-0,098/0,570	0,343/0,041	-0,132/0,443	0,006/0,972	0,254/0,134	0,003/0,988	-0,006/0,974
CPET PetCO2(mmHg) REST	0,207/0,226	0,215/0,208	0,036/0,837	0,078/0,650	0,379/0,023	0,295/0,081	0,269/0,113	0,324/0,054
CPET PetCO2(mmHg) WARM-UP	0,194/0,258	0,202/0,236	0,032/0,855	0,087/0,612	0,350/0,036	0,259/0,126	0,219/0,199	0,310/0,066
CPET PetCO2(mmHg) PEAK	0,221/0,196	0,106/0,537	0,124/0,471	0,040/0,815	0,203/0,234	0,173/0,314	0,116/0,499	0,224/0,189
VE/VCO2 slope	-0,234/0,204	-0,215/0,245	-0,110/0,555	-0,142/0,448	-0,286/0,119	0,184/0,323	-0,213/0,250	-0,276/0,133

Hastaların KPET deęerleri ile sft deęerlerinin korelasyonuna bakıldıęında VO2 rest(ml/min) ve VO2 warm-up ile PEF litre arasında dūşük pozitif korelasyon, VO2 peak(ml/min) ile FEV1 litre, FVC litre arasında orta yūsek pozitif korelasyon PEF litre ile dūşük pozitif korelasyon olduęu gōrūldū. VO2 peak(ml/min/kg) ile FVC litre arasında dūşük pozitif korelasyon izlendi. VO2/HR(ml/bpm) peak deęeri ile FEV1 litre ve FVC litre deęerleri arasında dūşük pozitif korelasyon mevcuttu. PetCO2(mmHg) rest ve warm-up deęerlerinin FEV1/FVC ile arasında dūşük pozitif korelasyon olduęu gōrūldū. Dięer KPET deęerleri ile sft deęerleri arasında istatistiksel anlamda farklılık olmadıęı izlendi.



Tablo 4.13: KPET Değerleri İle Difüzyon testi Ve 6 Dakika Yürüme Testi Değerlerinin Korelasyonu

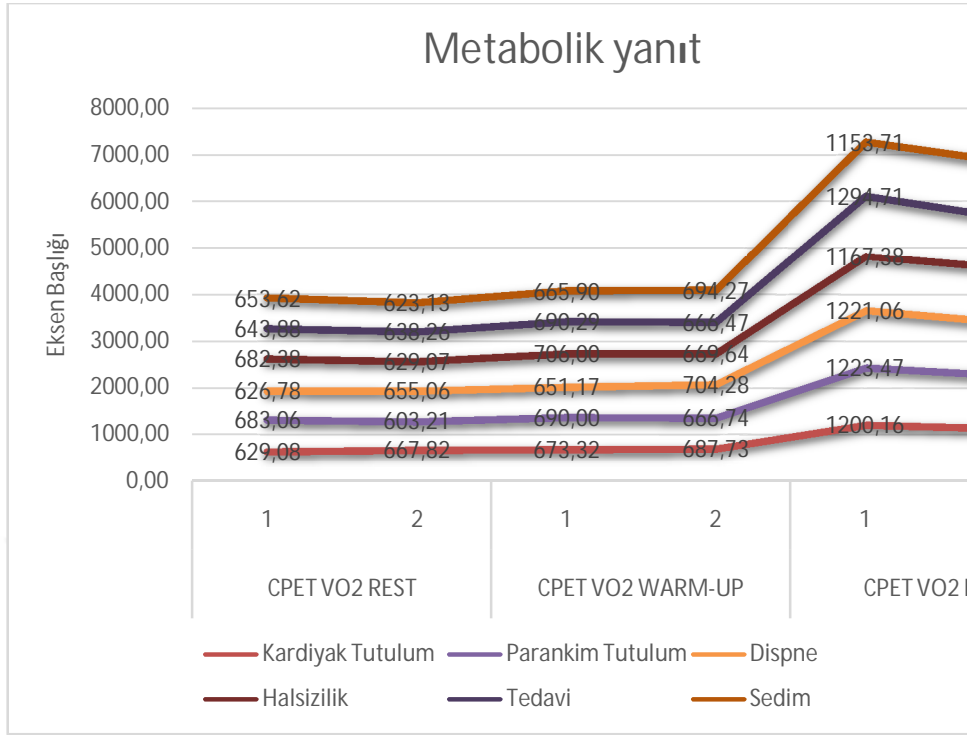
Sütun1	DLCO	DLCO/VA	6 dk yt
	R/p	R/p	R/p
CPET VO2 REST ml/min	0,311/0,065	0,265/0,118	0,141/0,414
CPET VO2 WARM-UP ml/min	0,217/0,203	0,114/0,508	0,013/0,940
CPET VO2 PEAK ml/min	,458/0,005	,438/0,008	0,294/0,082
CPET VO2/Kg(ml/min/kg) REST	0,031/0,858	-0,019/0,914	0,142/0,408
CPET VO2/Kg(ml/min/kg)WARM-UP	-0,179/0,297	-0,274/0,105	-0,006/0,972
CPET VO2/Kg(ml/min/kg) PEAK	0,212/0,214	0,228/0,182	0,296/0,080
CPET VO2/HR(ml/bpm) REST	,452/0,006	,444/0,007	0,272/0,109
CPET VO2/HR(ml/bpm) WARM-UP	,340/0,043	0,283/0,094	0,189/0,271
CPET VO2/HR(ml/bpm) PEAK	,503/0,002	,457/0,005	0,312/0,064
CPET PetCO2(mmHg) REST	,411/0,013	,364/0,029	-0,031/0,859
CPET PetCO2(mmHg) WARM-UP	0,298/0,077	0,226/0,186	-0,002/0,993
CPET PetCO2(mmHg) PEAK	,340/0,043	0,270/0,111	0,102/0,554
VE/VCO2 slope	-0,181/0,330	0,023/0,903	-0,216/0,242

Hastaların KPET değerleri ile difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi değerlerinin korelasyonuna bakıldığında VO2 peak (ml/min) ile DLCO ve DLCO/VA değerleri arasında düşük pozitif korelasyon mevcuttu. VO2 /HR rest ile DLCO ve DLCO/VA, VO2/HR warm-up ile DLCO arasında düşük pozitif

korelasyon, VO₂/HR peak (ml/bpm) DLCO arasında orta yüksek pozitif korelasyon DLCO/VA ile düşük pozitif korelasyon olduğu görüldü. PetCO₂ rest ile DLCO ve DLOC/VA arasında, PetCO₂ peak ile sadece DLCO arasında ise düşük pozitif korelasyon olduğu görüldü. 6 dakika yürüme testi ile herhangi bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 4.14: Dispne ve Halsizlik Şikayetleri, Parankim ve Kardiyak Tutulum, Tedavi Alma ve Sedim Yüksekliği ile KPET Değerleri

	CPET VO ₂ REST		CPET VO ₂ WARMUP		CPET VO ₂ PEAK	
	yok	var	yok	var	yok	var
Kardiyak Tutulum	629,08	667,82	673,32	687,73	1200,16	1114,09
Parankim Tutulum	683,06	603,21	690,00	666,74	1223,47	1129,47
Dispne	626,78	655,06	651,17	704,28	1221,06	1126,67
Halsizlik	682,38	629,07	706,00	669,64	1167,38	1175,71
Tedavi	643,88	638,26	690,29	666,47	1294,71	1065,74
Sedim	653,62 Normal	623,13 Yüksek	665,90 Normal	694,27 Yüksek	1153,71 Normal	1202,07 Yüksek



Şekil 4.7: Dispne ve Halsizlik Şikayetleri, Parankim ve Kardiyak Tutulum, Tedavi Alma ve Sedim Yüksekliği ile KPET Değerleri

5.TARTIŞMA

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, başlıca akciğerleri tutan multisistemik granülamatöz bir hastalıktır. Bilemediğimiz etkenlerle karşılaşma sonucunda genetik yatkınlığı olan bireylerde ortaya çıktığı kabul edilmektedir (Brewerton et al. 1977). ACCESS çalışmasında olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz riskinin kontrol grubunun yakınlarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir. Bu veriler genetiğin katkısını desteklemektedir (Baughman et al. 2001). Sarkoidozun etnik gruplara göre insidans dağılımına bakılacak olursa Afrikalı Amerikalılarda 100.000’de 35-80, Kuzey Avrupalılarda 100.000’de 15-20, Avrupalı Amerikalılarda 100.000’de 3-10, Güney Avrupalılarda 100.000’de 1-5, Japonlarda ise 100.000’de 1-2 olduğu görülmektedir (Rybicki and Iannuzzi 2007). Ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000’de 4 olarak tahmin edilmiştir (Musellim et al. 2009).

Yapılan çalışmalarda her yaşta görülebilmeye rağmen en sık 20-40 yaş arasında görüldüğü, kadınlarda daha sık olduğu ve 50 yaşından sonra da ikinci bir pik yaptığı izlenmiştir (Baughman et al. 2001). Ülkemizde Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu’nun yaptığı bir çalışmada 2 yılda 198’i kadın, 95’i erkek toplamda 293 yeni tanı olgu kayıt altına alınmıştır (Musellim et al. 2009). Bizim çalışmamızda ise hastaların %16,6’sı erkek, %83,3’ü kadındı. Erkek/kadın oranı 1/5 idi. Hastaların yaş aralığı 29-65 olup yaş ortalaması 51,3±9,9 idi. (E= 41,3±6,3 ve K= 53,4±9,3). 13 hastamız 20-50 yaş grubu aralığındaydı. Çalışmamızın sonuçları, sarkoidozun kadın cinsiyette daha yüksek oranda görüldüğü sonucunu doğrularken, hasta grubumuzun yaş ortalamasının literatürde görülen aralıktan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum, sarkoidozun uzun süre asemptomatik seyredebilmesi, sarkoidozun 1/3 oranda rutin kontrollerde saptanması, ülkemizde ise düzenli checkup hizmet alışkanlığının düşük oranda olması, bu nedenlerle ülkemizde sarkoidoza daha ileri yaşlarda tanı konulabilmesi ile açıklanabilir görüşündeyiz.

Harf ve ark 1986’da, Douglas ve ark. 1987’de yaptıkları çalışmalarında ve TTD’nin 2009’da yayınlanan Türkiye çalışmasında sigara içme oranlarının sarkoidozlu hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir (Musellim et al. 2009; Douglas et al. 1986; Harf et al. 1986). ACCESS çalışmasında da sigara kullanımı ile sarkoidoz arasında negatif korelasyon varlığı vurgulanmıştır (Newman et al. 2004). Diğer

yandan Gupta ve ark. yayınladığı vaka kontrol çalışmalarında ise böyle bir korelasyonun olmadığı savunulmuştur (Gupta, Singh, and Agarwal 2010). Çalışmamızın sonuçlarında hastaların %86,1'inde sigara kullanım öyküsü yoktu %13,9'unda sigara kullanım öyküsü vardı. Olgularımızın büyük çoğunluğunun sigara kullanmıyor olmasının sigara ile sarkoidoz arasındaki ters korelasyon çalışmalarını desteklediğini düşündük. Sarkoidozun klinik belirtileri hastalığın süresine, yaygınlığına, tutulan organa ve hastalığın aktif olup olmamasına bağlı olarak farklılık gösterir (Hutchinson 1999a). Birkaç çalışmada egzersiz intoleransı, kas zayıflığı, yorgunluk ve dispnenin sarkoidoz hastalarında sıklıkla rastlanan semptomlar olduğu görülmüştür (Marcellis et al. 2011; Spruit et al. 2005; Michielsen et al. 2006). Sharma ve arkadaşlarının 106 sarkoidoz hastası ile yaptığı çalışmada kuru öksürük (%83) ve egzersiz dispnesi (%61) en sık görülen şikayetler olarak kaydedilmiştir (Sharma, Mohan, and Guleria 2001). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak halsizlik (%77,8), artralji (%58,3), dispne (%50) hastalardaki başlıca semptomlardı ve bu semptomları takiben en sık öksürük (%47,2) semptomu görüldü.

Akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemede akciğer grafisi yeterli görülmekle birlikte, bazı durumlarda akciğer BT' sine de ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda sarkoidozun radyolojik evre dağılımına bakıldığında hastaların %8-16'sı Evre 0, %25-65'i Evre I, %14-49'u Evre II, %9.8'i Evre III, %5.4'ü Evre IV olduğu görülmüştür. Scadding ve Siltzbach'e göre evreleme yapıldığında tanı anında çekilen akciğer grafilerinde hastalarımızın 5'i (%13,9) evre 0, 13'ü (%36,1) evre 1, 17'si (%47,2) evre2, 1'i (%2,8) evre 3 olduğu ve hiç evre 4 hastamızın olmadığı görüldü(tablo). Akciğer tomografilerine bakıldığında ise hastalarımızın 11'i (%30,4) evre 1, 24'ü (%66,7) evre 2, 1'i (%2,8) evre 3 olduğu evre 0 ve 4 hastamızın olmadığı görüldü. KPET öncesi çekilen akciğer grafilerine bakıldığında hastalarımızın 13'ü (%36,1) evre 0, 10'u (%27,8) evre 1, 11'i (%30,4) evre2 ve 2'si (%5,6) evre 4 olduğu ve evre 3 hastamızın olmadığı görüldü (tablo). BT ler incelendiğinde ise hastaların 6'sı (%16,7) evre 0, 11'i (%30,4) evre 1, 17'si (%47,2) evre 2 ve 2'sinin (%5,6) evre 4 olduğu ve hiç evre 3 hastamızın olmadığı görüldü.

İzlem başı akciğer grafisiyle evre 0 olarak değerlendirilen 5 hastanın BT ile evreleme yapıldığında aslında 1 hastanın evre 2 olduğu 4 hastanın evre 1 olduğu ve evre 0 hastanın olmadığı, 6 hastanın akciğer grafisiyle evre 1 iken tomografi ile evre

2 olduğu görüldü. KPET öncesi çekilen akciğer grafisiyle evre 0 olarak değerlendirilen 7 hastanın BT ile evrelemesi yapıldığında 1 hastanın evre 2 olduğu diğerlerinin evre 1 olduğu görüldü. Evre 1 olarak değerlendirilen 5 hastanın da evre 2 olduğu görüldü. Erdiñç ve arkadaşların yaptığı 77 sarkoidoz hastasının incelendiği çalışmada PA akciğer grafisine göre evre 1 olarak değerlendirilen 15 olgu, BT sonrası evre 2 olarak kabul edilmiş ve parankim değerlendirmesinde direkt grafi ile yapılan evrelemeler BT sonrası daha ileri evrelere dönüşebileceği vurgulanmıştır (Erdiñç, Aytemur, and Erdiñç 2002). Bizim çalışma sonuçlarımız da direkt grafi ile özellikle evre 0 ve 1 hastalarda yanlığı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, konstitüsyonel semptomları ile gelen ve direkt grafinin bulgu vermediği hastalarda, direkt grafinin yanlığ negatif sonuç verebileceğini, sarkoidoz olasılığının düşünülerek BT ile değerlendirme yapılmasının gerekli olduğu görüşüne vardık.

Ekstrapulmoner tutulum açısından bakıldığında ACCESS çalışmasında yaş grupları arasında fark bulunmazken, ekstrapulmoner tutulum gösteren kadınların 40 yaş üzerinde olduğu ve erkeklere göre daha sık tutulum gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır (Baughman et al. 2001). TTD çalışmasında ise ekstrapulmoner tutulumun yaş ve cinsiyet grupları arasında fark göstermediği, göz tutulumunun ise 40 yaş altında daha fazla olduğu görülmüştür (Okumus et al. 2011). Bizim çalışmamızda en sık cilt tutulumu ikinci sıklıkta ise kalp tutulumu olduğu gözlenmiştir. Cilt tutulumu olan hastaların hepsinin kadın olduğu, kalp tutulumu olan hastaların ise çoğunluğunun kadın hastalardan oluğuğu görülmüştür. Bunda çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunun kadınların oluğuğurmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür. Göz tutulumu ise sadece 1 hastamız da görölmüştür. Benzer sonuçlar ölkemizden ve hasta grubumuz ile aynı coğrafi bölgeden yapılan 275 sarkoidoz olgusunu içeren Demirkök ve ark yaptığı çalışmada da bulunmuştur (Demirkök et al. 2007). Demirkök ve ark serisinde de göz tutulumu %0.1 oranında saptanmıştır. Literatürde oküler sarkoidoz bulgularının açıklanamayn bir nedenle 20-30 yaş ve 50-60 yaş arasında 2 pik yaptığı belirtilmektedir (Rothova 2000). Çalışma grubumuzdaki kadın hastaların yaş dağılımı büyük oranda 30-50 yaş arasındadır. Bu nedenlerle çalışma grubumuzdaki göz tutulum olgu sayısının bazı olgu serilerine göre daha az olmasının ırksal, etnik, coğrafi farklılıklar ile birlikte olgularımızın

hastalığın doğal seyrinde göz bulgularının yoğun görüldüğü yaşlarda olmayışına bağlı olabileceği görüşündeyiz.

Sarkoidoz tanısı; klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, bu bulguların bir veya birden çok organdan doku tanısı ile nonkazeifiye epitelooid granulomlarda desteklenmesi ve diğer benzer klinik ve patolojik hastalıkların ekarte edilmesi ile konulmaktadır (Group 1999). Sarkoidoz ön tanısı olan hastalarda tanı yöntemi olarak en kolay ve en az invaziv yöntemle doku tanısına gidilmelidir. Bizim çalışmamızda ilk sırada % 33 ile mediastinoskopi ve sırasıyla EBUS (%17), cilt biyopsisi (%14), EUS (%11), periferik LAP biyopsisi (%6), bronkoskopi (%5) ve transtorakal biyopsi (%3) ile tanı koyulduğu görüldü. Literatür verileri incelendiğinde tanı metodu olarak FOB ön plana çıkmakta ve yapılan birçok çalışmada hastaların çoğuna FOB sırasında kullanılan tanı yöntemleri TBB ve TBİA idi (Baran et al. 2004). Bizim çalışmamızdaki olgulara da literatürde önerildiği şekilde FOB ilk aşama tanısal yöntem olarak kullanıldı ancak hastalarımızda endobronşial tutulumun az olması veya patoloji için alınan materyalin yetersizliği nedeni ile mediastinoskopi oranı bizim çalışmamızda diğer serilere göre daha yüksekti (%33). Bu nedenle geleceğe yönelik olarak daha az invaziv bir yöntem olması nedeniyle sarkoidoz tanısında EBUS yönteminin kullanılmasının daha tercih edilebilir bir tanı yöntemi olacağını düşünmekteyiz.

İAH'da saptanan solunum fonksiyon bozuklukları, hastalıkların heterojen patolojilere sahip olmaları nedeni ile farklılık gösterebilir. Bu hastalıklarda SFT'de temel olarak saptanan bozukluk restriksiyondur. Restriktif tip ventilasyon bozukluğunun temel özellikleri ise; akciğer kompliyansı, ekspansiyonu ve volümlerinde azalma ile birlikte elastik recoil basıncında artıştır. Sarkoidoziste aynı zamanda obstrüktif hava yolu bozukluğu da olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu endobronşial hastalık ya da peribronşial fibrozis nedeniyle olabileceği gibi hiler nodlarının bronş basına bağlı da olabilir. Birkaç olguda astmaya benzeyen hava yolu hiperreaktivitesi saptanmıştır (Johns 1988). İAH'ın erken tanısında gaz değişimini değerlendiren karbonmonoksit diffüzyon testi (DLCO)'nin en duyarlı parametre olduğu bildirilmiştir. İAH'de DLCO değerinde azalma (<%80) beklenir. DLCO değerinin normal sınırlarda (%80-140) olması, İAH'ı dışlamada önemlidir. DLCO değeri normalden düşük olan olgularda alveol ventilasyonu (VA) da

değerlendirilmeli, DLCO/VA oranı hesaplanmalıdır. 2005 ATS/ERS uzlaşısı raporuna göre bu oranın normal ya da >80 olması ekstraparankimal restriksiyonu, düşük olması ise parankim destrüksiyonunu gösterir (Macintyre et al. 2005). Ancak interstisyel akciğer hastalıklarında parankimal tutulumun standart ya da her hastada benzer olmayışı ve özellikle sarkoidozda DLCO ile VA'nın birbirine benzer oranlarda düşebileceği bu nedenle DLCO/VA'nın parenkimal-ekstraparenkimal hastalıkların ayırıcı tanısında güvenle kullanılmaması gerektiği görüşü de öne sürülmektedir (Broaddus et al. 2015). Bizim çalışmamızda 2 hastada (%5,6) FEV1/FVC < 70 , 6 hastada (%16,6) %FVC < 80 ve 5 hastada (%13,8) ise %FEV1 < 80 ' in altında idi. Difüzyon testinde ise 10 hastada (%27,7) DLCO değeri beklenene göre düşük, 7 hastada (%19,4) DLCO/VA oranı 80'nin altında idi. Üç hastada ise DLCO/VA oranı DLCO'nun düşük olmasına rağmen normal idi. Bu durumun, DLCO ve VA'nın hastaların parenkimal tutulumlarının şiddetinin ve anatomik lokalizasyonunun birbirinden farklı olmasına ve fibrozis, alveolokapiller membran hasarı ile parankimal tutulumun paralel seyretmemesine bağlı olabileceğini düşündük.

Sarkoidozlu hastalarda SFT ile radyolojik evre arasında orta derecede bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Evre 1'de hastaların yaklaşık %80'inde normal değerler bulunmaktayken akciğer grafisinde parankimal lezyonlar varlığında FVC ve FEV1'de düşme %40-70 hastada belirtilmektedir. Evre ile ilişkili olarak DLCO'da düşme olabilmekte, bazen de tek başına DLCO düşüklüğü görülmektedir. Fakat pulmoner infiltrasyon varlığında tüm solunum fonksiyonları normal de olabilmektedir. Obstrüksiyon olguların %30-50'sinden fazlasında bildirilmiştir (Moller 1999b). Sarkoidozda akciğer grafisi ve diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğu halde DLCO'da %20-25 oranında düşüklük görülebilir (Hunninghake et al. 1999b). Türkiye'de yapılan bir çalışmada olguların %40'ında FEV1'de, %37'sinde FVC'de ve %60'ında DLCO'da düşme saptanmıştır. Aynı çalışmada evre ilerledikçe FVC, FEV1 ve DLCO değerlerinin tümünde düşme olduğu ve DLCO'daki azalmanın daha ön planda olduğu bildirilmiştir (Çetinkaya et al. 2001). Altı dakika yürüme testi (6 DYT) sırasında desatürasyon gelişimi, henüz hastalık bulguları solunum fonksiyon testlerine yansımadan ortaya çıkan ilk bulgu olabilir.

Alhamad ve Baughman ve arkadaşlarının sarkoidozlu bir grup hastada yaptığı retrospektif çalışmada sırasıyla %73 ve %51’inde 6 dakika yürüme testinin 400 metre altında olduğu bildirilmiş (Alhamad 2009; Baughman, Sparkman, and Lower 2007). Yapılan iki çalışmada 6 DYT testi sırasında oksijen saturasyonunun %88’in altına inmesinin fibrotik İİP’de prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Eaton et al. 2005; Lama et al. 2003). Ayrıca İAH’si olan olgularda 6 DYT sırasında desaturasyon varlığının FVC, DLCO ve TLC ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Flaherty et al. 2006). Bizim çalışmamızda akciğer grafisine göre yapılan evrelemede evre 2 ve evre 4 olan 13 hastamızın 4’ünde FEV1 ve FVC’nin %80 altında olduğu görülürken aynı hasta grubunda 8 hastanın DLCO değerinde %80’in altında olduğu görüldü. Ayrıca 2 hasta evre 4 grubundaydı ve bu hastaların DLCO değeri %60’ın altında bulundu. Yine parankim tutulumunun olduğu 13 hastamızda FVC değeri %80’in altında olan 4 hasta olduğu görüldü fakat FVC değeri normal olan 9 hastanın 6’sında DLCO %80’in altında saptandı. Hastaların evresi arttıkça DLCO ve DLCO/VA değerlerinde düşme olduğu görüldü. Hastaların SFT değerleri ile evreler arasında sadece evre 0 ile evre 2 arasında FEV1/FVC’de ve evre 0 ile evre 1 arasında FEF25-75’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,04$; $p=0,03$). Difüzyon testine bakıldığında ise evre 4 ile diğer evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,005$). Bu grupta olan 13 hastamızın (evre2 ve evre 4) sadece 1’inde 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesinin 400 metrenin altında olduğu görüldü ve bu hasta evre 4 grup içerisinde olduğu ve yine FVC ve DLCO’sunun %60’ın altında olduğu görüldü. Aynı grup içerisindeki 6 hastada test sonrası desaturasyon olduğu görüldü. 6 dakika yürüme testinde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,005$). Akciğer tomografisi ile tekrar değerlendirildiğinde parankim tutulumu olan 19 hastanın 4’ünde FEV1 ve FVC değerlerinin, 9’unda da DLCO değerlerinin %80’in altında olduğu görüldü. SFT’si normal saptanan 15 hastanın 6’sında DLCO düşük saptandı. Parankim tutulumu olan ve olmayan hastaların sft, difüzyon testi ve 6 dk yürüme testi sonuçları incelendiğinde ise FEV1/FVC, FEF25-75 Litre ve yüzdesi, DLCO ve DLCO/VA’da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,007$, $p=0,01$; $p=0,008$). Bizim çalışmamızın sonuçları ile yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi. Parankim tutulum olan hastaların SFT değerleri normal olsa bile

DLCO'da düşüklük saptanabileceği ayrıca 6 dakika yürüme test bitiminde desaturasyon saptanabileceği sonucuna vardık. Bu sonuçlar bize difüzyon testinin diğer SFT yöntemlerine göre hastalığın evresini daha iyi yansıtan bir parametre olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda kardiyak tutulumu olan 11 hastanın 2'sinde FVC değeri %80'nin altında, 4 hastada DLCO değeri %80'nin altında olduğu görülmüştür. Aynı grup 3 hastada FVC değeri normal iken DLCO ve DLCO/VA değerleri normalin altında olduğu bulunmuştur. Kardiyak tutulumu olan hastaların 2'sinde 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesi 400 metrenin altında bulunmuştur ve 1'inde FVC ve DLCO değerinde düşüklük olduğu görülmüştür. 3 hastada test sonrası desaturasyon gözlenirken bu hastaların hepsinde yürüme mesafesinin 400 metre üzerinde olduğu fakat bu 3 hastanın DLCO değerlerinin ise korele olarak düşük olduğu görülmüştür. Kardiyak tutulumu olup SFT, DLCO değerlerinde düşüklük ve 6 dakika yürüme testinde desaturasyon saptanan hastaların parankim tutulumunun da olduğu, tek başına kardiyak tutulum saptanan hastalarda SFT, DLCO testlerinin normal değerlerde ve 6 dakika yürüme testinde desaturasyon olmadığı görüldü. Bu da bize bu testlerin parankim tutulumu ile ilgili daha çok bilgi verdiğini düşündürdü. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastaların sft, difüzyon testi ve 6 dk yürüme testi sonuçları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bu da kardiyak tutulumu olan sarkoidoz hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

Sarkoidozlu hastalarda yaşam kalitesini çeşitli faktörlerin etkilediği ancak bu etkilenimi gösteren yeterli sayıda çalışma olmadığı bildirilmiştir (Michielsen et al. 2006; De Vries and Drent 2008). Antoniou ve arkadaşlarının çalışmalarında FEV1 ve FVC yüzdelerinin St. George Kronik Solunum Anketinin alt bölümlerinin ilişkili olduğunu (Antoniou et al. 2006), Michielsen ve arkadaşlarının karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki azalmanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda dispnesi olan 18 hastanın 9'unda parankim tutulumu yoktu ve bu 9 hastanın 3'ünde EKO bulguları normal olmasına karşın kardiyak mr ile kalp tutulumunun olduğu saptanmıştı. Bu 3 hastada ise SFT ve DLCO değerlerinin normal olduğu, 6 dakika yürüme testi sonucunda desaturasyon olmadığı gözlemlendi. Bu da bize dispne yakınması ile gelen parankim

tutulumu saptanmayan ve SFT, DLCO ve 6 dakika yürüme testi sonucu desaturasyon gözlenmeyen hastalarda kardiyak mr ile tutulum saptanabileceğini bu hasta grubunda kardiyak mr gibi daha ileri tetkiklerin hastaların sağ kalım oranı ve yaşam kalitelerinin artırılması amacı ile erken dönemde yapılması gerektiği görüşünderiz. Dispnesi olup parankim tutulumu da olan 9 hastamızın 2'sinde FEV1 ve FVC'si düşük saptanmışken 4'ünde DLCO düşük saptanmıştır. Bu 9 hastanın 3'ünde SFT değerleri normal iken DLCO'su düşük bulunmuştur. Yine aynı grupta sadece 1 hastada 6 dakika yürüme testi mesafesi 400 metrenin altında saptanmışken 4 hastada desaturasyon olduğu gözlenmiştir. Halsizliği olan 28 hastanın 13'ünde parankim tutulumu yoktu ve bu 13 hastanın sadece 3'ünde kardiyak mr ile kalp tutulumu vardı. Bu grupta SFT ve DLCO değerleri normal ve 6 dakika yürüme testi sonucu desaturasyon olmadığı görüldü. Halsizlik şikayeti olan ve parankim tutulumu gösteren 15 hasta vardı. Bunların 3'ünde FEV1 ve FVC değerleri düşük iken 7'sinde DLCO değerinin düşük olduğu gözlendi ve 1 hastada 6 dakika yürüme testi mesafesinin 400 metre altında olduğu, 4'ünde ise test sonu desaturasyon olduğu görüldü. Yine aynı grup hastada 6 hastanın FEV1 ve FVC değerleri normal aralıkta iken DLCO'da düşüklük olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında dispne ve halsizlik yakınması ile başvuran sarkoidoz hastalarında DLCO kapasitesi ölçümünün parankimal hastalığı göstermede diğer testlere göre daha fazla katkı sağlayabileceği sonucuna vardık.

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), normal akciğer fonksiyon testi sonuçları olan ve akciğer radyolojisinde henüz parankim tutulumu göstermeyen sarkoidozlu hastalar ile parankim tutulumunun erken döneminde pulmoner gaz değişim bozukluğunun saptanmasında yararlı olabilecek bir testtir (Marcellis et al. 2013; Kollert et al. 2011; Medinger, Khouri, and Rohatgi 2001). Ayrıca akciğer fonksiyonlarında olabilecek düşüşleri önceden tahmin edebilmeye yardımcıdır (Lopes et al. 2012). Yine Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), kardiyovasküler fonksiyon da dahil olmak üzere fiziksel performansı ölçmek için yaygın olarak erişilebilir bir yöntemdir. KPET sarkoidozda maksimal egzersizde anormal olarak artmış bir alveoler arteriyel oksijen basıncı gradyanı; gaz değişim bölgesini, bariyer kalınlığını, ventilasyon-perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğunun bozulmasını veya karışık venöz kandaki oksijen düşüşünü yansıtabilir (Lopes et al. 2011; Barros et al. 2004).

KPET'in erken dönem KOAH ve interstisyel akciğer hastalığını ayırt etmede yararlı olmadığına bilinmesine karşın son yıllarda sarkoidozda spirometrik ölçümler normal olsa bile KPET ile egzersizde solunumsal kısıtlanmanın gösterilebileceği konusunda çalışmalar vardır (Delobbe et al. 2002). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmese de hastaların evreleri arttıkça VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm), PetCO₂ peak (mmHg) değerlerinde azalma olduğunu gördük. Bu sonuçlar hastaların parankimal tutulumlarının şiddetinin artmasına bağlı olarak V/Q oranındaki bozukluğun özellikle egzersizde belirginleşmesi ve bu nedenle de kalp hızı yanıtının, dakika ventilasyonun bir kompensasyon olarak artması ile açıklanabilir. Çalışmamızda evrelere göre bu parametrelerde karşılaştırma olgu sayısının evrelere göre dağıtıldığında az olması nedeni ile yapılamamıştır. Bu nedenle parankim tutulumun olduğu daha yüksek sayıdaki hasta grupları ile KPET parametreleri ile evre ilişkisine bakılması gerektiği görüşündeyiz.

Dispnesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise yine VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm), PetCO₂ peak (mmHg) değerlerinde azalma olduğunu saptadık. Dispnesi olan ve olmayan hastalar arasında VO₂/Kg(ml/min/kg) peak değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p=0,04). Bu sonuç, efor sırasında oksijen sunumunu artıramayan hastalarda dispnenin gelişmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda halsizliği olan ve olmayan hastalar arasında KPET sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Parankim tutulumu olan ve olmayan, kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalara baktığımızda yine VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm), PetCO₂ peak (mmHg) değerlerindeki düşüş belirgindi. Ayrıca hasta popülasyonumuzda KPET parametrelerinden en düşük VO₂ peak değerleri bazal dönem, ısınma, egzersiz ve toparlanma dönemlerinde en düşük olarak kardiyak tutulum olan olgularda gözlemlendi (Şekil). Bu nedenle, sarkoidozlu hastalarda KPET sonuçlarında VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm), PetCO₂ peak (mmHg) değerlerinin düşük saptanmasının parankim tutulumu dışında kalp tutulumunu da işaret edebileceğini, bu hastalarda olası kardiyak tutulum açısından da ileri tetkikle değerlendirilmesi gerektiğini düşündük. Daha geniş sayıda kalp

tutulumu olan sarkoidozlu serilerde KPET analizi yapılarak VO₂ peak ve diğer parametreler için bir eşik değer saptanabileceği ve bu nedenle yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu inancındayız.

Bizim çalışmamızda KPET değerleri ile solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında VO₂ peak ml/min ile FEV₁ litre, FVC litre, PEF litre, DLCO ve DLCO/VA değerleri arasında, VO₂ peak ml/min/kg ile FEV₁ litre ve FVC litre arasında düşük pozitif korelasyon olduğu görüldü. VO₂/HR (ml/bpm) peak değeri ile FEV₁ litre, FVC litre, DLCO/VA arasında düşük pozitif korelasyon, DLCO ile orta yüksek korelasyon olduğu görüldü. KPET'in hiçbir değeri ile 6 dakika yürüme mesafesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Fakat kardiyak tutulumu olup parankim tutulumu olmayan 5 hasta incelendiğinde 6 dakika yürüme mesafesi azaldıkça VO₂ ml/min peak ve VO₂/HR (ml/bpm) peak değerlerinde düşme olduğu görüldü. Bu da bize KPET'in olmadığı merkezlerde veya uygun olmayan hastada submaksimal bir test olan 6 dakika yürüme testinin tercih edilebileceğini düşündürdü.

Sarkoidozun tedavi şekli, tedavi süresi ve şekli halen tam olarak görüş birliğine dayandırılmamıştır. Spontan remisyon oranının yüksek olmasına rağmen organ hasarı oluşmuşsa tedavi daha az başarıya ulaşmaktadır (Duru et al.). Bizim çalışmamızda da bu veriler doğrultusunda 19 hastaya oral steroid tedavisi başlanmıştır. Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda SFT, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarına bakıldığında DLCO değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p=0,01). 6 dakika yürüme mesafesinin de tedavi almayan hastalarda daha fazla olduğu görüldüğü fakat istatistiksel olarak fark gözlenmediği görülmüştür. Bu da tedavinin daha çok kardiyopulmoner tutulum gösteren hastalara başlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm) değerlerinde farklılık gözlemlendi ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Uzun süreli steroid kullanımının çeşitli hasta gruplarında miyopati yapabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Perkoff et al. 1959). Bu nedenle, oral steroid alan hastalarda daha çok kardiyopulmoner tutulumun olması ve steroidlere bağlı olası miyopatinin bu sonuçlara neden olabileceğini düşündük.

Bu çalışma, sarkoidoz olgularında KPET'in parankimal ve / veya kardiyak tutulumu saptamada tanı değeri yüksek, noninvazif ve ucuz bir yöntem olarak ümit verici bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımız difüzyon kapasitesi ölçümünün de bu hastalarda parankimal hastalığı saptamada diğer SFT parametrelerine göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın zayıf yanları; KPET'in sayılı merkezde yapılıyor olması, deneyimli hekim sayısının azlığı, hasta uyumunun zor olması nedenleriyle sık kullanılmayan bir yöntem oluşu ve sonuçlarımızı karşılaştırmak için yeterli sayıda yayın olmamasıdır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de daha geniş sarkoidozlu hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 2006-Eylül 2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran başvuran sarkoidoz hastalığı tanısı ile takibe alınmış 36 hasta dahil edildi.
2. Hastaların %16,6'sı erkek, %83,3'ü kadındı.
3. Hastaların yaş aralığı 29-65 olup yaş ortalaması $51,3 \pm 9,9$ idi. Erkeklerde yaş ortalaması $41,3 \pm 6,3$ iken kadınlarda $53,4 \pm 9,3$ idi.
4. Hastaların %86,1'inde sigara kullanım öyküsü yok iken %13,9'unda sigara kullanım öyküsü mevcuttu.
5. Çalışmamızda halsizlik (%77,8), artralji (%58,3), dispne (%50) hastalardaki başlıca semptomlardı ve bu semptomları takiben en sık öksürük (%47,2) semptomu görüldü.
6. Tanı anında çekilen akciğer grafilerinde hastalarımızın 5'i (%13,9) evre 0, 13'ü (%36,1) evre 1, 17'si (%47,2) evre2, 1'i (%2,8) evre 3 olduğu ve hiç evre 4 hastamızın olmadığı görüldü.
7. Akciğer tomografilerine bakıldığında ise hastalarımızın 11'i (%30,4) evre 1, 24'ü (%66,7) evre 2, 1'i (%2,8) evre 3 olduğu evre 0 ve 4 hastamızın olmadığı görüldü.
8. KPET öncesi çekilen akciğer grafilerine bakıldığında hastalarımızın 13'ü (%36,1) evre 0, 10'u (%27,8) evre 1, 11'i (%30,4) evre2 ve 2'si (%5,6) evre 4 olduğu ve evre 3 hastamızın olmadığı görüldü.
9. BT'ler incelendiğinde ise hastaların 6'sı (%16,7) evre 0, 11'i (%30,4) evre 1, 17'si (%47,2) evre 2 ve 2'sinin (%5,6) evre 4 olduğu ve hiç evre 3 hastamızın olmadığı görüldü.
10. İzlem başı akciğer grafisiyle evre 0 olarak değerlendirilen 5 hastanın BT ile evreleme yapıldığında aslında 1 hastanın evre 2 olduğu 4 hastanın evre 1 olduğu ve evre 0 hastanın olmadığı, 6 hastanın akciğer grafisiyle evre 1 iken tomografi ile evre 2 olduğu görüldü.
11. KPET öncesi çekilen akciğer grafisiyle evre 0 olarak değerlendirilen 7 hastanın BT ile evrelemesi yapıldığında 1 hastanın evre 2 olduğu diğerlerinin

evre 1 olduğu görüldü. Evre 1 olarak değerlendirilen 5 hastanın da evre 2 olduğu görüldü.

12. Çalışmamızda en sık cilt tutulumu ikinci sıklıkta ise kalp tutulumu olduğu gözlenmiştir.
13. Cilt tutulumu olan hastaların hepsinin kadın olduğu, kalp tutulumu olan hastaların ise çoğunluğunun kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür.
14. Göz tutulumu ise sadece 1 hastamız da görülmüştür.
15. Çalışmamızda ilk sırada % 33 ile mediastinoskopi ve sırasıyla EBUS (%17), cilt biyopsisi (%14), EUS (%11), periferik LAP biyopsisi (%6), bronkoskopi (%5) ve transtorakal biyopsi (%3) ile tanı koyulduğu görüldü.
16. 2 hastada (%5,6) FEV1/FVC < 70, 6 hastada (%16,6) %FVC < 80 ve 5 hastada (%13,8) ise %FEV1 < 80' in altında idi.
17. Difüzyon testinde ise 10 hastada (%27,7) DLCO değeri beklenene göre düşük, 7 hastada (%19,4) DLCO/VA oranı 80'nin altında idi.
18. Üç hastada ise DLCO/VA oranı DLCO'nun düşük olmasına rağmen normal idi.
19. Akciğer grafisine göre yapılan evrelemede evre 2 ve evre 4 olan 13 hastamızın 4'ünde FEV1 ve FVC'nin %80 altında olduğu görülürken aynı hasta grubunda 8 hastanın DLCO değerinde %80'nin altında olduğu görüldü.
20. Ayrıca 2 hasta evre 4 grubundaydı ve bu hastaların DLCO değeri %60'ın altında bulundu.
21. Parankim tutulumunun olduğu 13 hastamızda FVC değeri %80'nin altında olan 4 hasta olduğu görüldü fakat FVC değeri normal olan 9 hastanın 6'sında DLCO %80'nin altında saptandı.
22. Hastaların evresi arttıkça DLCO ve DLCO/VA değerlerinde düşme olduğu görüldü.
23. Hastaların SFT değerleri ile evreler arasında sadece evre 0 ile evre 2 arasında FEV1/FVC'de ve evre 0 ile evre 1 arasında FEF25-75'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,04; p=0,03).
24. Difüzyon testine bakıldığında ise evre 4 ile diğer evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p<0,005).

25. Parankim tutulumu olan 13 hastamızın (evre2 ve evre 4) sadece 1'inde 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesinin 400 metrenin altında olduğu görüldü ve bu hasta evre 4 grup içerisinde olduğu ve yine FVC ve DLCO'sunun %60'ın altında olduğu görüldü.
26. Aynı grup içerisindeki 6 hastada test sonrası desaturasyon olduğu görüldü. 6 dakika yürüme testinde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,005$).
27. Parankim tutulumu olan ve olmayan hastaların sft, difüzyon testi ve 6 dk yürüme testi sonuçları incelendiğinde ise FEV1/FVC, FEF25-75 Litre ve yüzdesi, DLCO ve DLCO/VA'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,007$, $p=0,01$; $p=0,008$).
28. Çalışmamızda kardiyak tutulumu olan 11 hastanın 2'sinde FVC değeri %80'nin altında, 4 hastada DLCO değeri %80'nin altında olduğu görülmüştür.
29. Kardiyak tutulumu olan hastaların 2'sinde 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesi 400 metrenin altında bulunmuştur, 3 hastada test sonrası desaturasyon gözlenirken bu hastaların hepsinde yürüme mesafesinin 400 metre üzerinde olduğu fakat bu 3 hastanın DLCO değerlerinin ise korele olarak düşük olduğu görülmüştür.
30. Kardiyak tutulumu olup SFT, DLCO değerlerinde düşüklük ve 6 dakika yürüme testinde desaturasyon saptanan hastaların parankim tutulumunun da olduğu, tek başına kardiyak tutulum saptanan hastalarda SFT, DLCO testlerinin normal değerlerde ve 6 dakika yürüme testinde desaturasyon olmadığı görüldü
31. Dispnesi olan 18 hastanın 9'unda parankim tutulumu yoktu ve bu 9 hastanın 3'ünde EKO bulguları normal olmasına karşın kardiyak mr ile kalp tutulumunun olduğu saptanmıştı. Bu 3 hastada ise SFT ve DLCO değerlerinin normal olduğu, 6 dakika yürüme testi sonucunda desaturasyon olmadığı gözlemlendi.
32. Halsizliği olan 28 hastanın 13'ünde parankim tutulumu yoktu ve bu 13 hastanın sadece 3'ünde kardiyak mr ile kalp tutulumu vardı. Bu grupta SFT

ve DLCO değerleri normal ve 6 dakika yürüme testi sonucu desaturasyon olmadığı görüldü.

33. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmese de hastaların evreleri arttıkça VO2 peak (ml/min) (ml/min/kg), VO2/HR peak (ml/bpm), PetCO2 peak (mmHg) değerlerinde azalma olduğunu gördük.
34. Dispnesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise yine VO2 peak (ml/min) (ml/min/kg), VO2/HR peak (ml/bpm), PetCO2 peak (mmHg) değerlerinde azalma olduğunu saptadık. Dispnesi olan ve olmayan hastalar arasında VO2/Kg(ml/min/kg) peak değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,04$).
35. Halsizliği olan ve olmayan hastalar arasında KPET sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
36. Parankim tutulumu olan ve olmayan, kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalara baktığımızda yine VO2 peak (ml/min) (ml/min/kg), VO2/HR peak (ml/bpm), PetCO2 peak (mmHg) değerlerindeki düşüş belirgindi.
37. Hasta popülasyonumuzda KPET parametrelerinden en düşük VO2 peak değerleri bazal dönem, ısınma, egzersiz ve toparlanma dönemlerinde en düşük olarak kardiyak tutulum olan olgularda gözlemlendi.
38. KPET değerleri ile solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında VO2 peak ml/min ile FEV1 litre, FVC litre, PEF litre, DLCO ve DLCO/VA değerleri arasında, VO2 peak ml/min/kg ile FEV1 litre ve FVC litre arasında düşük pozitif korelasyon olduğu görüldü.
39. VO2/HR (ml/bpm) peak değeri ile FEV1 litre, FVC litre, DLCO/VA arasında düşük pozitif korelasyon, DLCO ile orta yüksek korelasyon olduğu görüldü.
40. KPET'in hiçbir değeri ile 6 dakika yürüme mesafesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Fakat kardiyak tutulumu olup parankim tutulumu olmayan 5 hasta incelendiğinde 6 dakika yürüme mesafesi azaldıkça VO2 ml/min peak ve VO2/HR (ml/bpm) peak değerlerinde düşme olduğu görüldü.
41. Oral steroid tedavisi alan ve olmayan hastalarda SFT, difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarına bakıldığında DLCO değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,01$).

42. 6 dakika yürüme mesafesinin de tedavi almayan hastalarda daha fazla olduğu görüldüğü fakat istatistiksel olarak fark gözlenmediği görülmüştür.
43. Oral steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda VO₂ peak (ml/min) (ml/min/kg), VO₂/HR peak (ml/bpm) değerlerinde farklılık gözlendi ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü.



7.KAYNAKLAR

- Agostini, Carlo, Fausto Adami, and Gianpietro Semenzato. 2000. 'New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma', *Current opinion in rheumatology*, 12: 71-76.
- Agostini, Carlo, Alessia Meneghin, and Gianpietro Semenzato. 2002. 'T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis', *Current opinion in pulmonary medicine*, 8: 435-40.
- Akkoca, O, Gülbay B Eriş, A Kaya, C Atinkaya, H Kutlay, G Karabiyikoğlu, and H Akay. 2003. '[The importance of exercise testing for the functional assessment of lung resectional candidates]', *Tuberkuloz ve toraks*, 52: 307-14.
- Albouaini, Khaled, Mohaned Egred, Albert Alahmar, and David Justin Wright. 2007. 'Cardiopulmonary exercise testing and its application', *Heart*, 93: 1285-92.
- Alhamad, Esam H. 2009. 'The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis', *Annals of thoracic medicine*, 4: 60.
- Antoniou, Katerina M, Nikolaos Tzanakis, Argyris Tzouvelekis, Maria Samiou, Emmanouil K Symvoulakis, Nikolaos M Sifakas, and Demosthenes Bouros. 2006. 'Quality of life in patients with active sarcoidosis in Greece', *European journal of internal medicine*, 17: 421-26.
- Baran, Ateş, Ferhan Özşeker, Döndü Güneylüoğlu, Sevinç Bilgin, Sülhattin Arslan, Çağla Uyanusta, and Esen Akkaya. 2004. 'Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim', *Toraks dergisi*, 5: 160-5.
- Barbers, Richard G. 1997. 'Role of transplantation (lung, liver, and heart) in sarcoidosis', *Clinics in chest medicine*, 18: 865-74.
- Bargagli, E, B Magi, C Olivieri, N Bianchi, C Landi, and P Rottoli. 2011. 'Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients', *Respiratory medicine*, 105: 775-80.
- Bargagli, Elena, David Bennett, Claudia Maggiorelli, Pasquale Di Sipio, Maria Margollicci, Nicola Bianchi, and Paola Rottoli. 2013. 'Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis', *Journal of clinical immunology*, 33: 264-70.
- Barros, Walder GP, J Alberto Neder, Carlos AC Pereira, and Luiz E Nery. 2004. 'Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis', *Respiration*, 71: 367-73.
- Baughman, Robert P, Daniel A Culver, and Marc A Judson. 2011. 'A concise review of pulmonary sarcoidosis', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183: 573-81.
- Baughman, Robert P, Brian K Sparkman, and Elyse E Lower. 2007. 'Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis', *CHEST Journal*, 132: 207-13.
- Baughman, Robert P, Alvin S Teirstein, Marc A Judson, Milton D Rossman, Henry Yeager Jr, Eddy A Bresnitz, LOUIS DePALO, Gary Hunninghake, Michael C Iannuzzi, and Carol J Johns. 2001. 'Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164: 1885-89.
- Brewerton, DA, Ch Cockburn, DC James, DG James, and E Neville. 1977. 'HLA antigens in sarcoidosis', *Clinical and experimental immunology*, 27: 227.

- Broaddus, V Courtney, Robert C Mason, Joel D Ernst, Talmadge E King Jr, Stephen C Lazarus, John F Murray, Jay A Nadel, Arthur Slutsky, and Michael Gotway. 2015. *Murray & Nadel's textbook of respiratory Medicine* (Elsevier Health Sciences).
- Costabel, U, GW Hunninghake, and Sarcoidosis Statement Committee. 1999. 'ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis', *European Respiratory Journal*, 14: 735-37.
- Crouser, Elliott D, Gerard Lozanski, Charity C Fox, David W Hauswirth, Rekha Raveendran, and Mark W Julian. 2010. 'The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- α therapy', *CHEST Journal*, 137: 1432-35.
- Çetinkaya, Erdoğan, P Yıldız, Figen Kadakal, S Altın, Arman Poluman, and V Yılmaz. 2001. 'Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz', *Solunum Hastalıkları*, 12: 284-8.
- de Boer, Sally, David G Milne, Irene Zeng, and Margaret L Wilsher. 2009. 'Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis?', *Thorax*, 64: 436-39.
- De Vries, Jolanda, and Marjolein Drent. 2008. 'Quality of life and health status in sarcoidosis: a review of the literature', *Clinics in chest medicine*, 29: 525-32.
- Delobbe, A, H Perrault, J Maitre, S Robin, C Hossein-Foucher, B Wallaert, and B Aguilaniu. 2002. 'Impaired exercise response in sarcoid patients with normal pulmonary function', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, 19: 148-53.
- Demirkok, Sevtap Sipahi, Metin Basaranoglu, Eylem Deniz Akinci, and Tuncer Karayel. 2007. 'Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience', *Respiratory medicine*, 101: 1147-54.
- Doğanay, A, and ÖÖ Kumbasar. 1999. 'Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz', *Birinci Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*,: 5-134.
- Douglas, J GRAHAM, WILSON G Middleton, JOHN Gaddie, GAVIN R Petrie, YF Choo-Kang, ROBIN J Prescott, and GRAHAM K Crompton. 1986. 'Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers?', *Thorax*, 41: 787-91.
- Dubrey, Simon W, and Rodney H Falk. 2010. 'Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis', *Progress in cardiovascular diseases*, 52: 336-46.
- Duru, Serap, Özlem Sever, Burcu Oktay, İlteriş Bardakçı, and Sadık Ardıç. 'Araştırmalar/Original Articles Sarkoidoz: 2001-2009 Yılları Arası İzlem', *ACE*, 20: 85.
- Eaton, Tam, Pam Young, David Milne, and Athol U Wells. 2005. 'Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171: 1150-57.
- Enright, Paul L, and Duane L Sherrill. 1998. 'Reference equations for the six-minute walk in healthy adults', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158: 1384-87.
- Erdal, Barbaros Selnur, Elliott D Crouser, Vedat Yildiz, Mark A King, Andrew T Patterson, Michael V Knopp, and Bradley D Clymer. 2012. 'Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with

- pulmonary function in pulmonary sarcoidosis', *CHEST Journal*, 142: 1589-97.
- Erdinç, Münevver, Zeynep A Aytemur, and Ertürk Erdinç. 2002. 'Akciğer Sarkoidozunda Radyolojik Bulgular, Solunum Fonksiyon Testleri ve Bronkoalveoler Lavaj Bulguları Arasındaki İlişki', *Tuberkuloz ve toraks*, 50: 239-45.
- Ferrazza, AM, D Martolini, G Valli, and P Palange. 2009. 'Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases', *Respiration*, 77: 3-17.
- Field, S, AO Regan, K Sheahan, and P Collins. 2010. 'Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept', *Clinical and experimental dermatology*, 35: 795-96.
- Fishman, Alfred P, Jack A Elias, Jay A Fishman, Michael A Grippi, Larry R Kaiser, and Robert M Senior. 1997. *Fishman's pulmonary diseases and disorders. Volume 1* (McGraw-Hill Inc.).
- Fishman, AP. 1998. "Pulmonary hypertension and cor pulmonale Fishman AP (ed), *Pulmonary diseases and disorders.*" In.: New York, McGraw-Hill.
- Flaherty, Kevin R, Adin-Cristian Andrei, Susan Murray, Chris Fraley, Thomas V Colby, William D Travis, Vibha Lama, Ella A Kazerooni, Barry H Gross, and Galen B Toews. 2006. 'Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174: 803-09.
- Fraser, Richard S, NL Müller, Neil Colman, and PD Pare. 1999. *Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest. Volumes 1-4* (Wb Saunders).
- Group, ACCESS Research. 1999. 'Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)', *Journal of clinical epidemiology*, 52: 1173-86.
- Grunewald, Johan. 2008. 'Genetics of sarcoidosis', *Current opinion in pulmonary medicine*, 14: 434-39.
- Gupta, D, AD Singh, and R Agarwal. 2010. 'Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India', *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease*, 27: 19-26.
- Harf, RA, C Ethevenaux, J Gleize, M PERRIN-FAYOLLE, JC Guerin, and C Ollagnier. 1986. 'Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 465: 625-31.
- Hiramitsu, S, S Morimoto, A Uemura, Y Kato, K Kimura, M Ohtsuki, S Kato, A Sugiura, K Miyagishima, and H Hishida. 2005. 'National survey on status of steroid therapy for cardiac sarcoidosis in Japan', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, 22: 210-13.
- Huart, A, N Kamar, JM Lanau, A Dahmani, D Durand, and L Rostaing. 2006. 'Sarcoidosis-related hypercalcemia in 3 chronic hemodialysis patients', *Clinical nephrology*, 65.
- Hunninghake, GW, U Costabel, M Ando, R Baughman, JF Cordier, R Du Bois, A Eklund, M Kitaichi, J Lynch, and G Rizzato. 1999a. 'ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal*

- of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, 16: 149.
- . 1999b. 'ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG*, 16: 149.
- Hutchinson, J. 1877. 'Case of livid papillary psoriasis', *Illustrations of clinical surgery*, 1: 42-43.
- . 1999a. 'Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ER', *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 55.
- . 1999b. 'Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ER', *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 736-55.
- Iannuzzi, Michael C, and Benjamin A Rybicki. 2007. 'Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 4: 108-16.
- Ikonomopoulos, JA, VG Gorgoulis, NG Kastrinakis, AA Galanos, A Karameris, and Ch Kittas. 1999. 'Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoid patients and molecular diagnostic evaluation of the results', *In vivo (Athens, Greece)*, 14: 761-65.
- Johns, CJ. 1988. 'Sarkoidosis,. In: Pulmonary disease and disorders', *Mc Graw-Hill Book Company*: 619-44.
- Judson, Marc A. 2008a. 'The diagnosis of sarcoidosis', *Clinics in chest medicine*, 29: 415-27.
- . 2008b. 'Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment', *The American Journal of the medical sciences*, 335: 26-33.
- Kalajian, Andrew H, Jonathan R Van Meter, and Jeffrey P Callen. 2009. 'Sarcoid anemia and leukopenia treated with methotrexate and mycophenolate mofetil', *Archives of dermatology*, 145: 905-09.
- Kataria, Yash P, and John F Holter. 1997. 'Immunology of sarcoidosis', *Clinics in chest medicine*, 18: 719-39.
- Keir, Greg, and Athol U Wells. 2010. "Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test?" In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 409-18. © Thieme Medical Publishers.
- Kim, Jessica S, Marc A Judson, Robert Donnino, Michael Gold, Leslie T Cooper, Eric N Prystowsky, and Stephen Prystowsky. 2009. 'Cardiac sarcoidosis', *American heart journal*, 157: 9-21.
- Kollert, Florian, Barbara Geck, Rolf Suchy, Rudolf A Jörres, Michael Arzt, Dominic Heidinger, Okka W Hamer, Antje Prasse, Joachim Müller-Quernheim, and

- Michael Pfeifer. 2011. 'The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis', *Respiratory medicine*, 105: 122-29.
- Kumbasar, Ö.Ö. 2010. 'Sarkoidoz: Solunum Sistemi ve Hastalıkları', *İstanbul Tıp kitabevi*: 1101-11.
- Lama, Vibha N, Kevin R Flaherty, Galen B Toews, Thomas V Colby, William D Travis, Qi Long, Susan Murray, Ella A Kazerooni, Barry H Gross, and Joseph P Lynch III. 2003. 'Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168: 1084-90.
- Lopes, Agnaldo José, Sara Lucia Silveira de Menezes, Cristina Márcia Dias, Juliana Flávia de Oliveira, Míriam Raquel Meira Mainenti, and Fernando Silva Guimarães. 2011. 'Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis', *Lung*, 189: 425.
- Lopes, AJ, SLS Menezes, CM Dias, JF Oliveira, MRM Mainenti, and FS Guimarães. 2012. 'Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis', *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45: 256-63.
- Lynch, Joseph P, Yan Ling Ma, Michael N Koss, and Eric S White. 2007. "Pulmonary sarcoidosis." In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 053-74. Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
- Macintyre, N, RO Crapo, G Viegi, DC Johnson, CPM Van der Grinten, V Brusasco, F Burgos, R Casaburi, A Coates, and P Enright. 2005. 'Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung', *European Respiratory Journal*, 26: 720-35.
- Maliarik, Mary J, Benjamin A Rybicki, Emily Malvitz, Roberta G Sheffer, Marcie Major, John Popovich Jr, and Michael C Iannuzzi. 1998. 'Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158: 1566-70.
- Marangoni, Sabrina, Vincenza Argentiero, and Bruno Tavolato. 2006. 'Neurosarcoidosis', *Journal of neurology*, 253: 488-95.
- Marcellis, Rik GJ, AF Lenssen, MDP Elfferich, J De Vries, S Kassim, K Foerster, and M Drent. 2011. 'Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis', *European Respiratory Journal*, 38: 628-34.
- Marcellis, Rik GJ, Antoine F Lenssen, Geeuwke J de Vries, Robert P Baughman, Chris P van der Grinten, Johnny A Verschakelen, Jolanda De Vries, and Marjolein Drent. 2013. 'Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients?', *Lung*, 191: 43-52.
- Marciniuk, Darcy D, and Charles G Gallagher. 1994. 'Clinical exercise testing in interstitial lung disease', *Clinics in chest medicine*, 15: 287-303.
- Medinger, Ann E, Samir Khouri, and Prashant K Rohatgi. 2001. 'Sarcoidosis: the value of exercise testing', *CHEST Journal*, 120: 93-101.
- Michielsen, Helen J, Tatjana Peros-Golubicic, Marjolein Drent, and Jolanda De Vries. 2006. 'Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population', *Respiration*, 74: 401-05.

- Mihailovic-Vucinic, Violeta, and Dragana Jovanovic. 2008. 'Pulmonary sarcoidosis', *Clinics in chest medicine*, 29: 459-73.
- Mitropoulos, FA, CS Floudas, MA Kanakis, and GA Vaiopoulos. 2009. 'Cardiac sarcoidosis', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 57: 187-90.
- Moller, David R, and Edward S Chen. 2002. 'What causes sarcoidosis?', *Current opinion in pulmonary medicine*, 8: 429-34.
- Moller, DR. 1999a. 'Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis', *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, 16: 24-31.
- . 1999b. 'Diffuse lung diseases, sarcoidosis', *Comprehensive Respiratory Medicine. Harcourt Brace and Company*: 1-6.
- Musellim, B, OO Kumbasar, G Ongen, E Cetinkaya, H Turker, E Uzaslan, E Yenturk, O Uzun, L Saglam, and G Celik. 2009. 'Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis', *Respiratory medicine*, 103: 907-12.
- Nardi, Annelyse, Pierre-Yves Brillet, Philippe Letoumelin, Frédéric Girard, Michel Brauner, Yurdagul Uzunhan, Jean-Marc Naccache, Dominique Valeyre, and Hilario Nunes. 2011. 'Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death', *European Respiratory Journal*, 38: 1368-73.
- Navani, Neal, David R Lawrence, Shyam Kolvekar, Martin Hayward, Dorcas McAsey, Gabrijela Kocjan, Mary Falzon, Arrigo Capitanio, Penny Shaw, and Stephen Morris. 2012. 'Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186: 255-60.
- Newman, Lee S, Cecile S Rose, Eddy A Bresnitz, Milton D Rossmann, Juliana Barnard, Margaret Frederick, Michael L Terrin, Steven E Weinberger, David R Moller, and Geoffrey McLennan. 2004. 'A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170: 1324-30.
- Newman, Lee S, Cecile S Rose, and Lisa A Maier. 1997. 'Sarcoidosis', *The New England journal of medicine*, 336: 1224.
- Nishino, Mizuki, Karen S Lee, Harumi Itoh, and Hiroto Hatabu. 2010. 'The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis', *European journal of radiology*, 73: 66-73.
- Ohira, Hiroshi, Ichizo Tsujino, Shinji Ishimaru, Noriko Oyama, Toshiki Takei, Eriko Tsukamoto, Masatake Miura, Shinji Sakaue, Nagara Tamaki, and Masaharu Nishimura. 2008. 'Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35: 933-41.
- Okumus, Gulfer, Benan Musellim, Erdogan Cetinkaya, Hatice Turker, Esra Uzaslan, Esin Yenturk, Oguz Uzun, Leyla Saglam, Ozlem Ozdemir Kumbasar, and Gokhan Celik. 2011. 'Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey', *Respirology*, 16: 446-50.

- Older, Raul, Robert Smith, Beter Courtney, and Rodney Hone. 1993. 'Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing', *Chest*, 104: 701-04.
- Palange, P, SA Ward, KH Carlsen, R Casaburi, CG Gallagher, Rik Gosselink, DE O'Donnell, L Puente-Maestu, AM Schols, and S Singh. 2007. 'Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice', *European Respiratory Journal*, 29: 185-209.
- Perkoff, Gerald T, Robert Silber, Frank H Tyler, GE Cartwright, and MM Wintrobe. 1959. 'Studies in disorders of muscle: XII. Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17-hydroxycorticosteroids', *The American journal of medicine*, 26: 891-98.
- Pierre-Louis, Bredy, Aakanksha Prasad, and William H Frishman. 2009. 'Cardiac manifestations of sarcoidosis and therapeutic options', *Cardiology in review*, 17: 153-58.
- Rothova, Aniki. 2000. 'Ocular involvement in sarcoidosis', *British Journal of Ophthalmology*, 84: 110-16.
- Rybicki, Benjamin A, and Michael C Iannuzzi. 2007. "Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects." In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 022-35. Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
- Rybicki, Benjamin A, MICHAEL C IANNUZZI, MARGARET M FREDERICK, BRUCE W THOMPSON, MILTON D ROSSMAN, EDDY A BRESNITZ, MICHAEL L TERRIN, DAVID R MOLLER, JULIANA BARNARD, and ROBERT P BAUGHMAN. 2001. 'Familial aggregation of sarcoidosis: a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164: 2085-91.
- Sahoo, DH, D Bandyopadhyay, M Xu, K Pearson, JG Parambil, CA Lazar, JT Chapman, and DA Culver. 2011. 'Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis', *European Respiratory Journal*, 38: 1145-50.
- Schutt, Amanda C, Wendy M Bullington, and Marc A Judson. 2010. 'Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study', *Respiratory medicine*, 104: 717-23.
- Sergysels, Roger, Kieran Killian, and J Roca. 1997. 'Exercise testing in the assessment of impairment/disability', *European Respiratory Monograph*, 2: 115-28.
- Sharma, OP. 2005. 'Definition and history of sarcoidosis', *European Respiratory Monograph*, 32: 1.
- Sharma, SK, A Mohan, and JS Guleria. 2001. 'Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis', *The Journal of the Association of Physicians of India*, 49: 697-704.
- Sobic-Saranovic, Dragana, Isidora Grozdic, Jelica Videnovic-Ivanov, Violeta Vucinic-Mihailovic, Vera Artiko, Djordjije Saranovic, Aleksandra Djuric-Stefanovic, Dragan Masulovic, Strahinja Odalovic, and Aleksandra Ilic-Dudvarski. 2012. 'The utility of 18F-FDG PET/CT for diagnosis and

- adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis', *Journal of Nuclear Medicine*, 53: 1543-49.
- Spagnolo, Paolo, and Roland M du Bois. 2007. 'Genetics of sarcoidosis', *Clinics in dermatology*, 25: 242-49.
- Spruit, MA, MJ Thomeer, Rik Gosselink, Thierry Troosters, Ahmad Kasran, AJT Debrock, MG Demedts, and Marc Decramer. 2005. 'Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status', *Thorax*, 60: 32-38.
- Striz, Ilja, You-Ming Wang, Oya Kalaycioglu, and Ulrich Costabel. 1992. 'Expression of alveolar macrophage adhesion molecules in pulmonary sarcoidosis', *Chest*, 102: 882-86.
- Sverrild, Asger, Vibeke Backer, Kirsten Ohm Kyvik, Jaakko Kaprio, Nils Milman, Claus Bo Svendsen, and Simon Francis Thomsen. 2008. 'Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study', *Thorax*, 63: 894-96.
- Talmadge, EK, RF Kevin, and H Helen. 'Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids', *uptodate*.
- Teirstein, Alvin S. 1986. 'The Kveim-Siltzbach test', *Clinics in dermatology*, 4: 154-64.
- Tomita, Hiroshi, Yasutaka Ina, Yoshiki Sugiura, Shigeki Sato, Haruhiko Kawaguchi, Munehiko Morishita, Masahiko Yamamoto, and Ryuzo Ueda. 1997. 'Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis', *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156: 255-59.
- Turhan, ECE. 2009. 'Invasive diagnosis of sarcoidosis', *Turkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*, 2: 68.
- Wasserman, Karlman, James E Hansen, Daryl Y Sue, Brian J Whipp, and Victor F Froelicher. 1987. 'Principles of exercise testing and interpretation', *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 7: 189.
- Weisman, Idelle M, and R Jorge Zeballos. 2002. *Clinical exercise testing* (Karger Medical and Scientific Publishers).