

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA SERUM KİTOTRİOZİDAZ ENZİM
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE KLİNİK SEYRİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ece ŞAHİNOĞLU

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haşim BOYACI

KOCAELİ

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA SERUM KİTOTRİOZİDAZ ENZİM
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ VE KLİNİK SEYRİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ece ŞAHİNOĞLU

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haşim BOYACI

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 18/08/2020, KARAR NO: KÜ GOKAEK-2020/14.06
PROJE NO: 2020/243

KOCAELİ-2021

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. TANIM VE TARİHÇE.....	17
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	17
2.3. ETYOLOJİ.....	18
2.3.1. GENETİK FAKTÖRLER	19
2.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	20
2.3.3. ENFEKSİYÖZ ETKENLER	20
2.4. İMMUNOPATOGENEZ	21
2.5. PATOLOJİ	22
2.6. KLİNİK BULGULAR VE ORGAN TUTULUMU.....	23
2.7. PULMONER SARKOİDOZ.....	24
2.8. EXTRAPULMONER SARKOİDOZ	26
2.8.1 CİLT TUTULUMU	26
2.8.2. GÖZ TUTULUMU.....	26
2.8.3. KAS İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU	27
2.8.4. KARACİĞER TUTULUMU	27
2.8.5. RENAL TUTULUM.....	28
2.8.6. NÖROLOJİK TUTULUM.....	28
2.8.7. KARDİYAK TUTULUM	28
2.9. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	30
2.10. TANI	30
2.10.1. RADYOLOJİK TANI TÖNTEMLERİ.....	33
2.10.2. BRONKOSKOPİK TANI YÖNTEMLERİ	35
2.11. DİĞER TESTLERİ	36
2.11.1. SARKOİDOZDA D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE HİPERKALSEMİ	36
2.11.2. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ	36
2.12. AKTİVİTE KRİTERLERİ	36
2.13. HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ ve PROGNOZ	37

2.14. SARKOİDOZ ve HUMAN CHITOTRIOSIDASE (CHIT).....	38
2.15. TEDAVİ.....	38
2.15.1. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER.....	40
2.15.2. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR.....	41
2.15.3. TNF- α İNHİBİTÖRLERİ.....	42
2.16. AKCİĞER TRANSPLANTASYONU.....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ ve VERİLERİN TOPLANMASI.....	44
3.2. METOD.....	44
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR.....	69
7. ÖZET.....	72
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	74
9. KAYNAKLAR.....	76
10. EKLER.....	91
10.1. EK-1.....	91

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak görev aldığım süre boyunca eğitimime katkısı olan, bilgi ve deneyimlerini özveriyle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hocalarıma ve onların adına Anabilim Dalı Başkanımız hekim olarak yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Haşim Boyacı'ya,

Bilimsel alanda kendimi geliştirmemde büyük yardımları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya ve Prof. Dr. İlknur Başyigit'e ve Doç. Dr. Serap Argun Barış'a,

Tezimin laboratuvar ölçümlerinin yapılmasına olanak sağlayan üniversitemiz Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Hale Maral Kır'a,

Tezimin istatistiksel analizi ile bizzat ilgilenen Sayın Prof. Dr. Canan Baydemir'e, beni özveriyle yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Her zaman desteğini hissettiğim, varlığıyla güç veren biricik eşim Özkan Şahinoğlu'na, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece Şahinoğlu

KOCAELİ, 2021

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin converting enzim
ACCESS	: A case control etiologic study of sarcoidosis
ADA	: Adenozin deaminaz
AKG	: Arter kan gazı
ARB	: Aside dirençli basil
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHL	: Bilateral hiler lenfadenopati
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
CHIT	: Kitotriozidaz
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DMARDs	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EN	: Eritema nodozum
ERS	: European Respiratory Society
FEV	: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm
FOB	: Fiberoptik bronkoskop
FVC	: Zorlu vital kapasite
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA	: İnsan lökosit antijenleri
IGST	: İnterferon gama salınımı testi
IL	: İnterlökin
KS	: Kortikosteroid
LAP	: Lenfadenopati
MMF	: Mikofenolat mofetil
mMRC	: Modifiye Medical Research Council
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografi/ Bilgisayarlı tomografi
PHT	: Pulmmoner hipertansiyon
PPD	: Pürifiye edilmiş protein derivesi
TBB	: Transbronşiyal akciğer biyopsisi
TBİA	: Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TDT	: Tüberkülin deri testi
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SpO2	: Oksijen satürasyonu
Th	: T-helper
TNF	: Tümör nekroz faktör
WASOG	: World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Aktif sarkoidozdaki granülatöz inflamasyonda sitokin ve kemokinlerin rolü	22
Tablo 2.2. Sarkoidozun Radyolojik Evreleri	24
Tablo 2.3. Sarkoidozda organ tutulum oranları ve ilişkili klinik tablo	29
Tablo 2.4. Sarkoidozda ayırıcı tanı	32
Tablo 2.5. Sarkoidoz hastalarında başlangıç değerlendirmesinde önerilenler	33
Tablo 4.1. Hasta gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı	47
Tablo 4.2. Sarkoidoz hasta grubu ve kontrol grubuna göre olgu sayısı ve serum CHIT düzeylerinin dağılımı	48
Tablo 4.3. Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubunun tanı anındaki ve tedavinin 6. ayındaki serum CHIT medyan ve persentil değerleri ile p değeri	49
Tablo 4.4. Hastaların evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri dağılımı ve p değeri	49
Tablo 4.5. Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri	51
Tablo 4.6. Tedavi naif sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan değerleri	51
Tablo 4.7. Tedavi alan sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan değerleri	52
Tablo 4.8. Sarkoidoz hastalarında kullanılan tanı yöntemleri, hasta sayısı (n) ve hasta yüzdesi (%)	53
Tablo 4.9. Sarkoidoz hasta gruplarına göre 6 dakika yürüme testi parametrelerinin medyan ve persentil değerleri, p değerleri	54
Tablo 4.10. Serum, idrar ve BAL parametrelerinin medyan ve persentil değerlerinin (25-75) gruplar arası dağılımı ve p değerleri	56
Tablo 4.11. Sarkoidoz hasta gruplarında SFT parametrelerinin medyan ve persentil değerleri (25-75), p değerleri	57
Tablo 4.12. Akciğer dışı tutulum bölgeleri	58

Tablo 4.13. Sarkoidoz hasta grupları arasında komorbiditelerin dağılımı ve p değerleri.....	59
Tablo 4.14. Yeni tedavi başlanan gruptaki hastaların tanı anı ve tedavinin 6. ayındaki evre dağılımları.....	60
Tablo 4.15. Tedavi almış gruptaki hastalarının tanı anı evresi ve tedavinin 6. ayındaki evreleri	61
Tablo 4.16. Sarkoidoz hastalarında pulmoner ve nonspesifik konstitüsyonel semptomların dağılımı	61
Tablo 4.17. Grupların serum CHIT değerleri ile yaş, boy, kilo ve VKİ arasındaki korelasyon katsayı ve p değerleri	62
Tablo 4.18. Serum CHIT düzeyi ROC analiz verileri	62
Tablo 4.19. Serum CHIT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	63

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1.Sarkoidozda tanı algoritması	31
Şekil 2.2. Sarkoidoz için tedavi kararının değerlendirilmesi	40
Grafik 4.1. Sarkoidoz hastalarının evrelere göre sayı ve yüzde dağılımı.....	50
Grafik 4.2. Sarkoidoz gruplarında mMRC dispne skorlarına göre hasta sayılarının dağılımı	55
Grafik 4.3. Tedavi naif sarkoidoz hasta grubu tanı anı evre.....	60
Grafik 4.4. Serum CHIT düzeyi ve ROC eğrisi	63



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz; nedeni bilinmeyen, patofizyolojisinde öncelikle genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülen multisistemik bir hastalıktır. Makrofaj, epiteloid hücreler ve mononükleer hücre kümelerinin oluşturduğu nonkazeifiye granulomun gösterilmesi sarkoidoz tanısında önemlidir.¹⁻⁴

Sarkoidozun kesin tanısı için sadece klinik ve radyolojik bulguların uyumlu olması yeterli olmadığı gibi, histopatolojik olarak nonkazeifiye granulom varlığı da sarkoidoz için patognomonik değildir.

Sarkoidoz tanısı; uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı, histopatolojik olarak nonkazeifiye granulomatöz yangının olması ve granulomatöz inflamasyonun diğer nedenlerinin dışlanması ile konur. Bilateral hiler lenfadenopatiye eşlik eden eritema nodosum, artralji ve ateş ile seyreden Löfgren Sendromu ile tek başına bilateral hiler lenfadenopati bulunan evre 1 pulmoner sarkoidoz varlığında histopatolojik tanı zorunluluğu olmadan da sarkoidoz tanısı konabilir.⁵⁻⁷

Sarkoidoz görülme insidansının 100.000’de 17-35 ile Afrikalı Amerikalılarda en yüksek olduğu bilinirken ardından 100.000’de 5-12 ile beyaz ırk gelir. En düşük insidans ise 100.000’de 1-3 ile Asyalılarda ve İspanyollarda bildirilmiştir.⁸ Türkiye’deki insidans ise 100.000’de 4 olarak hesaplanmıştır.⁹

Sarkoidozda en sık etkilenen organlar akciğerler ve intratorasik lenf nodları olup hastaların %90’ından fazlasında görülür. Pulmoner sarkoidoz Scadding radyolojik evrelemesine göre; evre 0 (normal akciğer grafisi), evre 1 (tek başına bilateral hiler LAP), evre 2 (bilateral hiler LAP ve pulmoner infiltrasyon), evre 3 (tek başına pulmoner infiltrasyon) ve evre 4 (pulmoner fibrozis) olarak evrelenir. En sık öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi semptom olarak görülürken, pulmoner sarkoidozluların yaklaşık yarısı (özellikle evre 1 hastalar) asemptomatiktir. Hastalık iyi prognozlu olup spontan radyolojik regresyon evre 1 hastalıkta %80’e kadar ulaşmaktadır.⁸

Sarkoidozda progresif hastalığı önceden tespit edebilmek amacıyla pek çok biyobelirteç araştırılmaktadır. Son yıllarda kitotriozidaz (CHIT) tanı ve aktivitenin belirlenmesi amacıyla çalışılmaktadır. CHIT, kitin içeren patojenlere karşı savunmada rol oynayan bir kitinazdır.¹⁰ Son çalışmalar CHIT’in doğal immüneyi ilgilendiren makrofaj matürasyonu ve farklılaşması ile ilgili olmanın ötesinde; kitin olmayan antijen sunumunda, İL-8, TGF-β

gibi çeşitli sitokinlerin direkt stimülasyonunda görevli bir immünmodülatör olduğunu göstermiştir.¹¹⁻¹⁵

CHIT enzimi, sarkoidozlu hastaların serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında diğer interstisyel akciğer hastalığı olan gruptan, tüberküloz grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.^{16,17} Sarkoidoz hastalarında CHIT enziminin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), lizozim ve çözülebilir İL-2 reseptörü dahil diğer biyobelirteçlerden daha duyarlı ve özgül olduğu görülmüş. Aktif sarkoidoz hastalarında arttığı saptanmış olup klinik seyir, steroid cevaplılığı ve hastalık nüksünü öngördüğü gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Literatür ışığında çalışmamızda sarkoidozlu hastalarda serum CHIT düzeyi ile hastalık aktivitesi ve klinik seyri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Sarkoidoz tanılı olgularda tanı anında CHIT düzeylerini ölçerek tanıya katkısını, evre ve hastalık yaygınlığı ile ilişkisini tanıdaki değerin prognozu ön görmedeki rolünü değerlendirirken, tedavi almış sarkoidoz grubunda da CHIT değerinin nüks, kötü prognoz ve fonksiyonellik üzerine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Sarkoidoz, sebebi bilinmeyen sistemik bir hastalık olup çoğunlukla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyon, göz ve deri lezyonları ile karşılaşılır. Kemikler, karaciğer, tükürük bezleri, dalak, kalp, sinir sistemi ve diğer organlar da etkilenebilir. Sarkoidoz tanısı için klinik ve radyolojik bulguların uyumlu olması ile birlikte histopatolojik olarak epitelooid hücrelerden oluşan non-kazeöz granulomların gösterilmesi gereklidir. Ayrıca diğer granulom nedenleri ve sarkoid benzeri reaksiyon dışlanmış olmalıdır.⁵

Sarkoidoz ilk kez 1877 yılında bir hastasının el ve ayaklarında gördüğü cilt lezyonunu “*Mortimer’s malady*” olarak isimlendiren Hutchinson tarafından tanımlanmıştır.²⁰ 1888’de Ernest Besnier lupus pernioyu tanımlamış olup, 1899 yılında Norveç’li dermatolog Caesar Boeck histopatolojik olarak “büyük soluk nükleuslu epitelooid hücreler ve birkaç dev hücre” içeren nodulleri tanımlamak için “derinin multiple benign sarkoidi” terimini kullanmıştır.²¹

1977 yılında “World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders” (WASOG) olup WASOG üyeleri tarafından 1991’de Kyoto kongresinde sarkoidozun tanımı yapılmıştır.²¹ Türkiye’de akciğer sarkoidozu ilk kez 1954’te Prof.Dr.Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir.⁹

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz; her iki cinste ve her yaşta görülebilmekle birlikte en sık İskandinav ırk ve Afrika kökenli Amerikalılarda görüldüğü saptanmıştır.²² 2 yıllık bir kayıt çalışması sonucunda ülkemizdeki insidansı 100.000’de 4 olarak bulunmuştur.⁹ Hastalık genellikle sporadik saptansa da %5 oranda ailesel tipe de rastlanabilir. “A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis” (ACCESS) çalışmasında ailesel rölatif riskin 2,8 ve 18 arasında değiştiği görülmektedir. Türkiye’de ailesel tip sarkoidoz, literatürün aksine %1 gibi düşük bir oran olarak belirlenmiştir.^{9,23} Sarkoidozlu bireyin kardeşi sarkoidoz gelişimi açısından anne babasına göre daha yüksek riske sahiptir. Bu durum inkomplet penetransa sahip çekinik kalıtımı öncelikle akla getirmektedir.²³

Hastalık her yaş grubunda görülebilmekle birlikte en sık 25-60 yaş arasında görülür. 15 yaşın altında ve 70 yaşın üzerinde ise sarkoidoza daha nadir rastlanmaktadır. Her iki cinste de en sık görüldüğü yaş 30 olup, kadınlarda 50 yaşın üzerinde sık görüldüğü bir dönem daha mevcuttur. ABD’de sarkoidoz görülme oranı kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla saptanmıştır.²⁴ İsveç’te yapılan bir çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha sık sarkoidoz görülme oranı saptanırken, İsviçre’deki çalışmada cinsiyet farkı saptanmamıştır.^{25,26}

Hastalığın başlangıç bulguları ve organ tutulumu ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Siyah ırkta hastalığın ciddi kas-iskelet semptomları veya konstitüsyonel semptomlarla başladığı ve karaciğer, kemik iliği, ekstratorasik lenf nodu tutulum oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{27,28} Beyaz ırkta ise bunun aksine daha yüksek oranda asemptomatik hastalık, akciğere sınırlı hastalık ve eritema nodozum görüldüğü bildirilmektedir.²⁷⁻²⁹ Kronik üveit ABD’li siyahi ırkta, lupus perniyo Porto Riko’lularda, eritema nodozum Avrupalılarda ve kardiyak tutulum ise Japonlarda daha sık görülmektedir.^{27,30}

2.3. ETYOLOJİ

Sarkoidozun nedeni bilinmemektedir. Her iki yarımkürede de ilkbahar ve kış aylarında vakalarda kümelenmenin olması, çevresel maruziyet ile sarkoidoz arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir.³¹ Sarkoidozda sıklıkla tutulan akciğer, deri ve göz gibi organların doğrudan dış çevre ile ilişkili olması, etyolojide çevresel faktörlerin ve bunlara verilen yanıtın önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.³²

Bazı araştırmacılar otoimmüniteyle etyolojik bir ilişki olabileceği varsayımında bulunmaktadır. Sarkoidoz hastalarında; romatoid faktör, antinükleer antikor ve immün kompleksler gibi otoantikorlar düşük titrede sıklıkla saptanmakta olup bunun önemi kesin olarak bilinmemektedir ve herhangi bir hastalığa spesifik bir otoantikor profili tanımlanmamıştır.³³

2.3.1. GENETİK FAKTÖRLER

Yapılan çalışmalar sarkoidoz gelişmesinde ve hastalığın klinik seyrinde ailesel ve genetik faktörlerin önemini göstermektedir. Sarkoidoz vakalarında ailesel kümelenme siyahilerde %14, beyaz ırkta ise %3 olarak saptanmıştır. ACCESS çalışması sonucunda sarkoidozlu vakaların kardeşlerinde, anne-babalarına göre sarkoidoz gelişimi açısından daha yüksek risk hesaplanmıştır.²³

İnsan lökosit antijenleri (HLA) sarkoidozun genetik geçişini göstermede çalışılmaktadır. Avrupa'da ve İskandinav ırkında yapılan çalışmada; HLA-DR3'ün sarkoidoza yatkınlıktan sorumlu olduğu görülürken, HLA-DR1 ve HLA-DR4 allellerin hastalıktan koruduğu saptanmıştır.³⁴ Avrupa ve Japonya'da HLA-DRB1*0301 allelinin Löfgren sendromu ve iyi prognozla ilişkili olduğu saptanırken, Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında HLA-DRB1*1501'in ağır ve kronik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁵⁻³⁷

Bazı HLA varyantları sarkoidozda organ tutulumuyla ilişkilendirilmiştir. Fingerlin ve ark. çalışmasında HLA-DRB3 siyahi bireylerdeki kemik iliği tutulumuyla, HLA-DPB1*0101 ise beyaz ırkta hiperkalsemi ile ilişkili olarak bulunmuştur. HLA-DRB1*0401'in ise göz tutulumuyla ilgili olabileceği öne sürülmüştür.³⁸

Genom çalışmaları; *butyrophilin-like 2* (BTNL2) geni ve 10. kromozom üzerinde bulunan annexin A11 (ANXA11) geni ile sarkoidoza yatkınlık arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.³⁹

2.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Sarkoidozun, insektisit, inorganik tozlar ve küflü ortamlara maruziyetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Sağlık çalışanı, itfaiyeciler, ordu mensubu personel ve orman ürünleri sanayi çalışanlarında mesleksi ilişki tanımlanmıştır. Her ne kadar berilyuma kronik olarak maruz kalan çalışanların %5'inden azında, berilyuma karşı immunolojik duyarlanmayı takiben histopatolojik olarak pulmoner sarkoidozun bulgusu olan granulomatöz pnömonit geliştiği bildirilmiş olsa da berilyumun sistemik sarkoidozun bir nedeni olduğu kanıtlanamamıştır.^{41,42}

2001 yılında Dünya Ticaret Merkezi'ne yapılan saldırıda yoğun toz yüküne maruz kalan New York itfaiyecileri ve kurtama ekibinde sarkoidoz ve sarkoidoz benzeri granulomatöz akciğer hastalığı insidansında artış olduğu görülmüştür.⁴³

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada; ülkemizdeki sarkoidoz olgularının %50'sinin ev hanımı olduğu, %16'sını öğretmen, öğrenci ve ofis çalışanın oluşturduğu saptanmış ve sarkoidoz ile herhangi bir mesleksi maruziyet arasında literatürün aksine ilişki bulunamamıştır.⁹

Newman ve ark.⁴⁰ çalışmasında sigara içen bireylerde sarkoidoz prevalansı literatür bilgisi ile de uyumlu olarak düşük bulunmuştur. Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmada sarkoidozlu vakaların yaklaşık %75'ini sigara içmeyen bireyler oluşturuyordu.⁹

2.3.3. ENFEKSİYÖZ ETKENLER

31 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; sarkoidozlu hastaların %30'unun lezyonlarında mikobakteriyel nükleik asitlerin varlığı gösterilmiştir. Mikobakteriyel nükleik asit varlığı gösteren olguların, mikobakteri negatif olgulara göre kronik hastalık geliştirmeye daha yatkın olduğu da tespit edilmiştir. Buna dayanarak sarkoidoz ile tüberküloz ve tüberküloz dışı mikobakteriler arasında bir ilişki olabileceği öngörülmüştür. Bu mikobakterilerin; düşük patojen özelliği olan ve yavaş üreyen türler olabileceği ve tip 4 immun yanıt ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir.⁴⁴

Japonya'da yapılan bir çalışmada sarkoidozlu hastaların neredeyse tümünde, doku örneklerinde "*Propionibacterium Acnes*" DNA'sına rastlanmıştır ;ancak sağlıklı

kontrollerin doku örneklerinin çoğunda da bu bakterinin DNA'sının saptandığı bildirilmiştir.⁴⁵ Bu nedenlerle sarkoidoz gelişiminde "*Propionibacterium Acnes*"in rolü netlik kazanamamıştır.

2.4. İMMUNOPATOGENEZ

Sarkoidozun esas nedeni hala bilinmemektedir. Pek çok çalışma genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. İmmünolojik olarak sarkoidoz, henüz bilinmeyen antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt gelişimidir.²⁴

Sarkoidoz; başta akciğerler olmak üzere pek çok organda non-kazeifiye granülomla karakterize sistemik hastalıktır. Bu hastalığa neden olan immün mekanizmalar tamamiyle bilinmemektedir. Hastalık sürecinin antijenik bir uyarı ile başladığı ve klasik Major histokompatibility complex (MHC) 2 aracılı yolla sayesinde T hücre ve makrofaj aktivasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Bu süreç, klasik T-helper 1 (Th 1) yanıtının bütün özelliklerine sahip olup, hücreleri aktiflemek ve granülom formasyonu oluşturmak üzere sitokin ve kemokinlerin salınmasıyla devam eder (Tablo 2.1).⁴⁶

Aktif granülomun merkezinde aktivasyon ve diferansiyasyonun çeşitli evrelerindeki mononükleer fagositler bulunur. Bu merkezi çekirdek CD4+ T lenfositlerle çevrelenmiştir ve az sayıda CD8+ T hücre ve B lenfosit de bulunur. CD3+/CD4+/CD25+/FoxP3+ olarak tanımlanan regülatuar T hücrelerinin (Treg) ise CD8+ T lenfositler ve fibroblastlarla birlikte periferde biriktiği gösterilmiştir. Fibroblastlar, regülatuar hücreler ve CD8+ T hücreler granülomun aktivitesinin azalmasıyla fibrozisin başlamasında önde gelen hücrelerdir.⁴⁷

Th 1 tip inflamasyonun yerini Th 2 tip yanıtın alması fibrozise progresyonu kolaylaştırır; çünkü İL-4 ve İL-13 gibi tip 2 yanıtı ait sitokinler ekstraselüler matris birikimini artırarak fibroproliferatif yanıtı neden olur.⁴⁸

Tümör nekrozis faktör (TNF) sarkoidozda granülom formasyonu oluşumunda majör etkili sitokindir. Bronkoalveolar hücreler tarafından artmış TNF üretimi persistan hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Sarkoidozda İL-1, makrofaj migrasyon inhibe edici faktör, İL-6 ve osteopontin gibi diğer proinflamatuvar sitokinler de artar. Bu proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonuyla birlikte sarkoidozluların akciğerlerinde nükleer faktör kapp B (NF-KB) aktivasyonu artar.^{49,50}

Tablo 2.1. Aktif sarkoidozdaki granümatöz inflamasyonda sitokin ve kemokinlerin rolü

Sitokinler	Kemokinler
İnterferon-gama (IFN- γ)	CCL2 (monosit kemotaktik protein 1,
Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)	MCP-1)
Transforming growth faktör-beta (TGF- β)	CCL3 (makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa,
İnterlökin (İL)-1beta	MIP 1 α)
İL-2	CCL5
İL-6	CCL20 (makrofaj inflamatuvar protein 3alfa,
İL-12	MIP 3 α)
İL-15	CXCL8 (İL-8)
İL-16	CXCL10 (interferon indüklenebilir protein
İL-18	10, İP-10)
Granülosit makrofaj koloni-stimüle edici faktör (GM-CSF)	CXCL16
	İnflamatuvar ürünler
	Neopterin
	Osteopontin
	Anjiyotensin dönüştürücü enzim

2.5. PATOLOJİ

Sarkoidozun karakteristik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı granülomlardır. Granülomlar; iyi farklılaşmış mononükleer fagositlerden (epiteloid hücreler ve dev hücreler) ve lenfositlerden oluşur. Dev hücreler asteroid cisimler ve Schaumann cisimleri gibi sitoplazmik inklüzyon içerebilir.⁵¹ Granülomun merkezinde hakim hücre CD4+ lenfositlerken, periferinde ise CD8+ lenfositler bulunur. Sarkoid granülomlarda, periferden başlayan ve santrale doğru ilerleyen, fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir.

Granülomlarda nadiren fokal koagülasyon nekrozu görülebilir ki nekrotizan sarkoid granülomatosis olabileceği ve sarkoidozun bir varyantı olabileceği düşünülür. Sarkoid

granulomlar gerileyebilir, akciğer parankiminde fibrozis ve balpeteği gelişebilir. Fibrozis gelişimini etkileyen faktörler henüz yeterince iyi anlaşılamamıştır.⁵

2.6. KLİNİK BULGULAR VE ORGAN TUTULUMU

Sarkoidozun klinik tablosu etnik köken, hastalık süresi, organ tutulumunun yaygınlığı ve granülomatöz aktivite gibi pek çok faktöre bağlı olup çok değişkendir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, nonspesifik konstitüsyonel semptomlarla veya spesifik organ tutulumuna bağlı semptomlarla karşımıza 3 farklı klinik tablo ile çıkmaktadır.

Asemptomatik hastalar genellikle rutin çekilen akciğer grafisindeki anormallikle saptanır. Konstitüsyonel semptomlar ise hastaların yaklaşık üçte birinde mevcut olup Afro-Amerikalılarda daha sık görülür. Bu semptomlar ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk ve gece terlemesi gibi nonspesifiktir. Spesifik organ tutulumuyla ilişkili klinik bulguların sıklığı, organ tutulumunun ne kadar kapsamlı olarak araştırıldığına bağlı olarak değişkendir.⁵²

Sarkoidoz hastalarında 2 farklı başlangıç tipi vardır:

1.Akut sarkoidoz; ani başlangıçlıdır. Beyaz ırkta daha sık görülür. Bilateral hiler LAP, ayak bileği artrit, eritema nodozum ve sıklıkla ateş, myalji, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlarla karakterize Löfgren Sendromu olarak da ortaya çıkabilir. Prognozu iyi olup genelde 2 yıl içinde spontan remisyon görülür. Eritema nodozum nadiren de olsa yıllar sonra tekrarlayabilir⁵²

Akut sarkoidoz için diğer bir örnek de Heerfordt Sendromu'dur. Bu sendrom parotis bezinde büyüme, anterior üveit, ateş ve fasiyal sinir paralizisiyle karakterizedir.⁷

Subakut sarkoidozlu hastalarda genellikle ateş, kilo kaybı, artralji gibi nonspesifik semptomlar görülürken; kronik persistan hastalık gelişme riski yüksektir. Tanı anında çoklu organ tutulumu, lupus perniyo, kronik göz ve kemik tutulumu varlığı kronikleşme için temel risk faktörleridir.⁵³

2.Kronik sarkoidoz; sinisi başlangıçlı olup öksürük ve dispne gibi pulmoner semptomlar ön plandadır. Konstitüsyonel semptomlar ise akut forma kıyasla daha nadirdir. Sıklıkla tekrarlar, remisyon daha az görülür ve akut forma göre daha uzun süre sonra olur.⁵²

2.7. PULMONER SARKOİDOZ

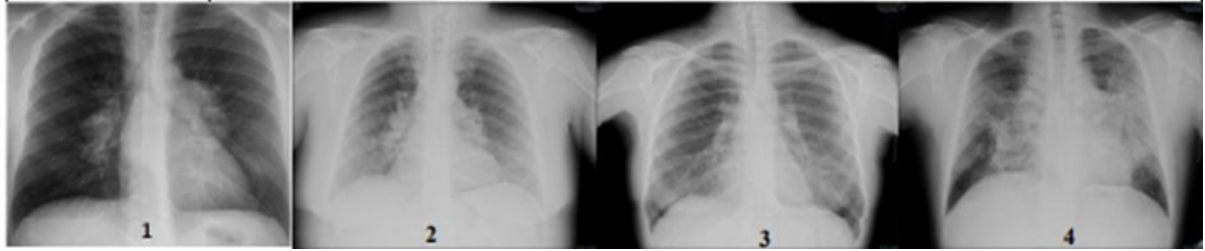
Pulmoner sarkoidozun klinik bulguları değişken olup; öksürük, nefes darlığı, efor dispnesi ve yorgunluk gözlenebileceği gibi hasta tamamen semptomsuz da olabilir.²⁷

Sarkoidozun en sık etkilediği organlar akciğerler ve intratorasik lenf nodları olup hastaların %90'dan fazlasında görülmektedir.^{26,54-60}

Sarkoidozun akciğer radyografisindeki bulguları ilk kez 1950 yılında Scadding tarafından evrelendirilmiştir (Tablo 2).⁶¹ Hastalığın başlangıcındaki radyolojik evre spontan rezolüsyonla ilişkilidir. Evre I'de %55-90, evre II'de %40-70'te, evre III'te %10-30 rezolüsyon görülürken, evre IV'te rezolüsyon görülmemektedir.⁶²

Tablo 2.2. Sarkoidozun Radyolojik Evreleri

Evre	Radyografik Özellikler
0	Normal Görünüm
I	Bilateral hiler LAP
II	Bilateral hiler LAP ve parankimal infiltrasyon
III	Parankimal infiltrasyon
IV	Pulmoner fibrozis (Balpeteği, bronşektazi, hiler retraksiyon, bül ve kistler)



Evre 0: Normal akciğer grafisi, sarkoidoz tanısı konulanların yaklaşık %5-15'i bu evrede olup spontan rezolüsyon şansı yüksektir.^{63,64}

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati izlenir. Sarkoidoz tanısı konulan hastaların yaklaşık %15-65'i bu evrededir.⁶³

Evre II: Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon izlenir. Sarkoidoz tanısı konulan hastaların yaklaşık %20-40'ı bu evrede olup, spontan rezolüsyon %40-70 oranında

görülür. Sıklıkla üst ve orta zonlarda retikülonoduler infiltrasyonlar şeklinde olup, nodüller perilenfatik dağılım gösterir.^{63,65}

Evre III: Sadece parankimal infiltrasyonlar izlenir. Tanı alan hastaların yaklaşık %10-15'i bu evredeyken, spontan rezolüsyon oranı %10-20 civarındadır.⁶³

Evre IV: Fibrozis. Tanı anında hastaların yaklaşık %5'i bu evrededir ve spontan rezolüsyon şansı yok denecek kadar azdır. Ağırlıklı olarak üst loblarda volüm kaybı, hiler retraksiyon, fibrotik çekintiler, bal peteği görünümü izlenir.^{52,63}

Sarkoidozda solunum fonksiyon testleri normal, restriktif veya obstruktif paternde olabilir. Hastaların önemli bir kısmında, özellikle Afrikalı Amerikalılarda hava akımında obstrüksiyon olduğu görülmüş. Bunun stenoz, endobronşiyal hastalık veya parankimal hastalığa bağlı hava yolu distorsiyonu sonucu geliştiği belirtilmiştir. Difüzyon kapasitesinde azalma ise interstisyel akciğer hastalığına veya sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyona bağlı görülebilir. Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pnömotoraks ve lenf nodu kalsifikasyonuna ise sarkoidozda nadiren rastlanır.⁶⁶

En sık tutulan lenf nodları hiler ve mediastinal lenf nodları olup hastaların %20'sinden fazlasında servikal, aksiller ve inguinal lenf nodunda periferik lenfadenopati görülür. Etkilenen lenf nodu genellikle ağrısız olduğundan Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar, leşmaniazis, toxoplazmozis ve tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıkları ile ayırıcı tanı gerekir.⁶⁶

Sarkoidoz şüphesinde tanı; lenf nodları ve/veya akciğer parankiminden alınan histopatolojik biyopsi ile doğrulanır. Lenf nodları endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) yardımıyla transbronşiyal iğne aspirasyonu ile örneklenir ve yüksek tanı verimine sahiptir. Bu sayede mediastinoskopi gereksinimi azalır. BAL sarkoidozda tanısal değildir; ancak BAL sıvısında lenfositoz olması ve CD4/CD8 oranının 3,5'un üzerine olması tipik bulgulardır. Enfeksiyöz granüloamatöz akciğer hastalıklarının dışlanması açısından kültür önemlidir.⁶⁷

2.8. EXTRAPULMONER SARKOİDOZ

2.8.1 CİLT TUTULUMU

Cilt tutulumu; sarkoidozun en sık ekstratorasik tutulumu olup hastaların yaklaşık olarak üçte birinde görülür. Sarkoidozun cilt tutulumu; histopatolojik değerlendirmeyele non-kazeifikasyon nekrozu izlenen, sarkoidoza spesifik cilt lezyonları ve eritema nodozum (EN) gibi spesifik olmayan cilt lezyonları olmak üzere iki gruba ayrılır. Her iki lezyon tipine de eşit sıklıkta rastlanır.^{58,60,68,69}

Papüller/plaklar ve subkutan nodüller; en sık görülen sarkoidoz-spesifik cilt lezyonlarıdır. Papül/plaklar; normal cilt renginde, sarı-kahverengi, eritematöz, morumsu, hiperpigmente veya hipopigmente olabilirler. Subkutan nodüller; ciltaltı yağ dokusunun granulomatöz inflamasyonu sonucu oluşur ve ekstremitelerde sıklıkla görülür. Sıklıkla ağrısız ve multiple nodüller görülür. Sarkoidoz-spesifik cilt lezyonlardan alınan biyopside non-kazeifikasyon nekrozunun gösterilmesi oldukça duyarlı olup, akciğer tutulumu olan olgularda histopatolojik tanıyı doğrulamada daha az invaziv bir seçenek sunabilir.⁸

EN; sık görülen, sarkoidoza spesifik olmayan cilt lezyonlarındanır. Alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ağrılı ve eritemli lezyonlar olarak görülür. Eritema nodozum varlığı genelde sarkoidozun akut formunda görülür. EN, artrit bulguları ve akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati varlığı Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Semptomlar genelde akut başlangıçlıdır ve subfebril ateş, halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar sıklıkla eşlik eder. İyi prognozludur. Çoğu hastada 3-6 ayda spontan ve tam rezolüsyon görülür.⁶⁸⁻⁷¹

2.8.2. GÖZ TUTULUMU

Göz tutulumu, sarkoidozun ikinci en sık ekstratorasik tutulumudur. Prevalansı %10-25 arasında değişmekle birlikte siyah ırkta daha sık görülür. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 2 kat daha fazla göz tutulumu görülmektedir.^{28,60,69,72-76}

Oküler hastalık sarkoidozun ilk bulgusu olabileceği gibi, sarkoidoz tanısı konulduktan yıllar sonra da gelişebilir.^{72,74,76} En sık görülen göz tutulumu üveit olup intraoküler inflamasyonun yerleşimine bağlı olarak anterior, posterior ve diffüz (panüveit) olmak üzere üçe ayrılır. Anterior üveitli hastalar genelde gözde ağrı, kızarıklık ve görme kaybıyla başvururken, posterior üveit gelişenler ağrısız görme kaybıyla gelir. Anterior üveit beyaz ırkta açık ara farkla en sık görülen alt tip iken (%80), posterior ve panüveit siyah ırkta daha

yaygındır.⁷²⁻⁷⁵ Akut anterior üveit kendiliğinden veya lokal kortikosteroid tedavisiyle düzelir; ancak posterior üveitte sistemik tedavi gereklidir. Kronik üveit glokom, katarakt ve körlüğe neden olabilir.⁷⁷

Üveit dışı oküler sarkoidoz, tüm oküler sarkoidoz vakalarının üçte birini oluşturmaktadır. Üveit dışı göz bulguları içinde konjonktivit, sklerit, episklerit, lakrimal bez tutulumu, orbital kitle ve optik nörit bulunmaktadır. Orbital kitle ve optik nörit dışındaki nonüveit göz bulguları görme keskinliğini etkilemez ve tedaviye yanıt genelde iyidir.^{74,76}

Sarkoidoza bağlı oküler inflamasyon, hastada uzun süre semptom vermeden devam edebileceğinden, yeni tanı almış bütün sarkoidoz hastalarına oküler semptomları olmasa bile göz muayenesi önerilmelidir.⁷²

2.8.3. KAS İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU

Sarkoidoz, eklem, kemik ve kasları tutabilir. Kemik tutulumu genelde asemptomatik olup tesadüfen saptanır. Herhangi bir kemiği tutabilir. Radyolojik incelemede, el ve ayakların küçük kemiklerinde osteolitik lezyonlar görülebilirken, uzun kemikler ve vertebrada ise osteosklerotik lezyonlar görülebilir. Etkilenen kemikteki artmış aktivite 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (PET) ve kemik sintigrafisi ile saptanabilir.

Akut artrit genelde Löfgren sendromunun bir komponenti olarak görülür. Kronik artrit ise yaygın olmayan bir tutulumdur. Sarkoidozda kas tutulumu da nadir görülür ve kronik myopati, nodüller veya kitlelerle prezente olabilir.⁷⁸ Entezit, özellikle Aşil tendiniti, sarkoid artropatisi olan hastalarda görülebilir ve prevalansı yaklaşık %5-%8 'dir.^{79,80}

2.8.4. KARACİĞER TUTULUMU

Sarkoidozlu hastaların karaciğer biyopsilerinde sıklıkla granuloma rastlanır.^{60,81} Karaciğer tutulumu asemptomatik seyredebileceği gibi sarılık, abdominal ağrı, kaşıntı gibi semptomlara da neden olabilir. Alkalen fosfataz enzim yüksekliğine aminotransferaz yüksekliğinden daha sık rastlanır.^{81,82} Hastaların yaklaşık %50'sinde hepatomegali görülür. Hepatik tutulum siroza sebep olabilir. Sarkoidoz gastrointestinal sistemin her bölümünü tutabilir; ancak nadiren rastlanır.⁸¹

2.8.5. RENAL TUTULUM

Granülomatöz interstisyel nefrit sarkoidozun klasik renal patolojisi olup yapılan otopsi çalışmalarında %20'ye yakın olarak raporlanmıştır.^{83,84} Klinik olarak kanıtlanmış interstisyel nefrit ise oldukça nadir olup antemortem çalışmalarda %3'ten daha az olarak raporlanmıştır. İnterstisyel nefrit genelde glukokortikoid tedavisine iyi yanıt vermekle birlikte tanı anında yüksek fibrozis yükü olanlar renal yetmezliğe doğru ilerleyebilir.

Sarkoidozun ilişkili olduğu diğer renal hastalıklar ise hiperkalsemi ve hiperkalsiüri sonucunda gelişen nefrokalsinozis ve nefrolitiazistir.⁸

2.8.6. NÖROLOJİK TUTULUM

Nörolojik tutulum hastaların yaklaşık %10'unda görülür.⁸⁵ İzole nörosarkoidoz nadir görülmekle birlikte hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında diğer organ tutulumları vardır.⁵⁶ Kranyal sinirler, meninksler ve beyin parankimi en sık tutulan bölgelerken, hipofiz bezi, medulla spinalis ve periferik sinirler nadiren tutulur.^{85,86} En sık etkilenen kranyal sinir fasiyal sinir olup ardından optik sinir ve vestibülokohlear sinir gelir.^{87,88}

Beyin parankimi tutulumu baş ağrısı, bilişsel/davranışsal bozukluk ve nöbet ile prezente olabilir.⁶⁷

Beyin omurilik sıvısı analiz edildiğinde genellikle lenfositik patern ve artmış protein ile birlikte kültür negatifliği görülse de bulgular nonspesifiktir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde T1 ağırlıklı görüntülerde intraparakimal lezyonlar, leptomeningeal ve kranyal sinir tutulumları sinyal artışı olarak görülebilir.⁶⁷

Leptomeningeal tutulum aseptik menenjit tablosuna ve omurilik tutulumu miyelopatiye neden olabilir.^{89,90}

2.8.7. KARDİYAK TUTULUM

Sarkoidozun kardiyak tutulumu üç ana şekilde gelişebilir. Birincisi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi sarkoid dışı kardiyovasküler sistem hastalıkları sarkoidozla ilişkili gelişebilir. İkinci olarak, sarkoidozun akciğer parankiminin progresyonu sonucu gelişen pulmoner hipertansiyonun sağ kalpte yeniden yapılanmaya yol açmasıdır. Üçüncüsü ise, kardiyak sarkoidoz olarak tanımlanan, kalpte granülom formasyonu oluşmasıdır.⁹¹

Kardiyak sarkoidoz, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Subklinik olabileceği için saptanmasında güçlük yaşanabilir. Hastaların %5'inde kardiyak tutulum klinik olarak saptanırken, otopsilerde bu oranın %40 'lara vardığı görülmektedir.⁹² Japonya'da yapılan postmortem çalışmalarda kardiyak tutulumun prevalansı %50-%70 gibi oldukça yüksek saptanmıştır.⁸

Kardiyak sarkoidozdaki önemli patolojik olay, myokart tabakasındaki granümatöz inflamasyonun aritmi ve kardiyomyopatiye yol açmasıdır. En sık görülen aritmi tipi, hastaların yaklaşık yarısında saptanan atriyoventriküler blok olup bunu ventriküler taşikardi ve supraventriküler aritmiler izler. Hastalar özellikle hastalığın erken evresinde asemptomatik olabileceği gibi çarpıntı, senkop hatta ani kardiyak ölüm bile görülebilir. Hastaların %10-%20 kadarında kardiyomyopatinin sonucu olarak kalp yetmezliği ilk belirti olabilir.⁹³⁻⁹⁶

Sarkoidozda organ tutulumları ile ilgili karşılaşılan klinik durumlar tablo 3'te özetlenmiştir.⁹⁷

Tablo 2.3. Sarkoidozda organ tutulum oranları ve ilişkili klinik tablo

Organ Tutulumu	Tutulum Sıklığı	Klinik Tablo
Akciğer	>%90	Öksürük, nefes darlığı, plevral efüzyon, fibrozis
Lenf Nodu	%20	Periferik lenfadenopati, sıklıkla ağrısız
Endokrin ve Ekzokrin	%20-50	Tiroid disfonksiyonu (%5), paratiroid büyümesi (%5-10)
Cilt	%20-30	Eritema nodozum (en sık), nodül, papül ve plaklar
Göz	>%40	Ağrı, fotofobi
Kemik	%1-13	Osteoporoz, osteopeni, artrit, artralji
Renal	%5	Nefrokalsinozis, interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği
Kardiyak	%20-27	Kalp yetmezliği, ritm bozukluğu, senkop
Sinir Sistemi	<%10	Fasiyal paralizi, ensefalopati, nöbet, kitle lezyonlar
Karaciğer ve Dalak	%18	Hepatosplenomegali, intrahepatik kolestaz, portal hipertansiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu

2.9. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum fonksiyon testleri; sarkoidoz hastalarında tanısız bir değer taşımayıp, akciğer tutulumunun ciddiyetini değerlendirmede, hastalığın doğal seyrinin takibinde ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde son derece önemlidir.⁹⁸ Sarkoidozlu hastalarda solunum fonksiyon testleri normal, restriktif veya obstruktif paternde olabilir. Diffüzyon kapasitesi akciğer tutulumunun derecesine bağlı olarak azalmış olabilir; ancak akciğer tutulumunun boyutuyla orantısız bir şekilde azalma saptanıyorsa altta yatan pulmoner hipertansiyon açısından hasta tetkik edilmelidir.⁶⁷

Solunum fonksiyon testlerinde genellikle restriktif bozukluk görülür. Obstruktif patern varlığı; hava yollarının direkt olarak granülomatöz doku tarafından daralması, peribronşiyal fibrozis, lenf nodu basısı gibi hava yolu tutulumlarına işaret eder. Bronşiyal hiperreaktivite ise hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülür ve sık karşılaşılan bir semptom olan kuru öksürüğün sebebi olabilir.^{99,100}

2.10. TANI

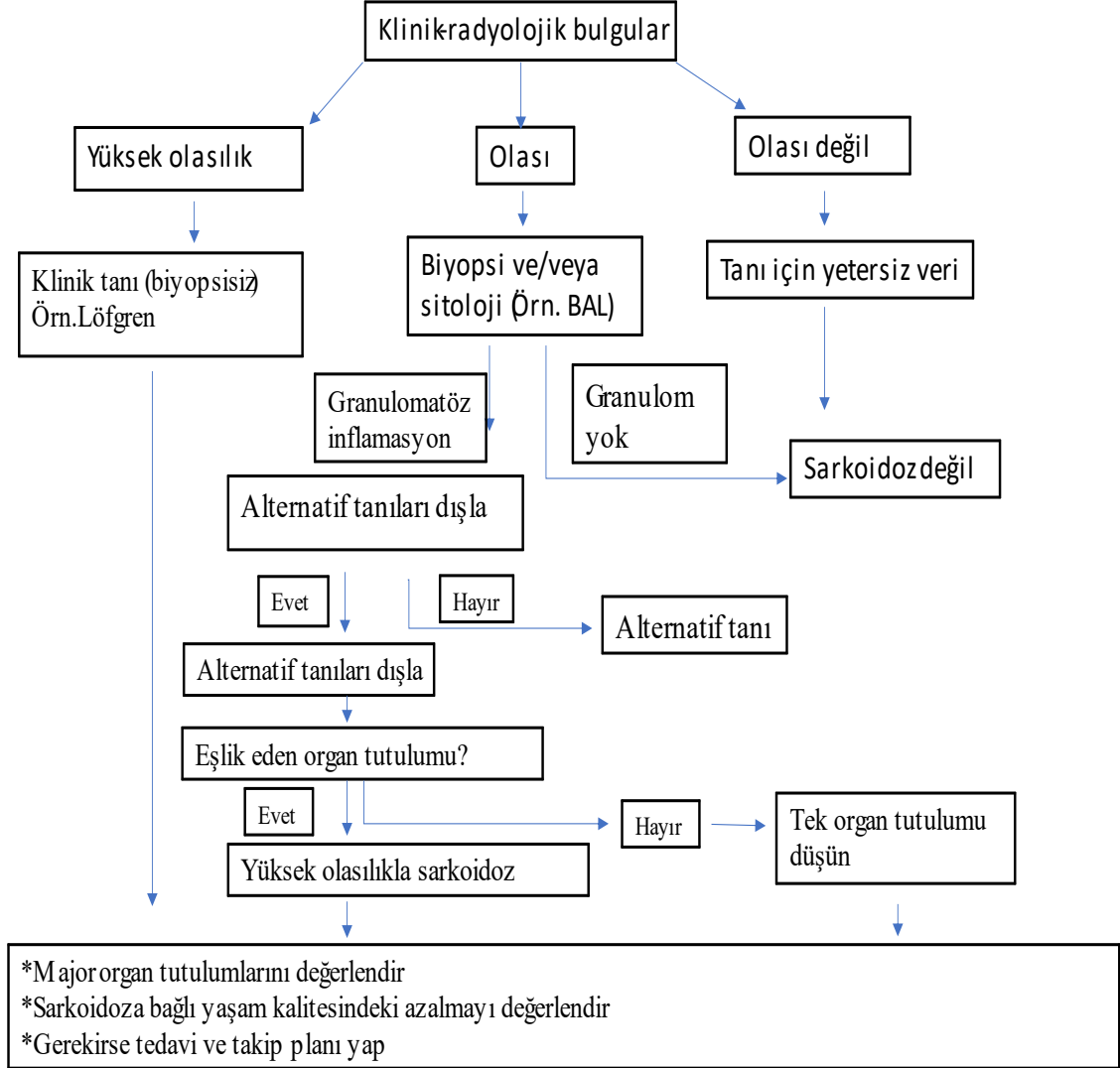
Uluslararası uzlaşma raporlarına göre sarkoidoz tanısının konulması için:

- 1.Sarkoidozla uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığı
- 2.Histopatolojik olarak kanıtlanmış non-kazeifiye granülom varlığı
- 3.Histopatolojik ve klinik olarak benzer bulgulara sebep olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir.⁵

Tek başına granülomların gösterilmesi tanı için yeterli değildir; çünkü granülomatöz inflamasyonla seyreden pek çok hastalık mevcuttur. Bunların dışlanmış olması gereklidir. (Tablo 2.4)^{5,87,98}

Biyopsi gerekmeyen sarkoidoz formları:

1. Löfgren ve Heerfordt sendromu
2. Tek başına tipik bilateral hilar LAP varlığı (başka organ tutulumu olmadan ve lenfoma/enfeksiyon şüphesinin düşük olması)
3. İlerlemiş fibrotik hastalık (tedavi rejimi değişmeyecekse) varlığıdır.¹⁰¹



*Major organ tutulumlarını değerlendir
 *Sarkoidoza bağlı yaşam kalitesindeki azalmayı değerlendir
 *Gerekirse tedavi ve takip planı yap

Şekil 2.1.Sarkoidozda tanı algoritması

Tablo 2.4. Sarkoidozda ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı	Spesifik hastalık
Enfeksiyonlar	1. Bakteriyel (brusella, tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteri) 2. Fungal (histoplazmoz, kriptokokoz, aspergilloz, pneumocystis jiroveci) 3. Paraziter (şistozomiyazis, toksoplazmoz, ekinokokoz) 4. Viral
Mesleki/ çevresel maruziyet ve toksinler	1. Hipersensitivite pnömonisi 2. Pnömkonyozlar (berilyum, alüminyum, zirkonyum, talk) 3. Yabancı cisim granülomu (aspirasyon) 4. İlaçla ilişkili hipersensitivite (metotreksat, adalimumab, infliximab)
Malignite	1.Lenfoproliferatif hastalıklar 2.Lenfomatoid granülomatozis 3.Sarkoid benzeri granülom reaksiyonu
İmmün Yetmezlik	1.Yaygın değişken immün yetmezlik 2.Kronik granülomatöz hastalık
Vaskülit	1.Granülomatozlu polianjitis 2.Eozinofilik granülomatozlu polianjitis

Sarkoidoz tanısı için basit bir tanısal test olmadığından ve tanısı zor bir hastalık olduğundan uygun multisistemik değerlendirme ve tanı için genellikle multidisipliner takım yaklaşımı gereklidir.⁹⁸

Sarkoidoz şüphesi varlığında yapılması gereken işlemler:

1. Hastalığın histopatolojik olarak doğrulanması
2. Organ tutulumunun boyutunun ve ciddiyetinin belirlenmesi
3. Hastalığın stabil mi yoksa progresyona meyilli mi olduğunun tahmin edilmesi
4. Hastanın tedaviden fayda görüp görmeyeceğinin değerlendirilmesidir.⁵²

Tablo 2.5. Sarkoidoz hastalarında başlangıç değerlendirmesinde önerilenler

Anamnez: Mesleksi ve çevresel maruziyet, semptomlar
Fizik muayene
Posteroanterior akciğer grafisi ± YRBT*
Solunum fonksiyon testleri: Spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testi
Laboratuvar testleri: Tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, vitamin D, tam idrar tahlili ve 24 saatlik idrarda kalsiyum
EKG, EKO*
Rutin oftalmolojik muayene
Tüberkülin deri testi (TDT)
*Kötü prognoz belirtileri olması, klinik-radyolojik uyumsuzluk durumunda YRBT ve kardiyak tutulum, PH kuşkusu olduğunda EKO değerlendirmesi önerilmektedir

2.10.1. RADYOLOJİK TANI TÖNTEMLERİ

Pulmoner sarkoidozlu hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında akciğer radyolojisinde anormallik mevcuttur. Lenfadenopati hastaların 3'te 2'sinden daha fazlasında görülen en sık radyolojik anormalliktir. Sarkoidozdaki lenfadenopatilerin simetrik olması tanıda önemli bir uyarıcıdır. Asimetrik ve şişkin lenfadenopati ise öncelikle tüberküloz ve maligniteyi akla getirir. Hastaların %20-50'sinde tanı anında nodül ve retikülasyon gibi pulmoner opasitelerin üst ve orta lobu tercih ettiği görülmektedir. Nodüllerin boyutları değişken olup birleşebilirler, alveolar kollapsa ve konsolidasyon gelişimine neden olabilirler.¹⁰²

Bilgisayarlı tomografi (BT), sarkoidoz tanısını koymada zorunlu yapılması gereken bir tetkik olmayıp tanıda şüphe varlığında başvurulabilir. Akciğer grafisindeki anormalliklerin daha ileri düzeyde değerlendirilmesi için başvurulur. Sarkoidozun radyolojik evrelemesi akciğer grafisine göre yapılmasına rağmen BT parankimal değişikliklerin belirlenmesinde daha duyarlıdır.^{63,103} Örneğin, akciğer grafisine göre evre 1 sarkoidoz olarak sınıflandırılan bazı hastalara BT çekildiğinde aslında evre 2 oldukları görülmüştür.¹⁰⁴

YRBT rutin olarak gerekli bir tetkik olmayıp endike olduğu durumlar:

1. Atipik klinik ve/veya akciğer radyolojisi bulguları
2. Klinik hastalık şüphesi varlığında normal akciğer grafisi
3. Komplikasyon gelişimi kuşkusu (bronşektazi, aspergilloma, pulmoner fibrozis gibi)
4. Yeni gelişen enfeksiyon veya malignite varlığıdır.⁵²

Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) tanı için gerekliyse, FOB öncesinde BT (genellikle de intravenöz kontrastlı) çekilmelidir.¹⁰⁴

Hastalık seyrini takip etmede öncesi ve sonrasını kıyaslama imkanı açısından faydalı olabileceği için tanı anında bazal bir BT çekilmesi planlanabilir.¹⁰⁴

Galyum 67 (Ga-67) Akciğer Sintigrafisi:

Ga-67 akciğer sintigrafisinin rutin değerlendirmede kullanılması önerilmemektedir ve tanısız duyarlılığı %60-90 olup özgüllüğü düşüktür.¹⁰⁵ Sonucun negatif olması hastalığı dışlamada yeterli olmamaktadır. Çalışma prensibi işaretlenmiş ajanın, granülomda bulunan hücreler tarafından tutulmasına dayanır.

Ga-67 akciğer sintigrafisinde sağ paratrakeal lenf nodu ve bilateral hiler lenf nodlarının tutulumu “Lambda işareti” olarak adlandırılırken, parotis ve lakrimal bezlerde bilateral

tutulmuş olması “Panda işareti”dir. Bu işaretlerin varlığı sarkoidoz tanısını desteklemede yardımcıdır.¹⁰⁶

PET

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sistemik inflamatuvar aktiviteleri göstermede faydalıdır ve extrapulmoner tutulumu saptamada Ga-67 sintigrafisinden daha duyarlıdır. Aktif sarkoid alanlarını tespit etmede sensitivitesi %80-100’e ulaşmaktadır.¹⁰⁷ Bu sayede sarkoidoz tanısını doğrulamada biyopsi alınacak uygun alanının belirlenmesinde ve tedavi kararında klinisyene yardımcı olabilir.¹⁰⁴

Sarkoidoz hastalarında PET endikasyonları sınırlı olup kardiyak tutulum şüphesi ve fibrotik hastalıkta tedavi gerektiren aktif tutulum varlığının araştırılmasıdır.^{87,108}

İlerlemiş fibrotik akciğer hastalığı olan sarkoidoz hastalarında rezidüel hastalık aktivitesini saptamada da PET/CT faydalı olabilir ve hasta immunomodulasyondan fayda görebilir.¹⁰⁴

2.10.2. BRONKOSKOPİK TANI YÖNTEMLERİ

Akciğerler ve intratorasik lenf nodları sıklıkla etkilendiğinden fiberoptik bronkoskopi (FOB) alınan biyopsiler yüksek tanısal değer ve düşük komplikasyon riskine sahiptir. FOB ile transbronşial akciğer biyopsisi, transbronşial iğne aspirasyonu ve endobronşiyal mukoza biyopsisi alınabilmektedir. Son zamanlarda endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) rehberliğinde de bu işlemler yapılabilmektedir.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Bronş mukozası normal görünümde olsa bile histopatolojik olarak granülom varlığı vakaların %40-60’ında gösterildiğinden dolayı mukoza biyopsisi alınması önerilir. Bronkoskopik olarak mukozal nodülarite, ödem ve hipervaskülerite varlığında ise endobronşiyal biyopsinin tanı verimliliği oranı %90’ı aşabilmektedir.⁵²

Bronkoalveolar lavajda (BAL) lenfosit oranının en az %15 olması ve CD4/CD8 T lenfosit oranının >3,5 olması sarkoidoz tanısını destekleyebilir.¹¹²

Minimal invaziv yöntemler tanıda yetersiz kalırsa; mediastenden cerrahi biyopsi alınması planlanabilir. Bunun için mediastinoskopi, toraskoskopi veya torakotomi gibi invaziv ve mortalitesi yüksek prosedürler kullanılabilir.¹¹³

2.11. DİĞER TESTLERİ

2.11.1. SARKOİDOZDA D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE HİPERKALSEMİ

Sarkoidozlu hastalarda; granulomlardaki aktive makrofajların D vitaminini aktif formuna dönüştürmesi sonucu 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyleri artar. Hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsiüri ve hiperkalsemi görülür. Steroid tedavisinden bağımsız olarak osteoporoz ve osteopeni sık görülür. Yaklaşık %5 olguda tiroid fonksiyon bozukluğuna rastlanır.⁸⁷

2.11.2. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

Mikobakterium tüberkülozise daha önce maruz kalmış olan aktif sarkoidoz hastasında PPD(pürifiye protein derivesi) cilt testinin “periferal anerji” gelişmesi sonucu negatif olarak sonuçlanması ilginç bir klinik fenomendir.⁹⁸

Sarkoidoz immünolojik bir paradox modelidir. Aslında lokal T hücre inflamatuvar yanıtı artmış olsa da, anerji fenomeni vardır ve tüberküline karşı olan yanıtın supresyonu olarak görülür. CD25'in aşırı ekspresyonuyla karakterize regülatör T lenfositlerinin periferik artışı, IL-2 üretimini azaltarak böylece de CD4 T lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek bu anerjiye katkıda bulunabilir.⁴⁷

2.12. AKTİVİTE KRİTERLERİ

Sarkoidozda aktivite; klinik, radyolojik ve fizyolojik değişikliklerin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Pek çok sistemi etkileyen bu hastalıkta aktivite, tedavi kararı ve süresini belirlemede, klinik takibi planlamada ve sekel değerlendirmede önemlidir.

Uysal ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada YKL-40, sIL-2R, ACE ve hs-CRP aktif sarkoidoz grubunda inaktif sarkoidoz grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır.¹¹⁴ Grutters ve arkadaşlarının çalışmasında ise sarkoidozlu hastalarda pulmoner ve ekstrapulmoner hastalık aktivitesinde sIL-2R'nin önemli bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür.¹¹⁵

ACE; sarkoid granulomlardaki epitelioid hücreler tarafından üretilir ve tanıya yardımcı olmanın yanısıra, hastalık aktivitesini değerlendirmede ve sarkoidoz yönetiminde de

faydalıdır.¹⁰⁴ En yüksek ACE değeri tedavi edilmemiş aktif hastalıkta ve sarkoidozun ciddi akciğer parankimi tutulumunda saptanmış olup, en düşük ACE değerleri ise inaktif hastalık ve steroid tedavisi tamamlanan hastalarda görülmüştür.¹⁰⁴ Ayrıca ACE düzeylerinin siyahi ırkta beyaz ırka göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüş.¹⁰⁴ ACE'nin tanısallık test olarak sensitivitesi ve spesifitesi düşük olmakla birlikte, ACE düzeyleri hastalık aktivitesini monitorize etmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir.¹¹⁶

Kitotriozidaz ACE ile kıyaslanınca tanı için daha iyi bir seçenek olabilir. Serum IL-2R, neopterin, kitotriozidaz, lizozim, KL-6 ve amiloid A sarkoidoz aktivitesini değerlendirmede yardımcı olabilir. IL-2R ve neopterinin FDG PET/CT tutulumunu öngörebildiği belirtilmekle birlikte, sensitivitesi %100 değildir.^{16,117,118}

2.13. HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ ve PROGNOZ

Sarkoidozun klinik seyri değişkendir. Hastaların yarısında spontan remisyon ilk 2 yıl içinde görülürken, diğer hastalarda 5 yıl içinde görülmektedir. 5 yıldan sonra remisyon daha az olasıdır.^{27,119,120} Bunun sonucunda sarkoidoz akut (≤ 2 yıl) ve kronik ($\geq 3-5$ yıl) fenotiplere ayrılarak sınıflandırılmıştır.^{27,119,120}

Refrakter sarkoidoz ise tedaviye rağmen hastalığın progrese olması olarak tanımlanmaktadır.¹²¹ Kronik sarkoidoz düşündürülen temel göstergeler ise; fibrozis, pulmoner hipertansiyon, persistan engelleyici semptomlar ve bozulmuş yaşam kalitesidir.²⁴

İlerlemiş pulmoner hastalığı olan sarkoidozlularda progresif pulmoner fibrozis, sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon ve rekürren/kronik solunum enfeksiyonları solunum yetmezliği ve mortalitenin önemli nedenleridir.¹²²

Çeşitli karıştırıcı faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra uzun dönem takipteki (>8 yıl) mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, YRBT'de yaygın fibrozis ve pulmoner hipertansiyon varlığı olarak bulunmuştur; ancak hastalığın klinik davranışı ve mortalitesini öngörebilecek kantitatif modeller halen mevcut değildir.¹²²

IL-2R, neopterin ve kitotriozidaz serum konsantrasyonları sarkoidoz aktivite ve progresyonunu göstermede yardımcı olabilir; ancak rutin pratikte henüz kullanıma girmemiştir.²⁴

2.14. SARKOİDOZ ve HUMAN CHITOTRIOSIDASE (CHIT)

Sarkoidozlu hastalarda aktive makrofajlardan salınan serum CHIT düzeyi ilk kez 2004 yılında Grosso ve ark. tarafından çalışılmış olup, aktif sarkoidoz hastalarında sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptamışlardır.¹²³

CHIT, kitinaz ailesinden bir enzim olup kitin polimerinin yıkımından sorumludur. Kitin; mantarların hücre duvarında, böcek ve kabukluların dış iskeletinde bulunur. Pulmoner nötrofil ve makrofajlar; toll-like reseptörlerin interferon-gama, TNF-alfa ve granulosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) tarafından uyarılması sonucu bu enzimi salgırlar.¹²⁴

Serumda artmış CHIT seviyeleri progresif hastalık ile ilişkili bulunmuş olup, prednizolon veya diğer immun baskılayıcı tedaviler sonrası değerinin düştüğü görülmüştür. Gaucher hastalığı, malarya, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve tüberküloz gibi hastalıklarda da serum CHIT düzeyleri yüksek saptanabilmektedir ve tanısal amaçlı kullanımda spesifitesinin düşük olması nedeniyle daha az faydalıdır. Ancak diğer serum biyomarkerlarından daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması kitotriozidazı sarkoidozda potansiyel olarak yararlı bir biyomarker haline getirir.

Serum CHIT düzeyleri sarkoidozlu hastalarda prognostik değere sahip olup hastalık aktivitesini monitorize etmede ve tanıda yardımcı araç olarak kullanılabilir.^{16,125,126}

2.15. TEDAVİ

Sarkoidoz tanısı konulduktan sonra organ tutulumunun yaygınlığı, hastalığın aktivitesi ve ciddiyetinin değerlendirilmesi önemli olup hayatı tehdit edebilecek, organ disfonksiyonuna sebep olabilecek subklinik organ tutulumları açısından da değerlendirilmelidir.⁹⁸

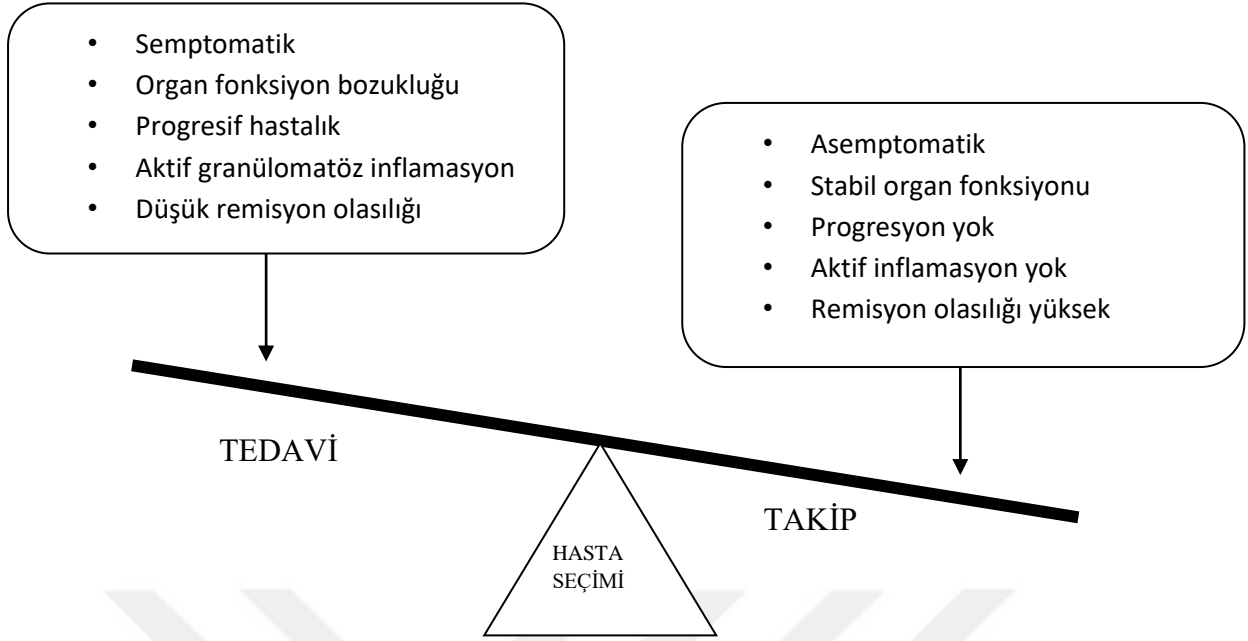
Sarkoidoz tanısı konulan bütün hastaların tedavi edilmesi gerekmezken spontan remisyona da rastlanmaktadır. Sarkoidozda tedavinin temelini immunsupresif tedavi oluşturur.⁶⁷

Tedavi kararında spesifik semptomların gelişmesi ve hastalığın progrese olması önemlidir. Fonksiyonel durumda kötüleşme olması ve radyolojik bulguların progrese olması hastalık progresyonu olarak değerlendirilmektedir.^{127,128}

Tedavinin gerekli olduğu durumlar:

1. Akciğer fonksiyonlarında progresif kötüleşme
2. Kavite, fibrozis gibi majör radyolojik progresyon gelişmesi
3. Aritmiler, kalp blokları, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon
4. Oftalmolojik tutulumlar
5. Santral ve periferik sinir sistemi tutulumu, menenjit, diyabetes insipidus,
6. Lenf noduna bası ve obstrüksiyon
7. Lupus pernio
8. Hepatik tutulum
9. Trombositopeninin eşlik ettiği splenomegali
10. Renal tutulum ve hiperkalsemi olarak sıralanabilir.²⁴

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %50'sinde spontan remisyon görülebildiğinden yakın takip altına alınmak üzere tedavi ertelenebilir.²⁴ Sarkoidoz hastalarında tedavi kararında etkili faktörler şekil 2.2'de belirtilmiştir.¹²⁹



Şekil 2.2. Sarkoidoz için tedavi kararının değerlendirilmesi

Sarkoidozda medikal tedavi:

1. Kortikosteroidler (KS),
2. KS ihtiyacını azaltan, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs-disease-modifying antirheumatic drug): Metotreksat, hidroksiklorokin, azatioprin, leflunomid, mikofenolat mofetil (MMF),
3. Biyolojik ajanlar: TNF- α inhibitörlerinden (adalimumab ve infliximab) oluşur.^{67,129}

2.15.1. SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, tedavi endikasyonu olan hastalarda ilk seçenek ilaçlardır. Tedavide hastanın tolere ettiği ve efektif olan en düşük doza düşülmesi hedeflenir. Steroidler; immün yanıtı down regüle ederek iş görür. Hızlı etki göstermesi ve ucuz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmakla birlikte, toksik yan etkilerinin olması uzun süreli kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle, uzun süreli immün yanıt baskılanması hedefleniyorsa steroid doz azaltımı ve başka bir immün baskılayıcı ilaca geçilmesi planlanır. Steroide bağlı toksik yan etki gelişme riski yüksek olan hastalarda, diğer tedavi ajanları ilk seçenek tedavide daha uygun bir tercih olabilir.¹⁰⁴

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde, rehberlerin çoğu prednizolon tedavisinin başlangıç dozunu 20-40 mg/gün olarak önermekle birlikte halen optimum tedavi dozu veya süresi konusunda bir kesinlik bulunmamaktadır. Pulmoner sarkoidozda genellikle steroidin etkisi 3-4 haftada başlar.^{5,104,130-133}

Steroid dozunun titrasyonu hastanın verdiği yanıtı göre ayarlanır. Standart bir doz azaltma şeması olmayıp, hastanın dikkatli takibi, uygun doz azaltma steroidin kümülatif etkisini ve yan etkilerini azaltabilir. Çoğu uzman tarafından, prednol dozunun her 3-4 haftada bir basamaklı olarak 10 mg veya daha düşük doza kadar azaltılması önerilmektedir.^{132,134}

2.15.2. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR

Glukokortikoidlerle hastalık kontrol altına alınamazsa, tolere edilemeyen yan etkiler gelişirse veya aniden nüks meydana gelirse immün baskılayıcı ilaçlar; kortikosteroid gereksinimini azaltıcı ilaçlar olarak kullanılabilir. Metotreksat (MTX) ve azatioprin sıklıkla kullanılırken leflunomid ve mikofenolat mofetil de alternatif ilaçlardır.⁹⁸

Metotreksat

Metotreksat immün baskılayıcı ve antiinflamatuvar etkileri olan bir antimetabolit ilaçtır.¹³⁵ Sarkoidoz tedavisinde glukokortikoid tedaviden sonra en sık kullanılan immün baskılayıcı ajandır.¹⁰⁴

Steroide dirençli sarkoidozda, steroid tedavisine bağlı yan etki varlığında veya steroid gereksinimini azaltıcı ajan olarak ikinci seçenek tedavide yer alır. Ayrıca istisnai durumlarda MTX/steroid kombinasyonu veya tek başına ilk seçenek ilaç olarak da kullanılabilir. Kronik sarkoidozun (> 2 yıl) tedavisinde etkili bir steroid gereksinimini azaltıcı ilaç olarak kullanılan ve iyi tolere edilen bir ilaçtır.¹⁰⁴

MTX tedavisine başlamadan önce; karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, serum kreatinin değeri, insan immün yetmezliği virüsü (HIV), hepatit B ve C, interferon gama salınımı testi (IGST) değerlendirilmesi oldukça önemlidir.¹⁰⁴

Ağır böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği, kemik iliği supresyonu, akut ve kronik enfeksiyon varlığı MTX tedavisine kontrendike durumlardan bazılarıdır. Kadın ve erkekte

planlı gebelikten en az 3 ay öncesinde bırakılmış olmalıdır. Gebelik ve emzirme kesin kontrendikasyonları arasındadır.^{132,136-138}

Sarkoidozda metotreksat haftalık 5 mg oral olarak başlanır ve her 2 haftada bir 2,5 mg arttırılarak haftalık 10-15 mg dozuna ulaşılır. En sık görülen yan etki lökopeni, mukozit, bulantı ve kusma olup dozun azaltılmasına iyi yanıt verirler.¹³⁹ İlaça bağlı pnömonit ise daha nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur.¹⁴⁰ Akciğer toksisitesi doza bağımlıdır ve genellikle tedaviden aylar veya yıllar sonra gelişir. Diğer majör yan etkiler arasında, artmış fırsatçı enfeksiyon riski ve hepatotoksisite yer almaktadır. Metotreksat tedavisine haftalık 5 mg veya günlük 1 mg folik asit ilave edilerek çoğu yan etki riski azaltılabilmektedir.¹⁴¹

Azatioprin

DNA ve RNA sentezini durdurarak lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Pulmoner sarkoidozda kullanımına ilişkin veriler çok sınırlıdır. İdeal vücut ağırlığına göre 1,5-2,5 mg/kg doz hesaplanır ve bölünmüş dozlarda uygulanır.¹⁰⁴

Leflunomid

Metotreksatı tolere edemeyen kronik sarkoidoz hastalarında kullanılan, metotreksat kadar etkili ve daha az toksik antilenfosit etkili ilaçtır. Çoğu hastada günlük 20 mg dozunda kullanılır ve metotreksat ile kombine edildiğinde çok daha etkili olduğu görülmektedir.^{142,143}

Mikofenolat mofetil (MMF)

MMF, inozin monofosfat dehidrojenaz inhibitörü olup guanin nükleotidinin de novo sentezini inhibe ederek T ve B lenfositleri üzerine sitostatik etki gösterir.¹⁰⁴

2.15.3. TNF- α İNHİBİTÖRLERİ

TNF granülomatöz inflamasyonda anahtar bir mediatördür. Sarkoidozlu hastalarda alveolar makrofajlardan ve T lenfositlerden salınan TNF-alfa düzeyiyle hastalığın ciddiyeti koreledir.¹⁰⁴

İnfliximab ve adalimumab sarkoidoz tedavisinde kullanılmakta olup, infliximab en sık kullanılan TNF antagonistidir.¹⁰⁴

Konvensiyonel immün supresif tedaviye yanıtız ağır refrakter sarkoidoz vakalarında üçüncü seçenek ilaç olarak kullanılırlar.¹⁰⁴

2.16. AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Akciğer transplantasyonu, medikal tedavinin başarısız olduğu son evre akciğer sarkoidozu hastalarına uygulanmaktadır. Erişkinlerdeki akciğer transplantasyon endikasyonlarının %3 ten azı sarkoidoza bağlı gelişir.¹⁰⁴

Pulmoner sarkoidozlu hastalarda başarılı bir akciğer transplantasyonu sonrası kötü prognostik faktörler arasında Afro-Amerikan ırkı, operasyon öncesi hipoksemi varlığı, pulmoner hipertansiyon, azalmış kardiyak indeks ve yüksek sağ atriyum basıncı yer almaktadır.¹⁰⁴

Akciğer nakli sonrası allogreftte sarkoidoz nüksü %14-35 olup medikal tedavi ile genelde kontrol altına alındığı bildirilmiştir.^{144,145}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ ve VERİLERİN TOPLANMASI

Ağustos 2020-Nisan 2021 arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalardan, ATS/ERS/WASOG'a göre geçmişte sarkoidoz tanısı olan ya da yeni tanı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

Sarkoidoz tanılı hastalar; sarkoidoz tanısı almış, ancak tedavi endikasyonu olmayan (tedavi naif grup), daha önce tedavi almış veya tedavi almakta olan (tedavi almış grup) ve yeni tanı almış ve tedavi endikasyonu olan (yeni tedavi grubu) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu ise, 18 yaşın üzerinde, komorbiditesi veya ilaç kullanımı olmayan, sigara içmeyen ve çalışmamıza katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüden oluştu. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 18/08/2020 tarihinde ve karar no: KÜ GOKAEK-2020/14.06 proje no: 2020/243 olan etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta onam formu imzalatıldı.

Her üç grup sarkoidoz hastasından da rutin poliklinik kontrolleri esnasında rutin kan tetkiklerine ilaveten 5 cc venöz kan alındı ve yaklaşık 30 dakika oda ısısında bekletilen kanlar santrifüj edilerek -80 derecede saklandı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden alınan kanlar da aynı işleme tabii tutuldu. Yeni tanı sarkoidoz olup henüz tedavi almamış hastalardan tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 6 ay sonra olmak üzere toplamda iki kez venöz kan alınıp, serumda kitotriozidaz enzim düzeyleri ölçümü için tanımlanan şekilde uygun koşullarda saklandı.

3.2. METOD

Tüm sarkoidoz hastalarının, demografik verileri (cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi), sigara içme durumu, mesleki maruziyeti, komorbiditeleri, solunum fonksiyon test sonuçları (FVC lt, FVC %, FEV1 lt, FEV1 %, FEV1/FVC, DLCO, DLCO %), semptomları, radyolojik bulguları (akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi), akciğer dışı tutulum varlığı, laboratuvar bulguları (serum kalsiyum, albümin, kitotriozidaz enzim düzeyi, serum ACE, 24 saatlik idrar kalsiyumu), tüberkülin deri testi, tedavi gören grupta, kemik mineral dansitometrisi, tanı koyma metodları (klinik radyolojik,

bronkoskopi , EBUS, eksizyonel biyopsi, BAL), ek radyolojik tetkik olarak PET varlığı, 6 dakika yürüme testi ve mMRC dispne skalası skoru kaydedildi.

Hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri yaklaşık 30 dakika oda ısısında bekletilip, 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. -80°C’de dondurularak saklandı. CHIT (insan kitinaz 1 enzimi, Cat. No. E4540Hu) ölçümü ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile yapıldı. Kullanılan plakalar CHIT antikoru ile kaplı olup bu plakalara CHIT eklendiğinde bu antikorlara bağlandı. Belirteçler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Her bir örnek kuyucuğuna 40 µl serum örneği ardından 10 µl anti-CHIT antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Plakanın üzeri örtüldü ve 37°C’de 1 saat inkübe edildi. Ardından plakalar 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. 50 µl substrat solüsyon A ve ardından 50 µl substrat solüsyon B her bir kuyucuğa konuldu. Üzeri örtülerek karanlıkta 37°C’de 10 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin hızlıca sarıya dönüştüğü görüldü. Stop solüsyonu eklendikten 10 dakika sonra 450 nm’ye ayarlı mikropleyt okuyucu yardımıyla her birinin optik dansite değeri belirlendi. Serum CHIT konsantrasyonları ng/ml olarak ifade edildi.

Yeni tanı konulup tedavi başlanacak hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında olmak üzere 2 kez serum kitotriozidaz enzimi çalışıldı. 6 ay sonra rutin kontrolleri dahilinde solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi, mMRC dispne skoru yeniden yapılarak kaydedildi.

Daha önceden sarkoidoz tanısı olup tedavisi tamamlanmış ve remisyonunda olan, ilk kez tedavi almakta olan ve nüks nedeni yeniden tedavi almakta olan hastalardan (tedavi grubu) ve tedavi naif hasta grubundan ise bir kez serum kitotriozidaz enzim düzeyi bakıldı.

Sağlıklı kontrol grubunda bir kez serum kitotriozidaz düzeyi çalışıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmanın gücünü/örnek hacmini belirlemek amacıyla G*Power version 3.1.9.2 (Kiel University, Kiel, Germany) paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler medyan (25.- 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı.

Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Monte Carlo kıkare testi kullanıldı. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi.

$p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 sarkoidoz hastası ve 43 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya alınan hastaların 57'si (%45,2) sarkoidoz tanısı almış, ancak tedavi endikasyonu olmayan (tedavi naif grup), 60'ı (%47,6) daha önceden sarkoidoz tanısı konup, tedavi almış veya tedavi almakta olan (tedavi almış grup), 9'u (%7,1) ise yeni tanı almış ve tedavi endikasyonu olan (yeni tedavi grubu) hastalardı. Kontrol grubuna ise 43 sağlıklı gönüllü alındı.

Tedavi naif sarkoidoz hastalarının %77,2'si (n=44), tedavi alan gruptaki hastaların %70'i (n=42) ve yeni tedavi başlanan hastaların %77,8'i (n=7) kadın cinsiyetteydi. Sağlıklı kontrol grubunun ise %62,8'i (n=27) kadın cinsiyetteydi. Pearson ki-kare testine göre gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Tedavi naif hasta grubunun yaş ortalaması $44,16 \pm 10,923$, yeni tedavi grubunun yaş ortalaması $49 \pm 9,618$, tedavi almış hasta grubunun yaş ortalaması $47,67 \pm 11,645$ ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $36,65 \pm 10,476$ olarak bulundu. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Yaş ortalaması \pm SD	Kadın hasta sayısı (n)	Kadın hasta yüzdesi (%)	Erkek hasta sayısı (n)	Erkek hasta yüzdesi (%)
Tedavi naif sarkoidoz hastaları	$44,16 \pm 10,923$	44	77,2	13	22,8
Yeni tedavi başlanan sarkoidoz hastaları	$49 \pm 9,618$	7	77,8	2	22,2
Tedavi almış sarkoidoz hastaları	$47,67 \pm 11,645$	42	70	18	30
Kontrol olguları	$36,65 \pm 10,476$	27	62,8	16	37,2

Sarkoidoz tanılı hastaların serum CHIT enzim düzeylerinin medyan değeri 9,8839 ng/mL olarak bulunurken kontrol grubununki 5,1944 ng/mL olarak saptandı ve serum CHIT düzeyi sarkoidozlularda anlamlı olarak yüksek bulundu, hesaplamalar Mann Whitney U testi ile yapıldı (p=0.000). Serum CHIT medyan ve persentil değerlerinin (25-75) sarkoidoz hastası gruplarına ve kontrol grubuna göre dağılımı tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Sarkoidoz hasta grubu ve kontrol grubuna göre olgu sayısı ve serum CHIT düzeylerinin dağılımı

Gruplar	Olgu Sayısı (n)	Serum CHIT medyan değeri (25-75 persentil)
Yeni tedavi başlanan sarkoidoz hastaları	9	10,5326 (9,5630-14,0996)
Tedavi naif sarkoidoz hastaları	57	10,1461 (7,3149-12,4163)
Tedavi almış sarkoidoz hastaları	60	9,7819 (8,0073-11,8825)
Kontrol olguları	43	5,1944 (4,7571- 6,2523)

Not. Veriler olgu sayısı ve serum CHIT değerleri medyan (25-75 persentil) olarak ifade edildi. Kruskal Wallis testi ile hesaplandı.

Grupların CHIT değerleri karşılaştırıldığında, her üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken (p=0.000), hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yeni tedavi başlanan hasta grubunun tanı anında bakılan serum CHIT düzeyiyle tedavinin 6. ayında bakılan serum CHIT düzeyleri Wilcoxon testiyle karşılaştırıldı. Hastaların 6 aylık tedavi sonrası serum CHIT düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu görüldü (p=0.008). Medyan, persentil değerleri (25-75) ve p değeri Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubunun tanı anındaki ve tedavinin 6. ayındaki serum CHIT medyan ve persentil değerleri ile p değeri

Grup	Serum CHIT tanı anı değerleri	Serum CHIT tedavinin 6. ayı değerleri	P değeri
Yeni tedavi başlanan grup	10,5326 (9,5630-14,0996)	7,1303 (5,5898-7,9967)	0.008

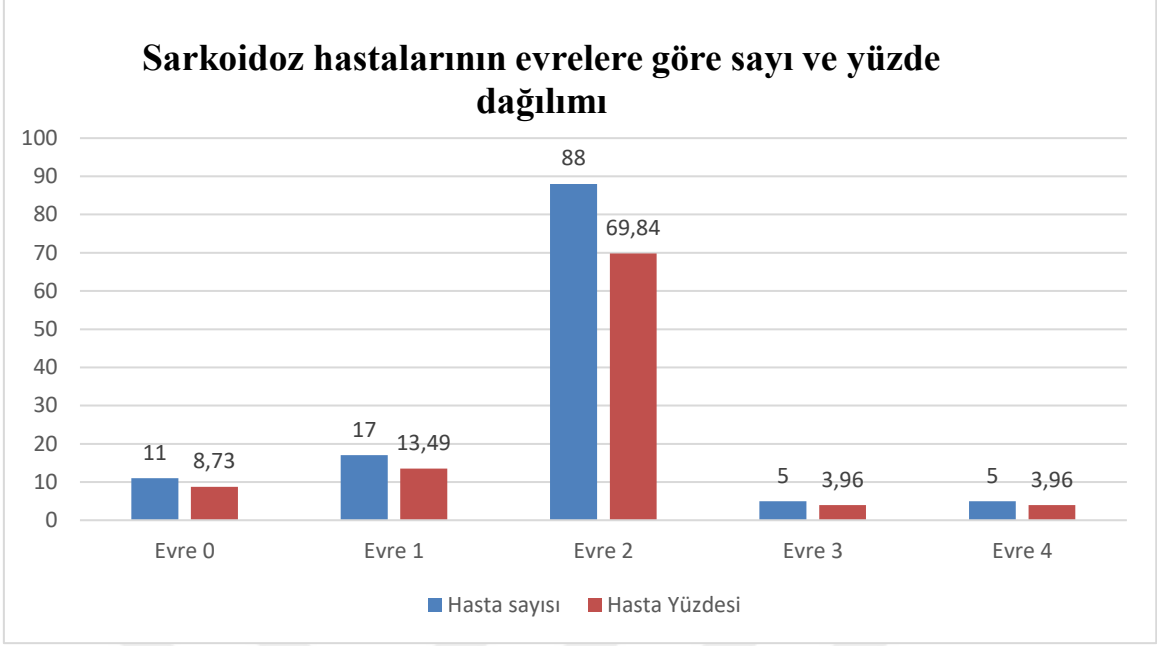
Not. Hesaplamalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır

126 sarkoidoz hastasının tamamının evrelere göre serum CHIT değerlerine bakıldığında evre ile serum CHIT değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.844$).

Hesaplamalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Hastaların evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri (25-75), p değeri 4.4'te gösterilmiştir. Evrelere göre hasta sayısı ve yüzdesinin dağılımı ise Grafik 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri dağılımı ve p değeri

Evre	Serum CHIT medyan ve persentil değerleri	P değeri
Evre 0	10,3634 (8,8793-13,8384)	
Evre 1	9,5093 (7,0733-11,4891)	
Evre 2	9,9706 (7,9744-12,4396)	0.844
Evre 3	10,1208 (7,0099-17,4054)	
Evre 4	10,0329 (8,3590-14,1693)	



Grafik 4.1. Sarkoidoz hastalarının evrelere göre sayı ve yüzde dağılımı

Yeni tedavi başlanan sarkoidoz hasta grubunda tanı anındaki radyolojik evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri (25-75) kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmazken ($P=0.056$), tedavinin 6. ayındaki serum CHIT medyan değerleri ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1.000$). Kıyaslamalar Mann Whitney U testi ile yapılmış olup yeni tedavi başlanan hasta grubunun evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri

Grup	Tanı anı evre	Tanı anı serum CHIT düzeyi medyan değeri	Tedavinin 6. ayındaki evre	Tedavinin 6. ayındaki serum CHIT düzeyi medyan değeri
Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubu	1 (n:2)	9.3750 (9.2406-9.51)	0 (n:2)	6,8299 (6,0804-7,58)
	2 (n:7)	12,7933 (9,9581-14,1347)	0 (n:7)	7,1303 (5,0991-8,2806)

Tedavi naif sarkoidoz hasta grubunun radyolojik evrelere göre serum CHIT medyan değerleri Kruskal Wallis testi ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.546). Hastaların evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri Tablo 4.6’te verilmiştir.

Tablo 4.6. Tedavi naif sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan değerleri

Grup	Tanı anı evre	Tanı anı serum CHIT düzeyi medyan değeri
Tedavi naif sarkoidoz grubu	0 (n:11)	10,3634 (8,8793-13,8384)
	1 (n:15)	10,6780 (6,8089-11,7683)
	2 (n:29)	10,1461 (7,0932-12,9503)
	3 (n:1)	6,4215 (6,4215-6,4215)
	4 (n:1)	7,7610 (7,7610-7,7610)

Tedavi almış olan sarkoidoz hasta grubunun radyolojik evrelere göre serum CHIT medyan değerleri Kruskal Wallis testi ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmadı

(p=0.401). Hastaların evrelere göre serum CHIT medyan ve persentil değerleri Tablo 4.7’te verilmiştir.

Tablo 4.7. Tedavi alan sarkoidoz grubunda evrelere göre serum CHIT medyan değerleri

Grup	Tedavi sonrası evre	Tedavi sonrası serum CHIT düzeyi medyan değeri
Tedavi alan sarkoidoz grubu	0 (n:28)	9,5214 (7,9277-11,7804)
	1 (n:4)	8,8142 (6,8507-11,6659)
	2 (n:14)	10,0393 (7,1969-12,7711)
	3 (n:2)	9,1545 (8,1883-10,12)
	4 (n:12)	10,1917 (8,4653-13,8659)

126 sarkoidoz hastasına tanı konulurken bronkoskopik yöntemler (BAL, mukoza biyopsisi, İİAB, EBUS), mediastinoskopik ve eksizyonel biyopsi yöntemleri ve yardımcı görüntüleme yöntemleri (PET/BT) kullanılmış olup hasta sayısı ve yüzdelere göre tanı amaçlı kullanılan yöntemler Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Sarkoidoz hastalarında kullanılan tanı yöntemleri, hasta sayısı (n) ve hasta yüzdesi (%)

Tanı yöntemi	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Bronkoskopi	103	81.27
Bronkoskopik mukoza biyopsisi	62	49.2
Bronkoskopik BAL işlemi	59	46.8
Bronkoskopik TBİA	40	31.7
EBUS	11	8.7
Eksizyonel LAP biyopsisi	29	23
Mediastinoskopik biyopsi	23	18.3
Açık akciğer biyopsisi	13	10.3
Cilt biyopsisi	6	4.76
Kemik iliği biyopsisi	3	2.38
Böbrek biyopsisi	1	0.8
Karaciğer biyopsisi	1	0.8
PET/BT	35	27.8

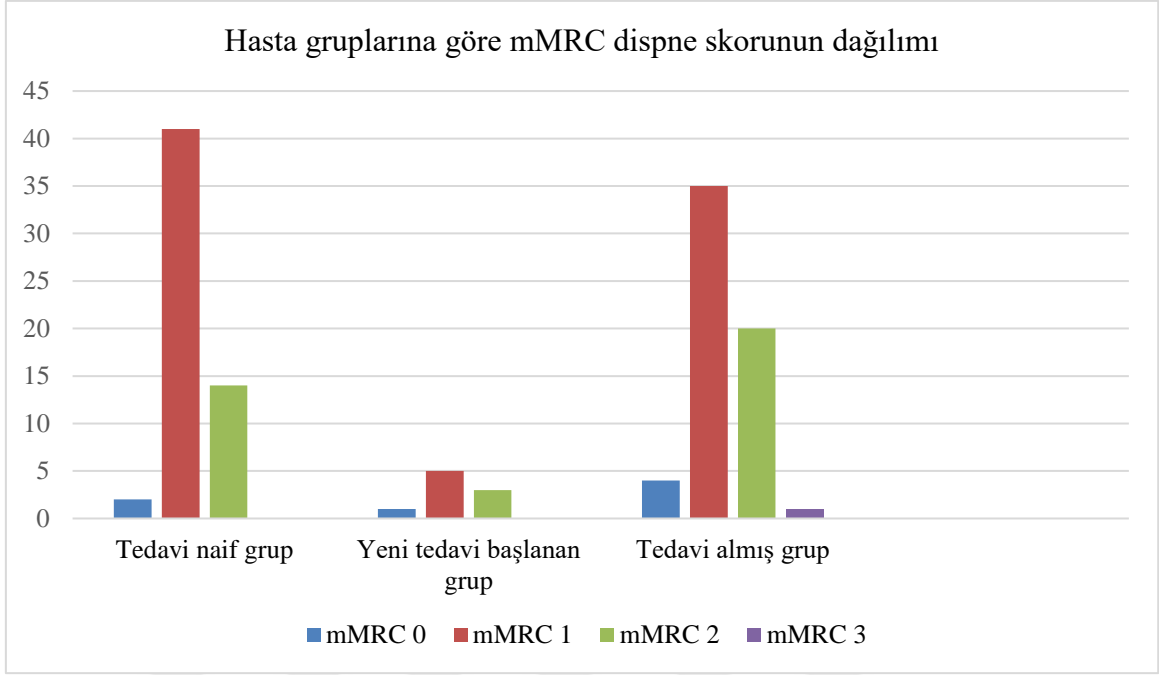
6 dakika yürüme testi (6DYT) parametreleri olan yürüme mesafesi (m), yürüme süresi (dk), başlangıç ve bitiş oksijen saturasyon değerleri (Spo2, %), başlangıç ve bitiş nabızları (atım/dk) sarkoidoz hasta gruplarında Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. 6DYT parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 6DYT parametrelerinin medyan, persentil değerleri (25-75) ve p değerleri Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Sarkoidoz hasta gruplarına göre 6 dakika yürüme testi parametrelerinin medyan ve persentil değerleri, p değerleri

6DYT parametreleri	Tedavi naif grup	Yeni tedavi başlanan grup	Tedavi almış grup	P değerleri
Yürüme mesafesi (m)	420 (380-485)	420 (372.5-455)	396 (345-481.25)	0.246
Yürüme süresi (dk)	6	6	6	0.341
Başlangıç Spo2 değeri (%)	97 (96-98)	97 (94.5-98.5)	97 (97-98)	0.982
Başlangıç nabız değeri	87 (80-97)	91 (75-107,5)	94 (81-101)	0.349
Bitiş Spo2 değeri (%)	96 (95-97)	95 (93-98)	96 (95-98)	0.758
Bitiş nabız değeri	111 (103-126)	110 (107-119)	94 (81-101)	0.281

Not. Değerlendirmeler Kruskal Wallis testi ile yapıldı

Sarkoidoz hastaları, mMRC (Modifiye Medical Research Council) dispne skorlamasına göre değerlendirildi. Tedavi naif gruptaki hastalardan 2'sinin (%3,5) mMRC dispne skoru 0, 41'inin (%71,9) skoru 1, 14'ünün (%24,6) skoru 2 idi. Bu grupta skoru 3 veya 4 olan hasta yoktu. Yeni tedavi başlanan grupta ise hastaların 1'inin (%11,1) mMRC dispne skoru 0, 5'inin (%55,8) skoru 1 ve 3'ünün (%33,3) skoru 2 idi. Bu hasta grubunda da skoru 3 veya 4 olan hasta yoktu. Tedavi almış gruptaki hastaların 4'ünün (%6,7) mMRC dispne skoru 0, 35'inin (%58,3) skoru 1, 20'sinin (%33,3) skoru 2 ve 1 kişinin (%1,7) skoru 3 olduğu görüldü. Gruplar arasında mMRC dispne skorları açısından karşılaştırmalar, ki-kare testi ile yapıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.617). Tüm gruplarda mMRC skor değerleri ile bu değere sahip hasta sayılarının bulunduğu veriler Grafik 4.2'de gösterilmiştir.



Grafik 4.2. Sarkoidoz gruplarında mMRC dispne skorlarına göre hasta sayılarının dağılımı

Her üç gruptaki sarkoidoz hastalarının serum ACE, serum kalsiyum ve albümin değeri, 24 saatlik idrar kalsiyum değeri, BAL parametreleri (CD4 sayı ve yüzdesi, CD8 sayı ve yüzdesi, CD4/CD8 oranı, lenfosit yüzdesi) Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında bu parametreler bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi. Tanımlanan parametrelerin medyan ve persentil değerleri (25-75) p değerleri ile birlikte Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

126 sarkoidoz hastasının evrelere göre serum ACE ($p=0.329$), kalsiyum ($p=0.803$) ve idrar kalsiyum ($p=0.601$) değerlerine Kruskal Wallis testi ile bakıldığında her biri için anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 4.10. Serum, idrar ve BAL parametrelerinin medyan ve persentil değerlerinin (25-75) gruplar arası dağılımı ve p değerleri

Parametreler	Tedavi naif sarkoidoz grubu	Yeni tedavi başlanan sarkoidoz grubu	Tedavi almış sarkoidoz grubu	P
sACE	42 (26.5-66)	40 (29-56.5)	38.5 (27.5-55)	0.622
Serum kalsiyumu	9.8 (9.5-10)	9.7 (9.25-10.35)	9.8 (9.5-10)	0.695
İdrar kalsiyumu	152 (82.75-229.85)	223.2 (117.4-491.6)	131.5 (91.8-259.15)	0.489
albümin	4.2 (4-4.4)	4.1 (3.8-4.25)	4.2 (4-4.4)	0.428
CD4 sayısı	3058.5 (2383.5-4200)	2128 (273-)	1901 (531.5-4271)	0.591
CD4 yüzdesi	75.14 (62.4550-87.18)	82.57 (70.4575-89.8450)	68,62 (50.7950-81.3300)	0.130
CD8 sayısı	970.5 (501.5-1379)	578 (273-)	522 (345.5-1132)	0.432
CD8 yüzdesi	18.24 (8.3650-29.6250)	12.94 (6,61-24.2350)	22.34 (12.99-32.6850)	0.447
CD4/CD8 oranı	4 (2.41-10.5)	6.36 (3.6325-17.2950)	3.28 (2.16-6.1050)	0.302
Lenfosit yüzdesi	42.93 (26.85-62.9750)	42.78 (15.1150-63.5325)	39.1 (16.96-66.15)	0.793

Not. Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi

Sarkoidoz hasta gruplarının SFT medyan ve persentil değerleri (FEV1, FEV1 %, FVC, FVC %, FEV1/FVC, DLCO ve DLCO %) Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında FVC % değeri, FEV1 % değeri, DLCO ve DLCO % değerleri bakımından anlamlı farklılıklar saptandı. Hastaların SFT medyan ve persentil değerleri (25-75) p değerleri ile birlikte Tablo 4.11’de belirtilmiştir.

Tablo 4.11. Sarkoidoz hasta gruplarında SFT parametrelerinin medyan ve persentil değerleri (25-75), p değerleri

SFT parametreleri	Tedavi naif grup	Yeni tedavi başlanan	Tedavi almış	p
FEV1 (lt)	2.55 (2.19-3.32)	2.02 (1.78-3.26)	2.46 (1.93-2.97)	0.188
FEV1 (%)	97 (80.5-109)	90 (74.5-101.5)	87 (73-98)	0.023
FVC (lt)	3.25 (2.61-4.125)	3 (2.735-3.44)	3.01 (2.42-3.68)	0.412
FVC (%)	102 (86-109.50)	99 (86-106)	92 (76.5-103.75)	0.050
FEV1/FVC	82 (76.5-86.5)	76 (69-85)	82 (75-86)	0.366
DLCO (lt)	6.59 (4.96-8.305)	7.47 (6.005-7.93)	5.16 (4.2925-7.1075)	0.003
DLCO (%)	77 (62-93)	93 (73-99)	64 (55.5-79.25)	0.001

Tüberkülin deri testi (TDT) bütün sarkoidoz tanıli hastalara (n=126) yapılmış olup hastaların %81'inde (n=102) endürasyon sıfır mm ölçüldü ve anejik olarak saptandı.

126 sarkoidoz hastasının %52,4'ünde (n=66) akciğer tutulumuna ilaveten akciğer dışı tutulum da saptandı. Gruplar arasında extrapulmoner tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,314). En sık görülen akciğer dışı tutulum bölgesi %12,7 eritema nodozum ile cilt idi. Ardından ikinci en sık periferik lenfadenopati saptandı. En nadir tutulumlar ise dalak, böbrek ve kalp tutulumları oldu. Sarkoidoz tanıli hastaların akciğer dışı tutulum bölge ve yüzdeleri Tablo 4.12'de belirtilmiştir. Hastalar ekstrapulmoner tutulumlarına göre değerlendirildiğinde serum CHIT düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu tek tutulumun göz tutulumu olduğu görüldü (p=0.03). Göz tutulumu olan hastaların serum CHIT medyan ve persentil değerleri 12,1671 (10,2398-17,4069) iken göz tutulumu olmayanların ise 9.8901 (7,6913-12,1789) olduğu görüldü.

Tablo 4.12. Akciğer dışı tutulum bölgeleri

Tutulum yeri	Tutulumu olan hasta sayısı (n)	Tutulum olanların yüzdesi (%)
Eritema nodozum	16	12,7
Periferik lenf nodu	15	11.9
Göz	8	6.3
Kemik iliği	5	4
Tükrük bezi	5	4
Lupus perniyo	4	3.2
Karaciğer	2	1.6
Dalak	1	0.8
Böbrek	1	0,8
Kardiyak	1	0,8

Sarkoidoz hasta grupları arasında hastaların komorbiditeleri açısından anlamlı farklılık olmayıp gruplar komorbiditeler açısından homojendi. Sarkoidozluların tüm gruplarda komorbidite dağılımı, hasta sayısı, yüzde ve p değerleri Tablo 4.13’de verilmiştir.

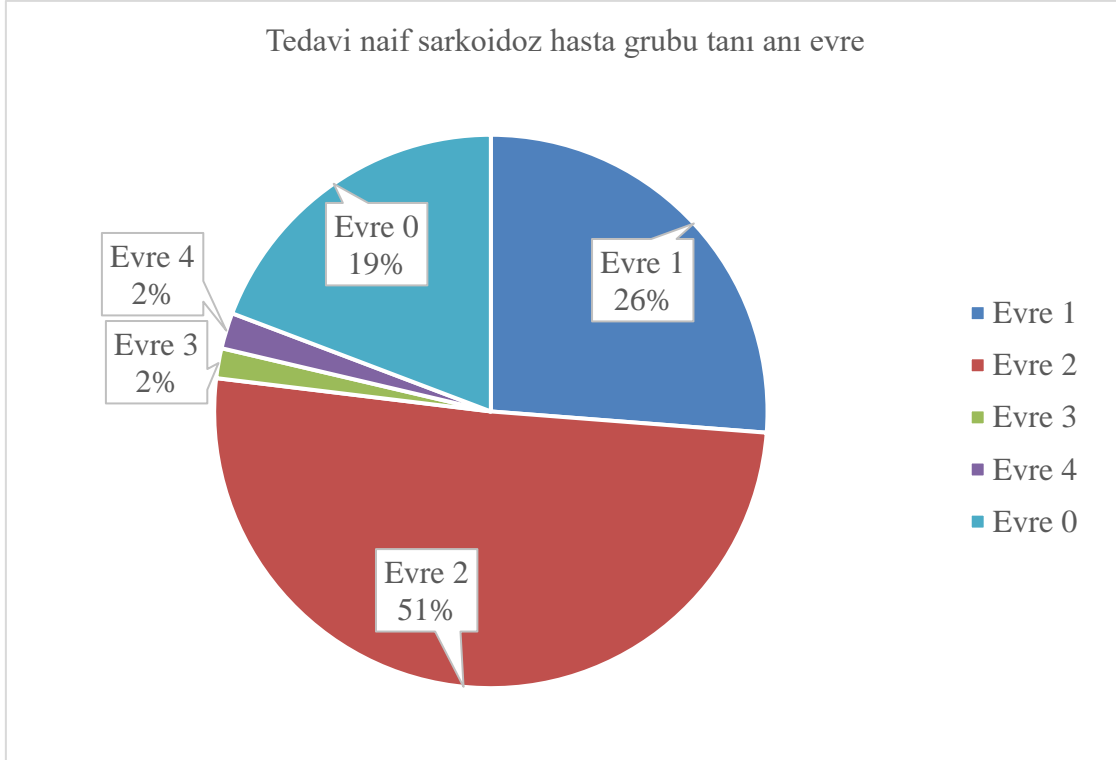
Tablo 4.13. Sarkoidoz hasta grupları arasında komorbiditelerin dağılımı ve p değerleri

Komorbidite adı	Görülme sayısı (n)	Görülme yüzdesi (%)	P değeri
Diyabet	26	20.6	0.515
Hipertansiyon	23	18.3	0.407
KOAH	6	4.8	0.052
Kalp yetmezliği	3	2.4	1.000
Kalp ritim bozukluğu	3	2.4	0.695
Koroner arter hastalığı	2	1.6	1.000
Kronik böbrek hastalığı	1	0.8	0.525

126 sarkoidoz hastasının %60,3'ü (n=76) daha önce hiç sigara içmemiş olup, %15,8'i (n=20) eski sigara içicisiydi. Hastaların %23,8'i (n=30) ise aktif sigara içicisiydi. Tüm sarkoidoz gruplarında sigara içimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.111).

126 hastanın %3,96'sında (n=5) birinci derece yakın akrabalarında sarkoidoz hastalığı saptandı.

Tedavi naif sarkoidoz hasta grubunda tanı anındaki radyolojik evre dağılımına bakıldığında %51'inin (n=29) evre 2, %26'sının (n=15) evre 1, %19'unun (n=11) evre 0, %2'sinin (n=1) evre 3 ve %2'sinin (n=1) evre 4 olduğu görülmektedir. Tedavi naif sarkoidoz hasta grubunun tanı anı evre dağılımı Grafik 4.3'de gösterilmiştir. Bu hastalar sarkoidoza yönelik sistemik tedavi almadığından diğer gruplarda olduğu gibi tedavinin 6. ayındaki evre değerleri mevcut değildir.



Grafik 4.3. Tedavi naif sarkoidoz hasta grubu tanı anı evre

Yeni tedavi başlanan hastaların tanı anındaki ve tedavinin 6. ayındaki evre dağılımları Tablo 4.14’te gösterilmiştir. Tedavi almış gruptaki hastalarının tanı anı evresi ve tedavinin 6. ayındaki evreleri Tablo 4.15’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Yeni tedavi başlanan gruptaki hastaların tanı anı ve tedavinin 6. ayındaki evre dağılımları

Evre	Tanı anı hasta sayısı (n)	Tanı anı hasta yüzdesi (%)	Tedavinin 6. ayında hasta sayısı (n)	Tedavinin 6. ayında hasta yüzdesi (n)
Evre 0	-	-	9	100
Evre 1	2	22,2	-	-
Evre 2	7	77,8	-	-
Evre 3	-	-	-	-
Evre 4	-	-	-	-

Tablo 4.15. Tedavi almış gruptaki hastalarının tanı anı evresi ve tedavinin 6. ayındaki evreleri

Evre	Tanı anı hasta sayısı (n)	Tanı anı hasta yüzdesi (%)	Tedavinin 6. ayında hasta sayısı (n)	Tedavinin 6. ayında hasta yüzdesi (%)
Evre 0	-	-	28	46,7
Evre 1	-	-	4	6,7
Evre 2	52	86,7	14	23,3
Evre 3	4	6,7	2	3,3
Evre 4	4	6,7	12	20

Sarkoidoz hastalarında tüm gruplar değerlendirildiğinde en sık görülen pulmoner semptom %42,1 (n=53) ile nefes darlığı olup hemen ardından %23 (n=29) ile balgam geliyordu. Nonspesifik semptomlar arasında ise en sık görülenler %69 (n=87) ile halsizlik ve yorgunluktu. Hastaların yakındıkları pulmoner ve konstitüsyonel semptomlar bunu yaşayan hasta sayı ve yüzdesiyle birlikte Tablo 4.16’da özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Sarkoidoz hastalarında pulmoner ve nonspesifik konstitüsyonel semptomların dağılımı

Semptom	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Halsizlik	87	69
Yorgunluk	87	69
Sırt ağrısı	81	64.3
Nefes darlığı	53	42.1
Balgam	29	23
Öksürük	28	22.2
Göğüs ağrısı	15	11.9

Sarkoidoz hasta gruplarının tamamında ve kontrol grubunda serum CHIT düzeyleri ile yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında korelasyon izlenmedi. Korelasyon katsayısı (r) ve p değerleri Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Grupların serum CHIT değerleri ile yaş, boy, kilo ve VKİ arasındaki korelasyon katsayı ve p değerleri

	Yaş		Boy		Kilo		VKİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yeni tedavi başlanan grup CHIT	-0.226	0.559	0.009	0.983	-0.483	0.187	0.050	0.898
Tedavi naif grup CHIT	-0.137	0.308	0.222	0.097	0.166	0.217	-0.013	0.926
Tedavi almış grup CHIT	0.033	0.802	0.054	0.684	0.087	0.508	0.058	0.657
Kontrol grubu CHIT	0.071	0.650						

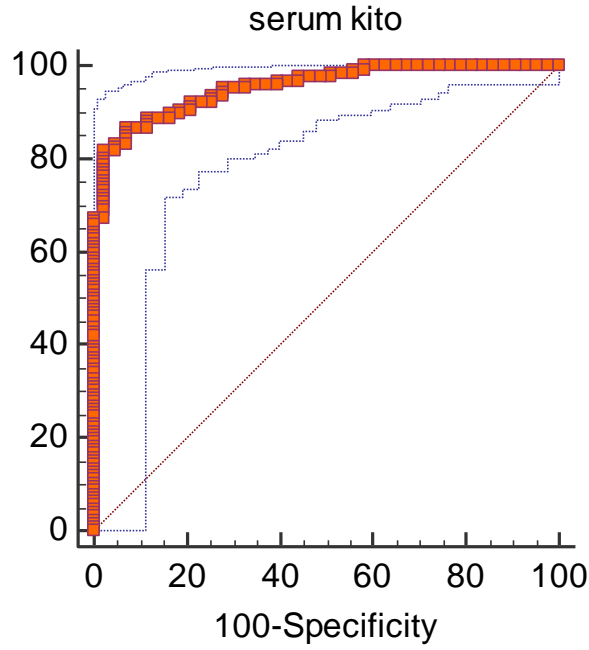
Serum CHIT değerlerinin sarkoidoz tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildi ve ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan hesaplandı. Sarkoidoz tanısı koyabilmek için %95 güven aralığında cut off değeri 6.733 olup duyarlılığı %86,51 ve özgüllüğü %93,02 olarak bulundu. ROC analiz verileri Tablo 4.18 ve Tablo 4.19’de özetlenmiştir. ROC eğrisi Grafik 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Serum CHIT düzeyi ROC analiz verileri

	Eğri altında kalan alan	%95 güven aralığı	P değeri
Serum CHIT	0.954	0.911-0.980	<0.0001

Tablo 4.19. Serum CHIT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğü

Serum CHIT düzeyi(ng/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
6.6	88.1	88.37
6.733	86.51	93.02
8.521	67.46	100



Grafik 4.4. Serum CHIT düzeyi ve ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, klinik seyri heterojen, sonuçları öngörülemeyen sistemik granülomatöz bir hastalıktır.⁵ Başta akciğerler ve lenfatik sistem olmak üzere pek çok organ sistemini tutar.²⁶ Sarkoidozun insidansı ve oluşturduğu klinik tablo coğrafi bölge, cinsiyet, yaş ve farklı etnik gruplara göre büyük oranda değişebilmektedir.⁶⁰ Ülkemizde Müsellim ve ark.⁹ yürüttüğü çalışmada 2 yıl içinde 198'i kadın ve 95'i erkek 293 yeni sarkoidoz olgusu kaydedilmiş ve sarkoidoz insidansı ülkemiz için 100.000'de 4 olarak hesaplanmıştır.

Sarkoidoz genelde 25-45 yaşlarında görülmekte olup, Avrupa ve Japonya'da 50 yaş üzerindeki kadınlarda ikinci bir pik yaptığı bildirilmiştir.^{58,146} Sarkoidozun 15 yaşın altında ve 70 yaşın üzerinde görülmesi nadirdir.²⁴ Türkiye'de yapılan çalışmada ortalama yaş 44 olarak bulunmuştur.⁹ Bizim çalışmamızda da, yaş ortalamaları, literatürle benzer şekilde, tedavi naif hasta grubunda 44,16±10,923, yeni tedavi başlanan hasta grubunda 49±9,618, tedavi almış hasta grubunda ise 47,67±11,645 olarak bulunmuştur.

Sarkoidoz sıklıkla sporadik olup, ailesel tip sarkoidoz vakaları da görülebilmektedir. 2001 yılındaki ACCESS çalışmasında, ailesel tip sarkoidoz vakalarının oranı %3 olarak bildirilmiştir.²³ Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde, hastalarımızın %3,96'sında (n=5) ailesel sarkoidoz olduğu saptanmıştır.

Kadın cinsiyette, sigara içmeyen bireylerde ve Afrika kökenli Amerikalılarda hastalığa daha sık rastlandığı raporlanmıştır.¹⁴⁷ ABD'de sarkoidoz görülme oranı kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla saptanmıştır.²⁴ İsveç'te yapılan bir çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha sık sarkoidoz görülürken, İsviçre'deki çalışmada cinsiyet farkı saptanmamıştır.^{25,26} Irksal köken ve coğrafi bölgelere göre değişkenlikler görülebilmekle birlikte sarkoidozun daha sıklıkla kadınlarda görüldüğü bilinmektedir. Bizim hasta gruplarımızda; tedavi naif gruptaki hastalarının %77,2'i (n=44), tedavi almış gruptaki hastaların %70'i (n=42) ve yeni tedavi başlanan gruptaki hastaların %77,8'i (n=7) kadın cinsiyette idi.

Baughman ve ark.²⁸ 2001 yılında yayınlanan çalışmasında sarkoidozlu hastaların %95'inde akciğer tutulumu, %15,9'unda cilt tutulumu, %15,2'sinde ekstratorasik lenf nodları, %11,8'inde göz, %11,5'inde karaciğer, %8,3'ünde eritema nodozum, %6,7'sinde

dalak, %4,6'sında nörolojik sistem, %3,9'unda parotis bezi, %3,9'unda kemik iliği, %2,3'ünde kalp ve %0,7'sinde böbrek tutulumu bildirilmiştir. Ülkemizde Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun yürüttüğü, 293 sarkoidoz hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %99'unda akciğer tutulumu olduğu bildirilirken, ekstrapulmoner tutulum olarak; hastaların %21,5'inde eritema nodozum, %13,3'ünde periferik LAP, %6,8'inde eklem tutulumu, %5,1'inde göz tutulumu, %2,7'sinde nörolojik tutulum, 2,2'sinde kardiyak tutulum, 1,1'inde gastrointestinal tutulum ve 0,9'unda renal tutulum olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁸

Bizim çalışmamızda 126 hastanın %91,2'sinde akciğer tutulumu olup, %12,7'sinde eritema nodozum, %11,9'unda periferik lenf nodu tutulumu, %6,3'ünde göz tutulumu, %4'ünde kemik iliği tutulumu, %4'ünde tükrük bezi tutulumu, %3,2'sinde lupus perniyo, %1,6'sında karaciğer tutulumu saptanmıştır. Kardiyak ve renal tutulum, dalak tutulumu en nadir ekstrapulmoner tutulumlar olup her biri %0,8 olarak bulunmuştur. Baughman ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki periferik LAP tutulumu, kemik iliği tutulumu ve renal tutulum yüzdeleri açısından benzerlik bulunmaktadır. Yine renal tutulum ve periferik lenf nodu tutulumu açısından ülkemizde yapılan çalışma ile çalışmamızda elde edilen yüzde oranlarının paralel olduğu görülmektedir.

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, literatürdeki olguların %10'unda bildirilmiş olup, sarkoidoz hastalarında osteoporoz ve osteopeni gelişiminin steroid kullanımından bağımsız olarak sıklıkla görülebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaları kemik fraktürlerinden ve nefrolitiazisten korumak için düzenli kontroller önerilmektedir.⁶⁶ Çalışmamızda hastalarımızın %3,96'sında (n=5) hiperkalsemi görülürken, %11,1'inde (n=14) hiperkalsiüri izlenmiştir. Hasta takiplerimizde, tedavi alan sarkoidoz hastalarına rutin kemik mineral dansitometre (KMD) ölçümü yapılmakta olduğundan sadece tedavi almış gruba dair verilerimiz mevcuttur. Bu gruptaki hastaların (n=60), %53,3'ünün (n=32) KMD'si osteopenik, %16,6'sının (n=10) KMD'si osteoporotik ve %30'unun (n=18) KMD'si normal olarak değerlendirilmiştir.

Pulmoner sarkoidozlu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun ciddiyetini değerlendirebilmek açısından tanı anında ve takiplerde solunum fonksiyon testleri yapılmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde sarkoidoza spesifik bir bulgu olmamakla birlikte obstrüksiyon veya restriksiyon gözlenebilmektedir. Karbonmonoksit difüzyon

kapasitesi ölçümü (DLCO) testinde azalma sarkoidozun akciğer parankim tutulumuna bağlı olabileceği gibi, sarkoidoza sekonder gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı da olabilmektedir.¹⁰⁴ Hastaların yaklaşık %65'inde tanı anında hava akımı kısıtlaması görülmekle birlikte, spirometride genellikle zorlu vital kapasitede (FVC) ve zorlu ekspiryumla ilk 1 saniyede çıkarılan volümde (FEV1) azalma gözlenmektedir. Hastaların en az %50'sinde obstruktif hava yolu hastalığıyla uyumlu olarak FEV1/FVC oranında azalma mevcuttur.²⁸ Ayrıca bronşiyal hiperreaktivite de bildirilmiştir.¹⁴⁹ Bir çalışmada hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranının %70'in altında olduğu bildirilmiştir.²⁸ Çalışmamızda her üç sarkoidoz hasta grubunda da FEV1 % ve FVC % değerlerinin %80'in üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca, %7,14'ünde (n=9) FEV1/FVC oranı %70'in altında saptanırken, %65,87'sinin (n=83) DLCO % değerleri %80'in altında bulunmuştur.

Sarkoidozda %95 tutulumla akciğerler sıklıkla tutulduğundan bronkoskopik işlem sırasında alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) da tanıyı desteklemeye yardımcı bir prosedürdür. CD4+ T lenfositlerde artış, CD8+ T hücrelerde azalma sonucu CD4/CD8 oranında artış gözlenir.¹⁰⁴ Nagai ve ark.¹⁵⁰ çalışmasında CD4/CD8 oranının 3,5'ten fazla olmasının sarkoidoz tanısını koymadaki sensitivitesi %53, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki 126 hastanın 59'una (%46,8) BAL işlemi yapılmış olup %52,5'inde (n=31) CD4/CD8 oranının 3,5'in üzerinde olduğu görülmüştür.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin-I'i, anjiyotensin-II'ye dönüştüren bir asit glikoproteindir. ACE, ağırlıklı olarak aktive alveolar makrofajlardan olmak üzere, akciğer endotel hücrelerinden üretilir.¹⁵¹ Sarkoid granülomlarda ACE üretilir ve sarkoidoz hastalarının %60'ında ACE düzeyleri yüksek saptanır; ancak serum ACE düzeylerinin sarkoidoz tanısı ve yönetimindeki değeri hala tartışmalıdır. ACE düzeyleri, ACE gen polimorfizminden etkilenebileceğinden genotip-düzeltilmiş referans değerlerin kullanılması yorumlamada yardımcı olabilir. Tanısal bir araç olarak serum ACE düzeyleri duyarlılık ve özgüllükten yoksundur. Bir çalışma serisinde pozitif prediktif değeri sadece %84 ve negatif prediktif değeri ise %74 olarak gösterilmiştir.²² Cameli ve ark.¹⁵² çalışmasında hastaların sadece %24,5'inde serum ACE düzeylerinin normalden yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim olgularımızın ise %34,12'sinde (n=43) serum ACE düzeylerinin referans sınırın üstünde (>52 IU/L) olduğu görülmüştür.

CHIT enzimi, aktive makrofajlar ve nötrofillerden salgılanan bir biyobelirteç olup kitin ve kitin benzeri substratların yıkımından sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁵³ Aktif sarkoidozlu hastaların serum ve BAL sıvılarında CHIT düzeyinin artış gösterdiği bildirilmiştir.¹⁸ Ayrıca serum CHIT düzeyinin, sarkoidozun radyolojik evresiyle korelasyon gösterdiği, klinik gidişatı, steroid cevabını ve sarkoidozun olası nüksünü öngörmeye yardımcı olabileceği bildirilmektedir.¹⁶ Bennet ve ark.¹⁵⁴ çalışmasında, hiç steroid tedavisi almamış olan sarkoidoz grubunda da, tedavi alan sarkoidoz grubunda da serum CHIT aktivitesinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak hasta grupları arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da her üç sarkoidoz hasta grubunun (tedavi naif, yeni tedavi başlanan, tedavi almış) serum CHIT değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.000). Yine bu çalışmadakine benzer şekilde bizim çalışmamızda da her 3 sarkoidoz hasta grubunda serum CHIT değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Radyolojik evre ile serum CHIT düzeyi ilişkisini araştıran çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda radyolojik evre ile paralel olarak serum CHIT düzeyinin de artış gösterdiği bildirilirken,^{16,124} Harlander ve arkadaşlarının çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda ise radyolojik evre ile serum CHIT düzeyleri arasında korelasyon izlenmemiştir. Ancak, bizim çalışmamızdaki hastaların büyük bir bölümü radyolojik olarak evre 2 hastalar olduğundan sonucun yanıltıcı olabileceğini, bu yüzden, diğer radyolojik evrelerin de artırılmasıyla yapılacak yeni çalışmaların bu konuyu daha iyi açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Serum CHIT düzeyinin, steroid tedavisi sonrası, hastaların büyük kısmında azalmış olduğu bildirilmektedir.^{16,156} Çalışmamızda da, yeni tedavi başlanan hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında serum CHIT düzeyleri ölçülmüş olup, steroid tedavisinin serum CHIT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bergantini ve ark.¹⁵⁶ yürüttüğü bir çalışmaya 1 yıldan uzun süredir tedavi almakta olan kronik sarkoidoz hastaları dahil edilmiş ve bu hastalarda tedaviden bağımsız olarak serum CHIT düzeyleri yüksek olarak bildirilmiştir. Ayrıca ekstrapulmoner tutulumu olan hastalarda, akciğere sınırlı hastalığı olanlara göre daha yüksek serum CHIT düzeyleri bulunmuştur. Ekstrapulmoner tutulum ile serum CHIT düzeyi ilişkisi konusunda fazla bir çalışma bulunmamakla birlikte, bizim çalışmamızda göz tutulumu olan hastaların serum

CHIT düzeyinin, göz tutulumu olmayan hastalarinkine göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle kesin bir yargıya varılamayacağını düşünmekteyiz.

Bargagli ve ark.¹⁶ çalışmasında serum CHIT düzeyi için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,98 olup duyarlılık %88,79 ve özgüllük %92,86 (güven aralığı %84,01-%92,55) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir. Yapılan ROC analizi sonucu %95 güven aralığında eğri altı alan 0,954 olup, cut off değeri 6.733, duyarlılık %86,51 ve özgüllüğü %93,02 olarak bulunmuştur. Bargagli ve ark.¹⁶ çalışmasında serum ACE'nin duyarlılığı %68 ve özgüllüğü %75 olarak bulunmuş olup serum CHIT'in duyarlılık ve özgüllüğü literatür ile uyumlu olarak serum ACE değerinden daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuzda sadece serum CHIT değeri bakılıp, serum ACE değeri bakılmadığından ACE için duyarlılık ve özgüllük hesaplanamamıştır.

Sonuç olarak, serum CHIT düzeylerinin sarkoidoz hastalarında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, tanıda diğer yöntemlerle birlikte kullanılabilmesini düşündürmektedir. Steroid tedavisi sonrası serum CHIT değerlerinde anlamlı düşüş olması, tedavi etkinliğini değerlendirmede, radyolojik görüntüleme, serum ACE düzeyi ve solunum fonksiyon testleriyle beraber, faydalı olabileceği gibi, ileri çalışmalarla desteklenebilirse, seri serum CHIT ölçümleri ile hastalığın klinik seyri hakkında yorum yapılabilmesine de olanak tanıyabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle pandemi döneminde olunması, polikliniklere hasta başvurusunun az olması ve tez süresinin kısıtlı olması nedeniyle, yeni tedavi başlanan gruptaki hastalarımızın sayısı sadece 9 olabilmektedir. Her üç sarkoidoz hasta grubunda da ağırlıklı olarak evre 2 hastalar olup evre 3 ve evre 4 hastaların daha az olması, evre ile serum CHIT düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından yetersiz kalmış olabilir. Olgu sayısının ve takip süresinin artırılması ve hasta gruplarından belirli aralıklarla seri serum CHIT düzeyi ölçümü yapılması ile çalışmamızın daha güçlü olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Ağustos 2020-Nisan 2021 arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, geçmişte sarkoidoz tanısı almış veya yeni tanı konulan, çalışmaya katılmayı kabul eden toplamda 126 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamıza 18 yaşın üzerinde, ATS/ERS/WASOG'a göre sarkoidoz tanısı yeni olup henüz tedavi endikasyonu almamış olan (tedavi naif) 57 hasta, daha önceden sarkoidoz tanısı konup tedavi almış veya almakta olan (tedavi almış) 60 hasta ile birlikte; yeni tanı almış ve tedavi endikasyonu almış (yeni tedavi) 9 hasta dahil edildi. Son gruptaki 9 hastadan, tedavi öncesinde ve tedavinin 6. ayında olmak üzere 2 kez serum CHIT değeri ölçüldü. Kontrol grubu 18 yaşın üzerinde, komorbiditesi veya ilaç kullanımını olmayan, sigara içmeyen ve çalışmamıza katılmayı kabul eden sağlıklı 43 gönüllüden oluştu.

1. Tedavi naif hasta grubunun yaş ortalaması $44,16 \pm 10,923$, yeni tedavi grubunun yaş ortalaması $49 \pm 9,618$, tedavi almış hasta grubunun yaş ortalaması $47,67 \pm 11,645$ ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $36,65 \pm 10,476$ olarak bulundu.
2. Tedavi naif sarkoidoz hastalarının %77,2'i (n=44), tedavi alan gruptaki hastaların %70'i (n=42) ve yeni tedavi grubundaki hastaların %77,8'i (n=7) kadın cinsiyetteydi. Sağlıklı kontrol grubunun ise %62,8'i (n=27) kadın cinsiyetteydi. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu.
3. Her üç sarkoidoz hasta grubunda da radyolojik evrelere göre serum CHIT medyan değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.
4. Her üç sarkoidoz hasta grubunda da mMRC dispne skorları açısından ve 6DYT parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı
5. Her üç gruptaki sarkoidoz hastalarının serum ACE, serum kalsiyum ve albümin değeri, 24 saatlik idrar kalsiyum değeri, BAL parametreleri (CD4 sayı ve yüzdesi, CD8 sayı ve yüzdesi, CD4/CD8 oranı, lenfosit yüzdesi) Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında bu parametreler bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi.
6. Tüberkülin deri testi (TDT) bütün sarkoidoz tanılı hastalara (n=126) yapılmış olup hastaların %81'inde (n=102) endürasyon sıfır mm ölçüldü ve anerjik olarak saptandı.

7. 126 sarkoidoz hastasının %52,4'ünde (n=66) akciğer tutulumuna ilaveten akciğer dışı tutulum saptandı. Gruplar arasında extrapulmoner tutulum açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,314). En sık görülen akciğer dışı tutulum bölgesi eritema nodozum ile cilt idi (%12,7). Ardından ikinci en sık tutulum, periferik lenfadenopati, en nadir tutulumlar ise dalak, böbrek ve kalp tutulumları idi.
8. 126 sarkoidoz hastasının %60,3'ü (n=76) daha önce hiç sigara içmemiş olup, %15,8'i (n=20) eski sigara içicisiydi. Hastaların %23,8'i (n=30) ise aktif sigara içicisiydi. Hasta grupları arasında sigara içimi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.111).
9. 126 hastanın %3,96'sında (n=5) birinci derece yakın akrabalarında sarkoidoz hastalığı saptandı.
10. Sarkoidoz hastalarında tüm gruplar değerlendirildiğinde en sık görülen pulmoner semptom %42,1 (n=53) ile nefes darlığı olup, ardından %23 (n=29) ile balgam geliyordu.
11. Nonspesifik semptomlar arasında ise sık görülenler %69 (n=87) ile halsizlik ve yorgunluktu.
12. Sarkoidoz hasta gruplarının tamamında ve kontrol grubunda serum CHIT düzeyleri ile yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında korelasyon izlenmedi.
13. Serum CHIT değerlerinin sarkoidoz tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildi ve ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan hesaplandı. Sarkoidoz tanısı koyabilmek için %95 güven aralığında cut off değeri 6.733 olup duyarlılığı %86,51 ve özgüllüğü %93,02 olarak bulundu.
14. Sarkoidoz tanılı hastaların serum CHIT enzim düzeylerinin medyan değeri 9,8839 ng/mL, kontrol grubunun ise, 5,1944 ng/mL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
15. Yeni tedavi başlanan hasta grubunda (n=9), tanı anı serum CHIT düzeyi ile (medyan ve persentil değerleri:10,5326 (9,5630-14,0996)), tedavinin 6. ayındaki serum CHIT düzeyleri (medyan ve persentil değerleri: 7,1303 (5,5898-7,9967)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.008)
16. Ekstrapulmoner tutulum olarak sadece göz tutulumu varlığında serum CHIT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.03)

17. 126 sarkoidoz hastası evrelere göre değerlendirildiğinde serum CHIT düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.844$)
18. Hastalarda evrelere göre serum ACE ($p=0.329$), serum kalsiyum ($p=0.803$) ve 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri ($p=0.601$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.



7. ÖZET

Sarkoidoz tanılı hastalarda serum kitotriozidaz enzim düzeylerinin hastalık aktivitesi ve klinik seyir ile ilişkisi

Giriş-amaç: Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen bütün sistemleri etkileyebilen kronik granülomatöz bir hastalıktır. En sık akciğerleri ve intratorasik lenf nodlarını etkilemektedir. Her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilmekle birlikte 25-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Tanı için klinik ve radyolojik bulguların uyumlu olmasının yanısıra histopatolojik olarak nonkazeifiye granülom varlığı ve granülomun diğer nedenlerinin dışlanması gereklidir. Klinik seyir değişkendir. Hastalığın klinik davranışı ve mortalitesini öngörebilecek kantitatif modeller halen mevcut değildir. Biz çalışmamızda serum CHIT enzim düzeyinin hastalık aktivitesi ve klinik seyri ile ilişkisini araştırdık.

Gereç-yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne Ağustos 2020-Nisan 2021 arasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden 126 sarkoidoz hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastalar tedavi naif 57 hasta, daha önce en az bir kez tedavi alan 60 hasta ve ilk kez tedavi başlanan 9 hasta olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastalarının demografik verileri, sigara içme durumu, mesleki maruziyeti, komorbiditeleri, solunum fonksiyon test sonuçları, semptomları, radyolojik bulguları, akciğer dışı tutulum varlığı, laboratuvar bulguları (serum kalsiyum, albümin, CHIT enzim düzeyi, serum ACE, 24 saatlik idrar kalsiyumu), tüberkülin deri testi, tedavi gören grupta kemik mineral dansitometrisi, tanı yöntemleri, 6 dakika yürüme testi ve mMRC dispne skalası skoru kaydedildi. Hastalardan alınan venöz kanda serum kitotriozidaz enzim düzeyi ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Tedavi naif hasta grubunun yaş ortalaması $44,16 \pm 10,923$, ilk kez tedavi alan hasta grubunun yaş ortalaması $49 \pm 9,618$, en az bir kez tedavi almış hasta grubunun yaş ortalaması $47,67 \pm 11,645$ ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $36,65 \pm 10,476$ olarak bulundu. Üç hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda kadın cinsiyet baskındı. Sarkoidoz tanılı hastaların serum CHIT enzim düzeylerinin medyan değeri $9,8839$ ng/mL olarak bulunurken kontrol grubununkiye $5,1944$ ng/mL olarak saptandı ve serum CHIT düzeyi sarkoidozlularda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.000$). Her üç gruptaki sarkoidoz hastalarının serum ACE, serum kalsiyum ve albümin değeri, 24 saatlik idrar

kalsiyum değeri, BAL parametreleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında bu parametreler bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi.

Serum CHIT değerlerinin sarkoidoz tanısı için duyarlılık ve özgülüğü değerlendirildi ve ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan hesaplandı. Sarkoidoz tanısı koyabilmek için %95 güven aralığında cut off değeri 6.733 olup duyarlılığı %86,51 ve özgülüğü %93,02 olarak bulundu.

Sonuç: Serum CHITenzimi sarkoidoz için oldukça duyarlı ve özgüldür. Çoğu çalışmada hastalık prognozu ve hastalık aktivite belirteçleri (sACE, idrar kalsiyum) ile korele olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda tedavi ile CHIT değerinin düştüğü gözlenmişken kronik sarkoidozlu hastalarda tedaviye rağmen yüksek olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda serum CHIT değeri ile sACE, idrar kalsiyumu ve hastalık evresi arasında literatürün aksine bir korelasyon bulamadık. Hasta sayımızın az olması, evre 2 hastaların yoğun olması bu duruma neden olmuş olabilir. Literatürle uyumlu olarak bu enzimin sarkoidozlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ve sarkoidoz için duyarlılık ve özgülüğünün son derece yüksek olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Sarkoidoz, kitotirozidaz enzimi, hastalık aktivitesi, klinik seyir

8. İNGİLİZCE ÖZET

The relationship of serum chitotriosidase enzyme levels with disease activity and clinical course in patients with sarcoidosis

Introduction-aim: Sarcoidosis is a multisystemic, chronic granulomatous disease of unknown etiology. The most commonly affected organs are lungs and intrathoracic lymph nodes. Though sarcoidosis may be detected in both gender and at any ages, it is most common at 25-60 ages and in females. The diagnosis of sarcoidosis requires a compatible clinical presentation supported by radiological findings and histopathological evidence of non-caseating granuloma. Other causes of granuloma should be ruled out, as well. The clinical course of the disease is variable. The quantitative models predicting the clinical behaviour and the mortality of the disease is still absent. We aimed to find out the relationship of serum chitotriosidase (CHIT) enzyme levels with the disease activity and clinical course in patient with sarcoidosis.

Materials-methods: 126 patients with sarcoidosis who admitted to Kocaeli University Faculty of Medicine Pulmonary Disease Outpatient Clinic in August 2021-April 2021 and accepted to participate in our study were included in our study. The patients were divided into 3 groups: 57 patients with treatment naïve, 60 patients having received treatment at least once, 9 patients with first time treatment. The demographic data, smoking status, occupational exposure, comorbidities, pulmonary function test results, symptoms, radiological findings of the patients were enrolled. The presence of the extrapulmonary involvement, laboratory parameters (serum calcium, albumin, CHIT enzyme level, serum angiotensin converting enzyme, 24 h urine calcium), tuberculin skin test results, bone mineral densitometer results in patients having received treatment, 6 minutes walking test results and mMRC dyspnea scores were also enrolled. The CHIT enzyme levels of venous blood obtained from the patients were evaluated by ELISA procedure.

Results: The mean age of the treatment-naive patient group was 44.16 ± 10.923 , the mean age of the first time treatment group is 49 ± 9.618 , the mean age of the having received treatment at least once patient group was 47.67 ± 11.645 and the mean age of the healthy control group was 36.65 ± 10.476 . Female gender was predominant in the three patient groups and the healthy control group. The median serum CHIT enzyme levels of the patients with sarcoidosis were found to be 9.8839 ng/mL, while that of the control group was 5.1944 ng/mL and the serum CHIT level was found to be significantly higher in patients with sarcoidosis ($p=0.000$). Serum ACE, calcium and albumin values, 24-hour urinary calcium value, BAL parameters of sarcoidosis patients in all three groups were compared with the Kruskal Wallis test. There was no significant difference between the groups in terms of these parameters. Sensitivity and specificity of serum CHIT values fort

he diagnosis of sarcoidosis were evaluated and ROC analysis was performed. The area under the curve was calculated. In order to diagnose sarcoidosis, the cut off value was 6.733 at the 95% confidence interval, the sensitivity was 86,51% and the specificity was 93.02%.

Conclusion: Serum CHIT enzyme is highly sensitive and specific for sarcoidosis. Most studies show that serum CHIT enzyme levels correlate with the prognosis of the disease and disease activity markers (sACE, urinary calcium). In some studies, it is observed that the CHIT value decreased with treatment, while it is found to be high in patients with chronic sarcoidosis despite treatment. Contrary to the literature, in our study no correlation with serum CHIT and sACE, urinary calcium and the stage of the disease was present. The reason of that may be attributable to low number of the patients and predominance of the stage 2 disease. Compatible with the literature, we found that serum CHIT levels are significantly higher in sarcoidosis patients than the healthy control group and the sensitivity and the specificity is extremely high.

Key Words: Sarcoidosis, chitotriosidase enzyme, disease activity, clinical course

9. KAYNAKLAR

1. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. 2003;289(24):3300-3.
2. Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis—scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):457-467.
3. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Smoking, Obesity and Risk of Sarcoidosis: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Respir Med*. Published online 2016:87-90.
4. Chen ES, Moller DR. Etiology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 29. 2008;29(3):365-377.
5. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 1999;16(2):149-173.
6. Judson MA. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29:415-427.
7. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):585-602.
8. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Aug 2;3(3):358-375.
9. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103(6):907-912.
10. Funkhouser JD, Aronson NN Jr. Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC Evol Biol*. 2007 Jun 26;7:96.
11. Di Rosa M, Tibullo D, Cambria D et al. Chitotriosidase expression during monocyte-derived dendritic cells differentiation and maturation. *Inflammation*. 2015;38(6):2082–91.
12. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Drago F ML. Evaluation of CHI3L-1

- and CHIT-1 expression in differentiated and polarized macrophages. *Inflammation*. 2013;36(2):482–92.
13. van Eijk M, van Roomen CP, Renkema GH, Bussink AP, Andrews L BE et al. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int Immunol*. 2005;17(11):1505–12.
 14. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, D'Amico F, Mazzarino MC, Malaguarnera L. Modulation of chitotriosidase during macrophage differentiation. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Jun;66(2):239-47.
 15. Lee CG, Herzog EL, Ahangari F et al. Chitinase 1 is a biomarker for and therapeutic target in scleroderma-associated interstitial lung disease that augments TGF- β 1 signaling. *J Immunol*. 2012;189(5):2635–44.
 16. Bargagli E, Bennett D, Maggiorelli C et al. Human Chitotriosidase : a Sensitive Biomarker of Sarcoidosis. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):264-270.
 17. Bargagli E, Margollicci M, Perrone A et al. Chitotriosidase analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2007;24(1):59–64.
 18. Bargagli E, Maggiorelli C, Rottoli P. Human chitotriosidase: a potential new marker of sarcoidosis severity. *Respiration*. 2008;76(2):234-8.
 19. Harlander M, Salobir B, Zupančič M, Dolensšek M, Bavčar Vodovnik T, Terčelj M. Serial chitotriosidase measurements in sarcoidosis--two to five year follow-up study. *Respir Med*. 2014 May;108(5):775-82.
 20. James DG, Sharma OP. From Hutchinson to now: a historical glimpse. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):416-23.
 21. Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. In: *Eur Respir Mon*. ; 2005:1-12.
 22. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2153-65.
 23. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial Aggregation of

- Sarcoidosis A Case – Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Dec 1;164(11):2085-91
24. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014 Mar 29;383(9923):1155-67.
 25. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *2010;35(5):1088-1097.*
 26. Arkema E V, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence : a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1690-1699.
 27. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):736-55.
 28. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Baughman RP, Tierstein AS JM. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1885-1889.
 29. Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest.* 1985 Jan;79(1):27-36.
 30. Pietinalho A, Ohmichi M, Hiraga Y, Löfroos AB, Selroos O. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996 Sep;13(2):159-66.
 31. Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J.* 1998;12(5):1197-1199.
 32. Spagnolo P. Sarcoidosis : a Critical Review of History and Milestones. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2015 Aug;49(1):1-5.

33. Wahlström J, Dengjel J, Winqvist O et al. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *Clin Immunol*. 2009;133(3):353-363.
34. Rossman MD, Thompson B, Frederick M et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73(4):720-735.
35. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P et al. A Marker for Good Prognosis in British and Dutch Patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Oct;27(4):406-12
36. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1601-5.
37. Voorter CE, Drent M, van den Berg-Loonen EM. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1*0602-DRB1*150101. *Hum Immunol*. 2005 Jul;66(7):826-35.
38. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):569-84
39. Kumar M, Herrera JL. Sarcoidosis and the Liver. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):331-343.
40. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec 15;170(12):1324-30.
41. Maier LA, Mcgrath DS, Sato H et al. Influence of MHC CLASS II in Susceptibility to Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease. *J Immunol*. 2003;171(12):6910-6918.
42. Ribeiro M, Fritscher LG, Al-Musaed AM et al. Search for Chronic Beryllium Disease Among Sarcoidosis Patients in Ontario, Canada. *Lung*. 2011;189(3):233-241.
43. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI et al. World Trade Center "sarcoid-like"

- granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007 May;131(5):1414-23.
44. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;30(3):508-516.
 45. Eishi Y, Suga M, Ishige I et al. Quantitative Analysis of Mycobacterial and Propionibacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese and European Patients with Sarcoidosis. 2002;40(1):198-204.
 46. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 Sep;29(3):379-90
 47. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 2006;203(2):359–70.
 48. Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, Blease K KS. Type 1/type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest*. 2001;120(1).
 49. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1586-92.
 50. Drent M, van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Wouters EF, Bast A. NF-kappaB activation in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2001 Mar;18(1):50-6.
 51. Kitaichi M. Pathology of Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Dermatol*. 1986 Oct-Dec; 4(4):108-15
 52. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001 Sep;32:56s-68s.
 53. Descamps V, Bouscarat F. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2016 Jan;143(1):39-50.
 54. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997 Feb 1;145(3):234-41.

55. Baughman RP, Field S, Costabel U et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Aug;13(8):1244-52.
56. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Feb;91(2):183-8
57. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):980-5.
58. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):372-9.
59. Park JE, Kim YS, Kang MJ et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. *Respir Med*. 2018 Nov;144S:S28-S34.
60. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012 Oct;29(2):119-27.
61. Scadding JG. Sarcoidosis, with Special Reference to Lung Changes. *Br Med J*. 1950 Apr 1;1(4656):745-53.
62. Soto-Gomez N, Peters JL, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *Am Fam Physician*. 2016 May 15;93(10):840-8.
63. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):750-65.
64. Petek BJ, Rosenthal DG, Patton KK et al. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis confirmation by bronchoalveolar lavage and lung biopsy. *Respir Med*. 2018 Nov;144S:S13-S19.
65. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis:

- correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology*. 1993 Oct;189(1):105-9.
66. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):325-331.
 67. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):527-534.
 68. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976-2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1799-1804.
 69. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest*. 2011 Jan;139(1):144-50.
 70. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):442-51.
 71. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5.
 72. Ungprasert P, Tooley AA, Crowson CS, Matteson EL, Smith WM. Clinical Characteristics of Ocular Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):389-395.
 73. Birnbaum AD, French DD, Mirsaeidi M, Wehrli S. Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):934-8.
 74. Groen F, Rothova A. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Aug;38(4):514-522.
 75. Evans M, Sharma O, LaBree L, Smith RE, Rao NA. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):325-33.
 76. Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2017

- Jul;101(7):856-861.
77. Anthony E, Majumder PD BJ. Ocular Sarcoidosis. *Gems Ophthalmol Dis Uvea*. 2018;50.
 78. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Dec;23(6):555-70.
 79. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):695-9.
 80. Arthritis in Sarcoidosis Group (ASG), Agarwal V, Agrawal V et al. Arthritis in sarcoidosis: A multicentric study from India. *Int J Rheum Dis*. 2018 Sep;21(9):1728-1733.
 81. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3184-92; quiz 3193.
 82. Cremers J, Drent M, Driessen A et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;24(1):17-24.
 83. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):856-70.
 84. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1952 Feb;31(1):1-132.
 85. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):593-606.
 86. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med*. 2012 Jun;41(6):331-48.
 87. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018 Apr;13(3):325-331.

88. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Reñé R, Rubio F. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22(6):125-32.
89. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Nov 7;12:1623-1634.
90. Sakushima K, Yabe I, Nakano F et al. Clinical features of spinal cord sarcoidosis: analysis of 17 neurosarcoidosis patients. *J Neurol.* 2011 Dec;258(12):2163-7.
91. Ho JSY, Chilvers ER, Thillai M. Ho JSY, Chilvers ER, Thillai M. Cardiac sarcoidosis - an expert review for the chest physician. *Expert Rev Respir Med.* 2019 Jun;13(6):507-520.
92. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008 Jun;133(6):1426-1435.
93. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015 Feb 17;131(7):624-32.
94. Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004 Nov;83(6):315-334.
95. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015 May;12(5):278-88.
96. Hu X, Carmona EM, Yi ES, Pellikka PA, Ryu J. Causes of death in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016 Oct 7;33(3):275-280.
97. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med.* 2020 Apr 10;9(4):1081.
98. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 4;5(1):45.
99. Martusewicz-Boros MM, Boros WP, Wiatr E, Wesolowski S, Roszkowski-Sliz K.

- Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012 Oct;29(2):99-106.
100. Young LM, Good N, Milne D, Zeng I, Kolbe J, Wilsher ML. The prevalence and predictors of airway hyperresponsiveness in sarcoidosis. *Respirology.* 2012 May;17(4):653-9.
 101. Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27.
 102. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med.* 2018 May;6(5):389-402.
 103. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest Imaging. *Clin Chest Med.* 2015 Dec;36(4):603-19.
 104. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med.* 2017 Jan;129(1):149-158.
 105. Mañá J, Montero A, Vidal M, Marcoval J, Pujol R. Recurrent sarcoidosis: a study of 17 patients with 24 episodes of recurrence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 Oct;20(3):212-21.
 106. Okumus G. Sarkoidozda tanı yöntemleri ve ayırıcı tanı. *Turkiye Klin J Pulm Med-Special Top.* 2009;2(1):44-50.
 107. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2006 Oct;47(10):1571-6
 108. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Aug;35(8):1537-43.
 109. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest.* 2001 Jul;120(1):109-14.

110. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2457-64.
111. Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, Gupta N, Bal A, Aggarwal AN. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2014 Sep;146(3):547-556.
112. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;31(4):404-8.
113. Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest*. 1998 Jan;113(1):147-53.
114. Uysal P, Durmus S, Sozer V et al. YKL-40, Soluble IL-2 Receptor, Angiotensin Converting Enzyme and C-Reactive Protein: Comparison of Markers of Sarcoidosis Activity. *Biomolecules*. 2018 Aug 28;8(3):84.
115. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest*. 2003 Jul;124(1):186-95.
116. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1989 Jan;26(1):13-8
117. Bargagli E, Magi B, Olivieri C, Bianchi N, Landi C, Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Respir Med*. 2011;105(5):775-80.
118. Mostard RL, Van Kuijk SM, Verschakelen JA et al. A predictive tool for an effective use of (18)F-FDG PET in assessing activity of sarcoidosis. *BMC Pulm Med*. 2012;14(12):57.
119. Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):795-802.

120. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med*. 1983;52(208):525-33.
121. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):573-81.
122. Meyer KC. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2019;36(2):92-107.
123. Grosso S, Margollicci MA, Bargagli E et al. Serum levels of chitotriosidase as a marker of disease activity and clinical stage in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(1):57-62.
124. Cho SJ, Weiden MD, Lee CG. Chitotriosidase in the Pathogenesis of Inflammation, Interstitial Lung Diseases and COPD. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(1):14-21.
125. Lopes MC, Amadeu TP, Ribeiro-Alves M et al. Identification of Active Sarcoidosis Using Chitotriosidase and Angiotensin-Converting Enzyme. *Lung*. 2019;197(3):295-302.
126. Popević S, Šumarac Z, Jovanović D et al. Verifying Sarcoidosis Activity: Chitotriosidase versus ACE in Sarcoidosis- a Case-control Study. *J Med Biochem*. 2016;35(4):390-400.
127. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Mack M, Barnathan ES. The potential additional benefit of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis already receiving corticosteroids: a retrospective analysis from a randomized clinical trial. *Respir Med*. 2014;108(1):189-94.
128. Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(3):285-298.
129. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ*. 2019 Oct 22;367

130. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):391-406.
131. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):501-18.
132. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010;104(5):717-23.
133. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci.* 2010;339(1):1-4.
134. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(3):198-204.
135. Polverino F, Balestro E SP. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J Clin Med.* 2020;9(8):2363.
136. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17(1):60-6.
137. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1995;155(8):846-51.
138. Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):545-61.
139. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999;54(8):742-746.
140. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001 Oct;18(3):243-52.

141. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):833-41.
142. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21(1):43-8.
143. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1145-50.
144. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):134-40.
145. Collins J, Hartman MJ, Warner TF et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology.* 2001;219(2):503-9.
146. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(1):29-32.
147. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
148. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011;16(3):446-50.
149. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2001 Sep;120(3):881-6.
150. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med.* 1997 Dec;18(4):787-97.
151. D. Coates. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):769-773.
152. Cameli P, Gonnelli S, Bargagli E et al. The Role of Urinary Calcium and Chitotriosidase in a Cohort of Chronic Sarcoidosis Patients. *Respiration.* 2020;99(3):207-212.

153. Bargagli E, Rottoli P. Serum chitotriosidase activity in sarcoidosis patients. *Rheumatol Int.* 2007;27(12):1187.
154. Bennett D, Cameli P, Lanzarone N et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis. *Respir Res.* 2020;21(6).
155. Tercelj M, Salobir B, Simcic S, Wraber B, Zupancic M, Rylander R. Chitotriosidase activity in sarcoidosis and some other pulmonary diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(5):575-8.
156. Bergantini L, Bianchi F, Cameli P et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. *Dis Markers.* 2019;2019(2):1-7