TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SARKOİDOZDA PROGNOZ VE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

DR. BİLGE BİLGİN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖZLEM ÖZDEMİR KUMBASAR

ANKARA

2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Bilge Bilgin	**Tarih:** 14.../01/2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof Dr. Özlem Ö. Kumbasar	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:	Sarkoidozda prognoz ve prognoza etki eden faktörler		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- ☒ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof Dr. Akın Kaya
Göğüs Hast. ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof Dr. Halük Türktaş
Geri Dn. Göğüs Hast. ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof Dr. Özlem Ö. Kumbasar
Göğüs Hastalıkları ..... Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirmiş olduğum eğitimim sürecinde, bizleri her daim destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Akın Kaya'ya ve tüm kıymetli hocalarıma,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması süresince bana yol gösteren, bilgisi, sabrı ve hoşgörüsü ile yardımını esirgemeyen, insanî ve ahlâkî değerleri ile örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'a,

Desteğini tüm asistanlığım boyunca hissettiğim, her konuda yardımına başvurduğum, anlayışı ve iyi niyetiyle tezimin hazırlanması sırasında da yardımını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Serhat Erol'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, desteklerini hiç esirgemeyen, her konuda sabırla yardımcı olan Doç. Dr. Fatma Çiftçi ve Uzm. Dr. Aslıhan Gürün Kaya'ya,

Birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, memurlarımız ve diğer tüm personelimize,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Tüm hayatım boyunca desteğinin ve sevgisinin benimle olacağını bilmenin huzur verdiği değerli eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ v
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ 1
2-GENEL BİLGİLER 3
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.2.Etyoloji 4
2.2.1.Genetik Faktörler 4
2.2.2.Çevresel Faktörler 5
2.2.3.Enfeksiyöz Etkenler 5
2.3.İmmünopatogenez 6
2.4.Patoloji 7
2.5.Klinik 7
2.6.Pulmoner Sarkoidoz 9
2.7.Ekstrapulmoner Sarkoidoz 12
2.7.1.Cilt Tutulumu 12
2.7.2.Göz Tutulumu 13
2.7.3.Kas-iskelet Sistemi Tutulumu 14
2.7.4.Karaciğer Tutulumu 14
2.7.5.Periferik Lenfadenopati 14
2.7.6.Renal tutulum 14

2.7.7.Nörolojik Tutulum 15
2.7.8.Kardiyak Tutulum 15
2.8.Tanı 16
2.8.1.Bronkoskopik Yöntemler 18
2.8.2.Radyolojik Yöntemler 19
2.8.3.Diğer Tanısal Yöntemler 19
2.9.Tedavi 20
2.9.1.Sistemik Kortikosteroitler 22
2.9.2.Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar 23
2.9.3.TNF-α inhibitörleri 24
2.10.Transplantasyon 24
2.11.Takip 25
2.12.Prognoz 25
3-GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi 27
3.2.İstatistiksel Yöntem 28
4-BULGULAR 30
5-TARTIŞMA 44
6-SONUÇLAR 54
ÖZET 57
SUMMARY 58
7.KAYNAKLAR 59

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
sACE	: Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif Protein
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EN	: Eritema Nodosum
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FEV_1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HHV	: Human Herpes Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
IL	: Interlökin
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri

KS	: Kortikosteroid
LAP	: Lenfadenopati
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
Th	: T-helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
YRBT	: Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Sarkoidozda Organ Tutulum Oranları ve İlişkili Klinik Tablo 8
Tablo 2.2. Sarkoidozda Radyolojik Evreleme Sistemi..... 10
Tablo 2.3: Sarkoidozda Önerilen Başlangıç Değerlendirmesi 17
Tablo 2.4. Sarkoidozda Ayırıcı Tanı 18
Tablo 2.5. Sarkoidoz Tedavisinde En Sık Kullanılan Ajanlar..... 22
Tablo 4.1. Hastaların Tanı Yaşı, Başlangıç Laboratuvar ve SFT Değerleri 30
Tablo 4.2. Hastaların Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri..... 31
Tablo 4.3. Hastaların Başlangıç Radyolojik Evrelerine Göre Fonksiyonel Değerleri..... 32
Tablo 4.4. Hastaların Takip Sonuçları..... 33
Tablo 4.5. İyi ve Kötü Prognoz Gruplarına Göre Hastaların Tanı Yaşı, Başlangıç Laboratuvar ve SFT Değerleri 34
Tablo 4.6. İyi ve Kötü Prognoz Gruplarına Göre Hastaların Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri..... 35
Tablo 4.7. İyi ve Kötü Prognoz Gruplarını Ayırt Etmede En Belirleyici Faktörler 36
Tablo 4.8. Spontan Remisyon Grubunun Diğer Sonuç Gruplarına Göre Tanı Yaşı, Başlangıç Laboratuvar ve SFT Değerleri..... 37
Tablo 4.9. Spontan Remisyon Grubunun Diğer Sonuç Gruplarına Göre Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri..... 39
Tablo 4.10. Spontan Remisyon Gelişimini Ayırt Etmede En Belirleyici Faktörler 40
Tablo 4.11. PH Gelişen Hastaların Tanı Yaşı, Başlangıç Laboratuvar ve SFT Değerleri..... 41
Tablo 4.12. PH Gelişen Hastaların Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri..... 42
Tablo 4.13. Progresyon Gelişen Hastaların Laboratuvar ve SFT Değişiklikleri..... 42
Tablo 4.14. Progresyon Gelişen Hastaların Ekstrapulmoner Tutulumlarındaki Değişiklikler..... 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Lenf Nodundan Transbronşial İğne Aspirasyonunda Granülom Görünümü 7

Şekil 2.2. Sarkoidoz Tanı Algoritması 17

Şekil 2.3. Sarkoidoz İçin Tedavi Kararının Değerlendirilmesi 21

Şekil 4.1. Evrelere Göre Prognoz Oranı 36

Şekil 4.2. Spontan Remisyonda Evrelerin Dağılımı 38

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz non-kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karekterize, nedeni bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (1). Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati (LAP), pulmoner infiltrasyon, göz ve cilt lezyonları ile ortaya çıkar.

Genellikle genç ve orta yaş erişkinleri etkiler (2). Hastalık insidansı erkeklerde 30-50 yaş; kadınlarda 50-60 yaş arasında en fazladır (3). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2009'da yayınladıkları çalışmada ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak hesaplanmıştır (4).

Sarkoidoz en sık akciğerleri etkilemekle birlikte hastaların %30'unda başlangıç bulgusu olarak ekstrapulmoner tutulum izlenebilmektedir. Hastalarda takip boyunca %90'dan fazla akciğer tutulumu, %50 ekstrapulmoner tutulum gelişirken sadece %2 oranında izole ekstrapulmoner tutulum görülmektedir (1).

Radyolojik olarak evre 0 (normal akciğer filmi), evre I (bilateral hiler LAP), evre II (bilateral hiler LAP ve pulmoner infltrasyon), evre III (sadece pulmoner infiltrasyon), evre IV (pulmoner fibrozis) şeklinde evrelenir (5). Tanı anındaki radyolojik evre spontan remisyonla yakından ilişkilidir. Evre I'de spontan remisyon %55-90 iken evre ilerledikçe bu oran azalmaktadır (6).

Tedavi kararı, hastalığın doğal seyri hakkında bilgi eksikliği nedeni ile zordur. Hastalığın spontan rezolüsyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Evre I asemptomik hastalara sistemik tedavi gerekmemektedir. Evre II-IV semptomatik hastalara günlük 20-40 mg prednizon veya eşdeğerleri başlanıp 12-24 aylık tedavi gerekmektedir. Kronik olgularda uzun süre steroid tedavisi kesilemeyebilir. Uzun süre steroid tedavisi gereken hastalara steroid gereksinimini azaltan ilaçlar (metotreksat, azatioprin, leflunomid, mikofenolat) verilmektedir. Kronik refrakter olgularda anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlar önerilmektedir (7).

Sarkoidoz kısmen benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bunun yanında bazen kronikleşerek önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Sarkoidozda prognozu tahmin edebilecek etkenler (zorlu vital kapasite [FVC], pulmoner

hipertansiyon [PH], pulmoner fibrozis, kardiyak ve nörolojik tutulum gibi) hakkında birçok çalışma yapılmışsa da güvenilir bir prognostik algoritma geliştirilememiştir (8).

Kötü prognozlu hastaların belirlenmesi birçok nedenle faydalı olacaktır:

-Hastanın tedaviye gereksinimi olup olmadığı daha kolay kararlaştırılacaktır.

-Hastalar ve doktorlar sarkoidoz ilişkili morbidite ve mortalite riski hakkında daha çok bilgiye sahip olabileceklerdir.

-Anti-inflamatuar tedaviye yanıt vermeyen hastalar için 2., 3. sıra tedavilerin uygulanması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi daha kolay olacaktır.

-Akciğer transplantasyonu gerekebilecek hastalar daha net belirlenebilecektir (9).

Sonuç olarak klinik tablosu ve seyri hastadan hastaya değişkenlik gösteren sarkoidozun prognozunu öngörmemizi sağlayacak ip uçları konusunda yeterli veri yoktur. Ülkemizde sarkoidozla ilgili sınırlı sayıda çalışma olup, prognoza ait veriler bilinmemektedir. Ülkemiz sarkoidoz olgularının özelliklerini ve prognozunu belirlemek, prognoza etki edebilecek faktörleri ortaya koymak hasta yaklaşımında çok yararlı olacaktır.

Bu çalışma ülkemize ait prognoz verisi elde etmeye ve prognozu etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik planlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkoidoz, ilk olarak 1877 yılında "sarkoid" olarak adlandırılan, şiddetli cilt lezyonlarını gösteren dermatolog Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmıştır (10).

Sarkoidoz, non-kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karekterize, etiyolojisi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır (11). En sık tutulan organlar akciğerler (>%90), cilt (%20-35) ve gözlerdir (%20-30). Karaciğer, dalak, lenf nodları, tükrük bezi, kalp, sinir sistemi, kas, kemik ve diğer organlar etkilenebilir (6, 12-14).

Bir hastalığın epidemiyolojisini bilmek nedeni ve önlenmesi hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Sarkoidozun epidemiyolojik özelliklerini belirlemek ise oldukça güçtür. Bunun önündeki en büyük engel, hastalığın değişken bir klinik tabloya sahip olması, tanı için spesifik bir algoritma olmaması ve bazı etnik gruplarda ve belli coğrafi bölgelerde daha sık görülmesidir (15, 16).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en yüksek insidansa sahip olanlar Afrika kökenli Amerikalılar (100.000'de 17-35'i) ve bunu takiben beyazlar (100.000'de 5-12) iken, en düşük insidansa sahip olanlar Asyalılar ve Hispaniklerdir (100.000'de 1-3) (13). Siyah ırkta beyaz ırka göre daha şiddetli seyretmektedir (17). İnsidans İspanya'da yaklaşık 1.3/100.000, Doğu Avrupa'da 3.7/100.000 ve Japonya'da 1/100.000'dir (18, 19).

Her yaş grubunda görülse de daha çok 25-60 yaş arasında görülmektedir. 15 yaş altı ve 70 yaş üstünde daha az izlenmektedir. Her iki cinsiyette de en sık 30 yaş civarında görülür; kadınlarda 50 yaş üzerinde sık görüldüğü bir dönem daha vardır (5).

Sarkoidoz görülme oranı ABD'de kadınlarda erkeklerden 1.5 kat fazla iken (5); İsviçre'deki büyük bir epidemiyolojik çalışmada cinsiyet farkı bulunamamıştır (20), İsveç'teki bir çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha fazla saptanmıştır (21).

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubunun 2009 yılında yayınladıkları çalışmada, 2 yıl içinde 198'i kadın, 95'i erkek olmak üzere 293 yeni

tanılı olgu kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önüne alınarak yapılan hesaplamalarda ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak hesaplanmıştır. Kadın/erkek oranı 2.08'dir. Kadınların yaş ortalaması erkeklerden 10 yaş daha fazladır (4).

2.2.Etyoloji

Sarkoidozun kesin nedeni bilinmemektedir. Birçok çalışma genetik duyarlılığın, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

2.2.1.Genetik Faktörler

Ailesel olarak kümelenmiş sarkoidoz vakalarının bulunması, hastalık insidansında ve klinik seyrinde ırksal farklılıkların görülmesi sarkoidoz gelişimine genetik duyarlılığın neden olabileceğini desteklemektedir. Bu genetik duyarlılığın; T hücre fonksiyonu, antijen tanıma sistemi, granülom ve progresif fibrozis oluşumunu etkileyen gen bölgelerinde meydana geldiği düşünülmektedir (22).

"A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis" (ACCESS) çalışmasında sarkoidozlu bir hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında riskin, kontrol grubuna kıyasla 4.7 kez arttığı bildirilmiştir (23).

Sarkoidoz ile en güçlü ve tutarlı şekilde ilişkili genler insan lökosit antijenleri (HLA) sınıf I (HLA-A, -B ve -C) ve sınıf II (HLA-DP, -DQ ve -DR) genlerinden oluşan majör histokompatibilite kompleks bölgeleridir. HLA sınıf II varyantları, özellikle HLADRB1 ve DQB1, sarkoidozda en sık bildirilen alellerdir (24). DRB1*0301/DQB1*0201, iyi prognoz göstergesi olan Löfgren sendromu ile ilişkilidir (25).

C-kemokin reseptör tip 2 ve 5, interlökin (IL) 1A, IL23R, TNF-α, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı-2 ve Fc gama reseptör dahil olmak üzere HLA dışı genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri de hastalık ile ilişkili olarak rapor edilmiştir (26). Bu gen-birliktelik çalışmalarının çoğu sarkoidoz hastalarında alel sıklığının sağlıklı kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığı tek bir popülasyonda gerçekleştirilmiştir

ve bu çalışmaların çoğu, doğrulayıcı bir kohort içermemektedir (22). TNF-α genindeki varyantlar, çeşitli çalışmalarda farklı popülasyonlarda gösterilmiştir ve bazıları da meta-analizlerde doğrulanmıştır (27).

2.2.2.Çevresel Faktörler

Sarkoidoz, inorganik partiküllere, insektisitlere ve küflü ortamlara maruz kalma gibi bazı çevresel faktörlerle ilişkili bulunmuştur (28). Metal işçileri, tarım işçileri, sağlık çalışanları, kuş yetiştiricileri ve itfaiyeciler arasında artmış mesleki risk olduğu gösterilmiştir (29). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada sarkoidoz riskini artıran bir meslek veya maruziyet gözlenmemiştir (4).

İnorganik ve kompleks çevresel inhaler maruziyetler kronik berilyum hastalığında olduğu gibi sarkoidoz benzeri granülomatöz pnömoni ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bir örnek, 2001 yılında Dünya Ticaret Merkezi terör saldırısında ilk müdahale eden kurtarma çalışanlarının yaşadığı "sarkoidoz benzeri" akciğer hastalığıdır (30).

ACCESS çalışmasında sarkoidoz insidansının hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde %35 oranında azalmış olduğu gösterilmiştir (28). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise olguların %75'ini sigara içmeyen bireyler oluşturmaktadır (4).

2.2.3.Enfeksiyöz Etkenler

Başta mikobakteriler ve propionibakteriler olmak üzere enfeksiyöz ajanların sarkoidoz etiyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir. Patogenetik mekanizmalar üzerinde ise fikir birliği yoktur (31).

Enfeksiyöz ajanların muhtemel rolü, sarkoidoz hastalarının dokularındaki mikobakteriyel ve propionibakteriyel patojene bağlı moleküler paternlerin sağlıklı bireylerden alınan dokulardan önemli ölçüde fazla olmasına dayandırılmaktadır. Mikrobiyal kaynaklı olarak konakta artmış T hücre yanıtının granülom oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (5).

Epstein-Barr Virüs, Sitomegalovirüs, Human Herpes Virüs (HHV) Tip 6, HHV-8, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV), İnsan T-Lenfotropik Virüs Tip 1 ve Klamidya mikrobiyal etyolojide rolu olabileceği düşünülen diğer etkenlerdir (31).

2.3.İmmünopatogenez

Sarkoidozun, net bir şekilde tanımlanamayan antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt mekanizması olduğu düşünülmektedir (5).

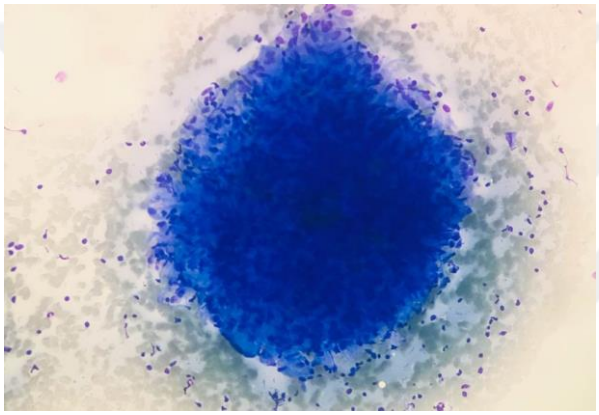
Dendritik hücreler, muhtemelen mikrobiyal/çevresel antijeni alır ve lenf nodunda CD4+T helper (Th)'e sunarlar. Th1 ve Th17 aktive olur. İnterferon-γ (INF-γ), TNF-α , IL-2, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinlerin salınmasıyla inflamatuar bir tepki oluşur. IL-2, IL-17 ve İnterferon-γ T hücre proliferasyonunu indükler; TNF-α ise makrofajların dev hücrelere farklılaşmasını destekler ve granülom oluşumuna katkıda bulunur (32, 33).

Mikobakteriler veya *Propionibacterium acnes* gibi organizmalar, enfeksiyonu uygun şekilde ortadan kaldıramayan ve sonrasında dev hücrelere veya epitelioid hücrelere farklılaşan monositleri ve makrofajları doğrudan enfekte edebilir. Dev hücreler veya epitelioid hücreler TNF-α üreterek granülom oluşuma neden olurlar (22).

CD4+ CD25+ FoxP3+ olarak tanımlanan regulatuar T hücreler (Treg) de sarkoidozun patogenezinde gösterilmiştir. Treg hücreler, IL-10 ve transforming growth factor β gibi immün baskılayıcı sitokinlerin salgılanmasını veya yüzeylerindeki CD25 molekülleri aracılığıyla hücre temasına bağlı mekanizmalar yoluyla CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin proliferasyonunu kontrol ederek otoimmün reaksiyonları inhibe eden bir lenfosit alt kümesidir. Bu hücreler antiproliferatif aktivite sergilemelerine rağmen, sarkoidozda artan apoptotik duyarlılıklarından dolayı TNF-α üretimini tamamen inhibe edememektedirler. Granülomlardaki Treg hücrelerinin lokal disfonksiyonunun yanında, dolaşımda artan Treg hücreleri nedeniyle immün anerji izlenmektedir (34).

2.4.Patoloji

Sarkoidozun temel patojenik özelliği, farklı organlarda ortaya çıkabilen granülomların gelişimidir. Histolojik olarak, santraldeki epitelioid histiyosit ve makrofajların, dev hücreler ve Th1 lenfositler ile çevrelendiği, non-kazeifiye, lamellar hyalen kollajen ile sıkıca sarılı, iyi şekillenmiş granülomlardır. Sarkoidoza spesifik olmamakla birlikte, Schaumann cisimleri (çok çekirdekli hücrelerin sitoplazması içinde) ve asteroid cisimler (yıldız şeklinde sitoplazmik inklüzyonlar) sıklıkla görülür (22, 35). Bunlar sentrilobüler bronkovasküler demetler ile ilişkili pulmoner lenfatikler, interlobular septa ve plevral yüzeyler boyunca yerleşirler (35).



Şekil 2.1. Lenf nodundan transbronşial iğne aspirasyonunda granülom görünümü (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzman Doktor Tolga Bağlan izniyle)

Kronik hastalıkta, lenfositik infiltrat kaybolurken, granülomlar yoğun eozinofilik kollajen bakımından zengin hyalinize nodüller oluşturmak üzere genişler ve fibrotik izlenirler. Son dönem sarkoidozda ise granülomlar gözükmezken interstisyel pnömoni paterni izlenmektedir (3).

2.5.Klinik

Sarkoidoz, asemptomatik hastada anormal akciğer grafisinden ciddi multiorgan tutulumuna kadar değişebilen bir kliniğe sahiptir. Ateş, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik ve gece terlemesi gibi konstitusyonel semptomlar hastaların yaklaşık üçte birinde izlenmektedir (36).

Sarkoidoz en sık akciğerleri etkilemekle birlikte hastaların %30'unda başlangıç bulgusu olarak ekstrapulmoner tutulum izlenebilmektedir. Hastalarda takip boyunca %90'dan fazla akciğer tutulumu, %50 ekstrapulmoner tutulum görülürken hastaların sadece %2'sinde izole ekstrapulmoner tutulum görülmektedir. En sık görülen ekstrapulmoner tutulumlar cilt, göz, kas-iskelet, periferik lenf nodlarıdır (1).

Sarkoidozda multisistemik tutulumlar nedeni ile farklı klinik semptomlar görülebilmektedir. Organ tutulumları ile ilişkili en sık karşılaşılan klinik durumlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir (6, 13, 14).

Tablo 2.1. Sarkoidozda organ tutulum oranları ve ilişkili klinik tablo

	Klinik Tablo	Tutulum Sıklığı
Mediastinel Lenf Nodu	Hiler ve mediastinel lenf nodu	%95-98
Akciğer	Asemptomatik, öksürük, dispne, wheezing, stridor Pulmoner Fibrozis □ % 20 Pulmoner Hipertansiyon □ % 5-15	>%90
Cilt	Eritema nodosum, lupus pernio, papüller, nodüller, plaklar ve infiltre skarlar	%20-35
Göz	Üveit, sklerit, konjonktival granülom, optik nöropati, orbital inflamasyon, lakrimal glandda genişleme	%20-30
Kas-İskelet	Artralji, miyalji, poliartrit, sarkoid miyopati (kas güçsüzlüğü), intramuskuler nodüller	%5-15
Karaciğer	Asemptomatik, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde artış	%5-20
Periferal Lenfadenopati	Periferik LAP	%15
Dalak	Abdominal ağrı, hipersplenizm	%5-10
Hematolojik	Anemi, lökopeni	%4-10
Sinir Sistemi	Fasiyal paralizi, hipofiz yetmezliği, yürüme bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, işitme kaybı, paraestezi, parezi, nöbet, trigeminal nevralji, optik nörit, güçsüzlük	%3-10
Kalp	İletim bozuklukları, aritmi, dispne, kardiyomiyopati, senkop, perikardiyal efüzyon	%2-10

Spesifik organ tutulumu ile ilişkili olmayan semptomlar da görülebilir. Aktive makrofajlardan kalsitriolün kontrolsüz sentezinden kaynaklanan hiperkalsemi (hastaların ~%10'nda) ve hiperkalsüri (hastaların ~%40'ında) ile yorgunluk bunlar arasında sayılabilir. Yüksek psikolojik stres, düşük adrenokortikotropik hormon ve

kortizol seviyeleri, gece uyuma süresinde kısalma, depresyon, düşük egzersiz kapasitesi sarkoidoz sonrası yorgunluk sendromu ile ilişkili olabilir (37, 38).

Sarkoidoz hastalarında iki farklı başlangıç tipi vardır.

1) Akut sarkoidoz ani başlangıçlıdır. Akut başlangıç beyaz ırkta daha sık görülür. Bilateral hiler LAP, ayak bileği artriti, eritema nodozum (EN) ve ateş ile karakterize olan Löfgren Sendromu olarak ortaya çıkabilir. Prognozu iyidir ve remisyon genelde ilk 6 ay içinde olup 2 yıla kadar uzayabilir. Nadiren, EN yıllar sonra tekrarlayabilir.

Subakut sarkoidozlu hastalarda genellikle nonspesifik semptomlar (halsizlik, ateş, kilo kaybı, eklem ağrısı ve periferik LAP) izlenir ve kronik hastalık için daha yüksek risk altındadırlar (39).

2) Kronik sarkoidoz sinsi başlangıçlıdır. Genellikle öksürük ve dispne gibi pulmoner tutulumla ilişkili semptomlar baskındır. Sıklıkla tekrarlar, remisyon daha azdır ve akut formdan daha uzun sürede gelişir (36).

Belirgin semptomların görüldüğü iki klinik durum sendrom olarak kabul edilir.

1) Löfgren Sendromu: Bilateral hiler LAP, EN, bilateral ayak bileği artriti ve ateş ile başlayan akut tablodur. Prognozu iyidir (40).

2) Heerfordt Sendromu: Üveit, ateş, parotis ve submaksiller tükrük bezlerinin genişlemesi ve fasiyal paralizi ile karakterize daha nadir bir sarkoidoz sendromudur.

2.6.Pulmoner Sarkoidoz

Akciğerler ve mediastinal lenf nodları sarkoidozda en sık tutulan organlardır. Semptomlar dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısıdır. Hemoptizi nadirdir. Diğer birçok interstisyel akciğer hastalığının tersine, çomak parmak ve velkro raller genellikle yoktur (36).

Hava akımı kısıtlanması, Afrika kökenli Amerikalı hastalarda daha sık görülür. Parankim hastalığının neden olduğu havayolu distorsiyonu, stenoz ve endobronşiyal

hastalıktan kaynaklanabilmektedir (39). Plevral efüzyon, pnömotoraks ve lenf nodu kalsifikasyonları nadiren görülür (41).

İlk olarak 1950'de John Scadding akciğer radyografisi özelliklerine göre evreleme sistemi geliştirmiştir (Tablo 2.2) ve bu evrelemenin daha sonra prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (6, 42). Başlangıçtaki radyolojik evre spontan rezolüsyonla yakından ilişkilidir. Evre I'de %55-90, evre II'de %40-70'te, evre III'te %10-30 görülür ve evre IV'te rezolüsyon görülmemektedir (6, 36, 43).

Tablo 2.2. Sarkoidozda radyolojik evreleme sistemi

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



Evre 0: Sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık %5-15'i bu evrededir (44). Spontan rezolüsyon oranı yüksektir (45).

Evre I: Sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık %15-65'i bu evrededir. Genellikle bilateral tutulum izlenir (44). Lenfadenopati bilateral değilse ve internal mamarian, perikardiyal, paravertebral ve retrokrural bölgelerde ise ayırıcı tanıda neoplazi düşünülmelidir (46).

Evre II: Sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık %20-40'ı bu evrededir ve %40-70 spontan rezolüsyon izlenir (44). İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize retikülonodüler patern şeklindedir. Nodüller, perilenfatik dağılım olarak adlandırılan hava yolları, interlobular septa ve plevral yüzeylerin etrafında kümelenme eğilimindedir (47).

Evre III: Sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık % 10-15'i bu evrededir ve % 10-20 spontan rezolüsyon izlenir (44).

Evre IV: Sarkoidoz tanısı alan hastaların yaklaşık % 5'i bu evrededir ve spontan rezolüsyon nadirdir (44). Esas olarak üst loblarda volüm kaybı, fibrotik çekintiler, hiler retraksiyon, büller ve bal peteği görünümü gözlenir (36).

Hala kullanılmasına rağmen bu evreleme sisteminin bazı sınırlılıkları vardır. İlki gözlemciler arasında fikir ayrılıkları olabilmesidir. Bir diğeri ise bu evreleme sistemi ile belirlenen hastalık şiddetinin, örneğin eşlik eden şiddetli bir ekstrapulmoner tutulumla değişmesidir (48).

Toraks BT her zaman gerekli değildir. Klinik veya radyografik bulgular atipik olduğunda, komplikasyonları (bronşektazi, miçetoma, enfeksiyon veya malignite gibi) saptamada, akciğer grafisi normalken sarkoidozdan klinik olarak şüphelenildiğinde ve eşlik edebilecek enfeksiyon veya maligniteyi dışlamada yardımcıdır (36, 46, 48).

Yüksek rezolusyonlu BT (YRBT) bulguları arasında nodüller (genellikle peribronşiyal, subplevral ya da fissürlere dağılmış, küçük, bilateral, düzgün kenarlı nodüller), hiler ve mediastinal LAP, psödoplaklar (subplevral küçük parankimal nodüller), nodüllerin birleşmesiyle oluşan yuvarlak opasiteler, kelebek kanadı formunda bilateral simetrik parankimal tutulum ve hava hapsi alanları sayılabilir (39).

Solunum fonksiyon testi normal, restriktif veya obstruktif olabilir. Akciğer tutulum derecesine bağlı olarak difüzyon kapasitesi düşebilir. Eğer difüzyon kapasitesi akciğer tutulumu ile orantısız olarak düşükse, altta yatan PH araştırılmalıdır (49).

Son dönem fibrotik akciğer hastalığının sık görülen komplikasyonları arasında PH ve miçetomalar bulunur.

1) Miçetoma: Fungal kolonizasyon, fibrotik akciğer hastalığı olan hastaların %11 kadarında görülebilen bir tablodur (50). Fibrozis ile ilişkili kistlerin varlığında miçetoma riskinin arttığı düşünülmektedir. Hastaların %90'ı hemoptizi ile başvurur (51). Sarkoidoz ile ilişkili micetomun tedavisi için bir kılavuz yoktur. İtrakonazol, vorikonazol ve kaspofungin ile semptomatik iyileşme ve hatta bazı hastalarda tam rezolüsyon gösterilmiştir (52). Lezyonun cerrahi rezeksiyonu küratiftir, ancak aynı

zamanda, özellikle altta yatan ileri evre akciğer hastalığı nedeniyle ciddi komplikasyonlarla da ilişkilidir (51).

2) Pulmoner Hipertansiyon: Sarkoidoz hastalarının %5-15'inde, akciğer transplantasyonu için bekleyenlerin ise %50'sinde PH bildirilmiştir (7). PH sınıflandırmasında, belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalarla ilişkili PH:Grup V içinde yeralmaktadır (53). Sarkoidozda, miyokardiyal tutulum, arteriyel ve venöz granülomatöz tutulum, hipoksemik vazokonstrüksiyon, pulmoner vaskülopati, fibrozisin kapiller yatakta yolaçtığı hasar gibi çok sayıda mekanizma PH'a yol açabilir (54). PH sıklıkla ilerlemiş akciğer hastalığının komplikasyonudur ancak nispeten daha nadir olarak normal akciğer fonksiyonu ve minimal parankimal tutulumla da birlikte görülebilir (3). PH mortalite ve morbidite artışıyla ilişkilidir. Sarkoidozda erkek cinsiyet, ileri radyografik evreler, azalmış arteriyel oksijen basıncı, restriktif solunumsal defekt ve düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) PH ile ilişkilidir (55). Tedavi için herhangi bir öneri yoktur ve pulmoner arteriyel hipertansiyona spesifik ilaçların kullanımını araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir.

2.7.Ekstrapulmoner Sarkoidoz

2.7.1.Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu, hastaların üçte birinde ortaya çıkan sarkoidozun en sık görülen ekstraktorasik belirtisidir (22). Afrikalı Amerikalılarda daha sık ve daha şiddetlidir (36). Kadın cinsiyet, İskandinavya ve Japonya'da cilt tutulumu daha fazladır (56).

Cilt tutulumu hayati tehdit oluşturmasa da tipik olarak ilk sarkoidoz belirtisi olabilir veya sistemik hastalık varlığını gösterebilir, ekstrakutanöz tutulumun taranması için bir sinyal olabilir (57).

Kutanöz sarkoidoz, sarkoidoz spesifik cilt lezyonları (histopatolojik incelemede nonkazeifiye granülomların izlendiği cilt lezyonları) ve non-spesifik cilt lezyonları (eritema nodozum, iktiyoz, EN) olarak ayrılabilir. Papüller/plaklar cilt renginde, sarı-kahverengi, eritematöz, hiperpigmente veya hipopigmente olabilir, ekstremitelerde ve baş-boyun bölgesinde daha sık görülürler. Subkutan nodüller, deri

altı yağ dokusunun granülomatöz iltihabı nedeniyle oluşurlar, genelde multiple, ağrısız ve ekstremitelerde daha sık görülürler (13).

Non-spesifik en yaygın lezyon olan EN, sarkoidoz olgularının yaklaşık %25'inde görülür. Tipik olarak alt ekstremitelerin ön yüzeyinde ağrılı, eritemli nodüller şeklindedir (57, 58). Kadınlarda ve Kuzey Avrupalılarda daha yaygındır ve iyi prognoz ile ilişkilidir. Histolojik olarak lezyonlarda granülom yerine septal panniküllit izlenir (59).

Lupus pernio, Afrika kökenlilerde ve kadınlarda daha sık görülür. Genelde kronik hastalık ile ilişkilidir. Cilt altı yumuşak doku ve kemik yapılara zarar verebilir, burun ülserasyonlarına, septal perforasyona ve deformiteye neden olabilir. Pulmoner tutulum ve daha agresif bir seyir ile ilişkilidir (59).

Cilt biyopsisi, sarkoidoz spesifik cilt lezyonlarında non-kazefiye granülom gösterme konusunda yüksek duyarlılığa sahiptir ve parankimal tutulumlu hastalarda histopatolojik tanı için daha az invaziv bir seçenek sunabilir (60).

2.7.2.Göz Tutulumu

Oküler lezyonlar, Afrikalı Amerikalılarda ve kadınlarda daha sık olmak üzere tüm hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Asemptomatik olabileceğinden sarkoidozlu her hasta oftalmolojik olarak değerlendirilmelidir (58).

Gözün herhangi bir kısmı tutulabilir, ancak en sık görülen lezyon üveittir. Sıklıkla bilateral olup %70-85'inde anterior üveit şeklinde görülür. Akut göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve sulanma ile kendini gösterebilir (61). Daha az görülen posterior üveit, beyazlarda ve yaşlı kadınlarda daha sık olup santral sinir sistemi tutulum riski daha yüksektir (59). Akut anterior üveit kendiliğinden veya kortikosteroidlerle lokal tedaviden sonra düzelirken, posterior üveitte sistemik tedavi ihtiyacı vardır. Kronik üveit glokom, katarakt ve körlüğe neden olabilir (61).

Nonüveit oküler sarkoidoz (konjonktivit/konjonktival nodüller, sklerit, episklerit, lakrimal bez tutulumu, orbital kitle ve optik nörit), tüm oküler sarkoidoz vakalarının üçte birinden sorumludur (13).

2.7.3.Kas-iskelet Sistemi Tutulumu

Sarkoidoz, farklı mekanizmalar yoluyla eklem, kas ve kemikleri tutabilir. Akut artrit genellikle Löfgren sendromu ile birlikte görülür. Löfgren sendromunda en sık etkilenen eklemler ayak bilekleridir, ardından dizler, dirsekler ve metakarpofalangeal eklemler gelir (40). Akut artritin aksine, kronik artrit genelde daha yaygın organ tutulumunda görülür. Sarkoidoz ve diğer inflamatuar hastalıklar beraber izlenebileceğinden artritin diğer olası nedenlerini ayırt etmek için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir (59). Kemik tutulumu genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Herhangi bir kemiği etkileyebilir (58).

2.7.4.Karaciğer Tutulumu

Bilinen sarkoidoz tanılı bir hastada genelde asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme şeklinde görülür. Afrika kökenli Amerikalılarda daha sıktır (59). Prevalans otopsi serilerinde %80'lerde iken antemortem olarak %5-20 arasında değişen veriler bulunmaktadır (13, 62).

2.7.5.Periferik Lenfadenopati

Hastaların yaklaşık %15'inde servikal, aksiller, inguinal ve epitroklear lenf bezlerini içeren periferik LAP vardır. Lenf nodları genelde ağrısızdır. Lenfadenopati yapan diğer nedenlerin (Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar, leyişmanyoz, toksoplazmoz ve tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıklar) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (14, 63).

2.7.6.Renal tutulum

Sarkoidozda izole renal tutulum <%5 izlenmektedir. Sarkoidozda böbrek tutulumu;

1) Granülomlardan kontrolsüz kalsitriol salınımı ile oluşan hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin böbrek düzenleyici mekanizmalarını bozması,

2) Granülomatöz tutulumu olan veya olmayan tübülointerstisyel nefrit,

3) Hiperkalsemi sonucu oluşan nefrokalsinoz ve/veya nefrolitiazis ile gelişebilir (13, 62).

2.7.7.Nörolojik Tutulum

Nörosarkoidoz hastaların %10'undan azında görülür. Granülomatöz inflamasyon kranial sinirleri, periferik sinirleri veya beyin parankimini etkileyebilir (39, 59).

Kranial sinir tutulumu en sık görülen nörolojik tutulumdur. Fasiyal sinir en sık etkilenen kranial sinirdir, bunu optik ve vestibülokoklear sinirler izler (39, 64).

Parankim, ekstradural veya subdural boşluklarda yer kaplayan lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar en sık hipotalamus ve hipofiz bezlerinde bulunur ve diabetes insipidus, adrenal ve hipofiz yetmezlik gibi endokrin belirtilere neden olabilir. Leptomeningeal tutulum aseptik menenjit tablosuna ve omurilik tutulumu miyelopatiye neden olabilir (62, 65). Periferik sinir sisteminin tutulumu, sensörimotor fonksiyon bozukluğuna yolaçarak mononöritis multipleks, poliradikülopati veya polinöropati gibi semptomlar ortaya çıkarabilir (13).

Nörosarkoidozun kesin tanısı için herhangi bir hasara neden olmadan biyopsi almak zordur. Bu nedenle, gadolinyumlu beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörosarkoidoz için en hassas non-invaziv test olarak kabul edilir (39, 66). Lomber ponksiyon analizlerinde lenfositoz, protein düzeylerinde ve oligoklonal bantlarla artış görülebilir ancak hastaların üçte birinde normal olduğu rapor edilmiştir (59, 62). Elektromiyografi, periferik nöropati veya şüpheli kas tutulumunu saptamak için kullanılabilir (39).

2.7.8.Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum hastaların yaklaşık %5'inde görülmesine rağmen önemli mortalite sebebidir. Prevalansı postmortem çalışmalarda %50-70'e kadar yükselebilmektedir. Japonlarda daha sık görülmektedir (67). Pulmoner veya sistemik tutulum yokluğunda ortaya çıkabilir. Klinik tablo her türlü aritmi, iletim bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği şeklinde olabilir (13, 36, 48).

En sık rastlanan aritmi, hastaların yaklaşık yarısında görülen atriyoventriküler bloktur ve bunu ventriküler taşikardi ile supraventriküler aritmiler izler. Hastalar erken evrede asemptomatik olabilirken ileri dönemde çarpıntı, senkop ve hatta ani kardiyak ölüm görülebilir (13).

Kalp yetmezliği, hastaların %10-20'sinde kardiyak sarkoidozunun ilk belirtisidir. Hem dilate kardiyomiyopati ilişkili düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, hem de restriktif kardiyomiyopati ilişkili korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği görülebilir (13, 68).

Tanısal yöntemler arasında EKG, 24 saatlik Holter, doppler EKO, gadolinyumlu kardiyak MRG, pozitron emisyon tomografisi (PET), Thallium-201 (201Tl) sintigrafisi yer almaktadır (13, 36, 48).

2.8.Tanı

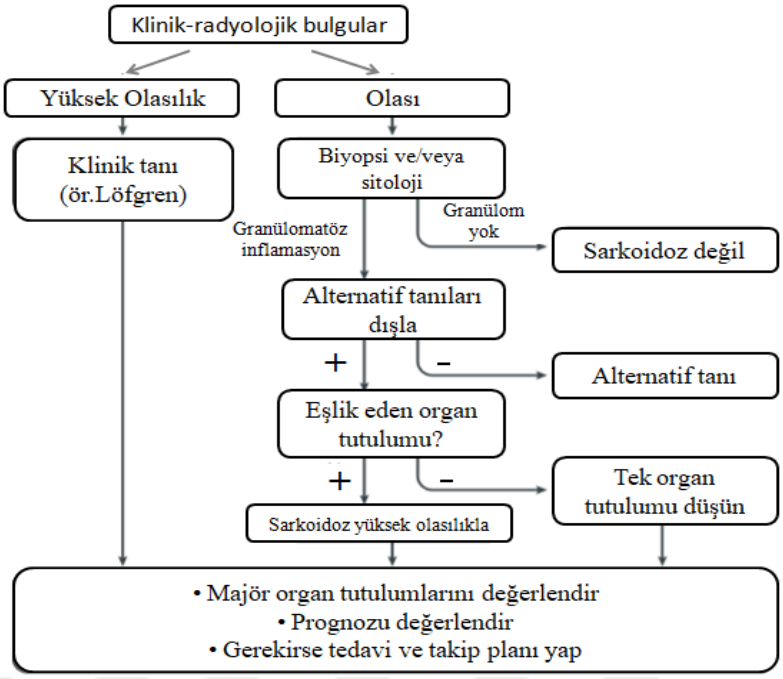
Sarkoidoz tanısı koymak ve uygun multisistemik değerlendirme yapmak için multidisipliner bir takım yaklaşımı gereklidir, çünkü basit bir tanı testi yoktur. Multisistemik tutulum yapabilir ve semptomlar organ tutulumuna spesifik değildir (48).

Sarkoidozdan şüphelenildiğinde tanısal işlemler;

1. Hastalığın histolojik tanısını doğrulamayı
2. Organ tutulumunun yayılımını ve ciddiyetini belirlemeyi
3. Hastalığın stabil mi progresif mi seyredeciğini öngörebilmeyi
4. Hastanın tedaviden faydalanıp faydalanmayacağını değerlendirmeyi amaçlamalıdır (36).

Uluslararası uzlaşı raporlarına göre, sarkoidoz tanısı için 3 kriter bulunmaktadır:

- Uyumlu klinik ve radyolojik bulgular,
- Patolojik olarak tespit edilmiş non-kazeifiye granülom,
- Benzer bulguları olan diğer hastalıkların dışlanması (43). Şekil 2.2’te şematize edilmiştir.



Şekil 2.2. Sarkoidoz tanı algoritması

İlk tanı değerlendirmesinde, tüm hastalar için rutin bir prosedür önerilmektedir (Tablo 2.3) (43).

Tablo 2.3: Sarkoidozda önerilen başlangıç değerlendirmesi

Anamnez: Mesleksel ve çevresel maruziyet, semptomlar
Fizik Muayene
Posteroanterior Akciğer Grafisi ± YRBT*
Solunum Fonksiyon Testleri: Spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testi
Laboratuvar Testleri: Tamkan sayımı, KCFT, böbrek fonksiyon testleri (BFT), kalsiyum, vitamin D, tam idrar tetkiki ve 24 saat idrarda kalsiyum
EKG, EKO*
Rutin Oftalmalojik Değerlendirme
Tüberkülin Deri Testi (TDT)
*Kötü prognoz belirtileri olması, klinik-radyolojik uyumsuzluk durumunda YRBT ve kardiyak tutulum, PH kuşkusu olduğunda EKO değerlendirmesi önerilmektedir.

Tek başına granülomların gösterilmesi tanı için yeterli değildir, nitekim granülomatöz inflamasyonla karakterize çok sayıda başka hastalık vardır. Tanı için bunların dışlanması gerekmektedir (36). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkların başında lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, interstisyel akciğer

hastalıkları, pnömokonyoz ve maligniteler gelmektedir ve Tablo 2.4'te özetlenmiştir (39, 43, 48).

Tutulan her organdan doku biyopsisi almak da gerekli değildir, en az bir organda non-kazeifiye granülom varlığı tanı için yeterli olur (13). Bu nedenle, döküntü, konjonktival nodüller, büyümüş yüzeyel lenf nodları ve lakrimal bez gibi kolay erişilebilen yerler biyopsi için tercih edilen yerlerdir. Bu lezyonlar yoksa veya biyopsi bulguları tanısal değilse, intratorasik lenf nodları ve/veya akciğer parankimi tercih edilebilir (69).

Tablo 2.4. Sarkoidozda ayırıcı tanı

Kategori	**Spesifik Hastalık**
Maruziyet/Toksinler	• İlaç İlişkili Hipersensitivite (adalimumab, etanercept, infliksimab, metotreksat) • Yabancı Cisim Granülomu (aspirasyon veya intravenöz enjeksiyonla) • Hipersensitivite Pnömonisi • Pnömokonyozlar (alüminyum, berilyum, kobalt, talk, titanyum, zirkonyum)
İmmün Yetmezlik	• Kronik Granülomatöz Hastalık • Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
Enfeksiyon	• Bakteriyel (brusella, tüberküloz dışı mikobakteri, tüberküloz) • Fungal (aspergilloz, blastomikoz, koksidioidomikoz, kriptokokoz, histoplazmoz, pneumocystis jiroveci) • Paraziter (ekinokokoz, leyişmanyoz, şistozomiyazis, toksoplazmoz) • Viral (HIV vb.)
İnflamasyon	• Bronkosentrik Granülom (astım ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis ilişkili) • Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz • Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
Malignite	• Lenfoma • Lenfomatoid Granülomatozis • Sarkoid Benzeri Granülom Reaksiyonu
Vaskülit	• Eozinofilik Granülomatozlu Polianjitis • Granülomatozlu Polianjitis

2.8.1.Bronkoskopik Yöntemler

İntratorasik doku biyopsisi için cerrahi akciğer biyopsisi ve mediastinoskopi ihtiyacı, fleksible bronkoskopi kullanımı ile azalmıştır. Endobronşiyal ve

transbronşiyal akciğer biyopsileri, biyopsi almak için en yaygın kullanılan teknik haline gelmiştir. (17).

Endobronşial utrasonografi rehberliğinde transbronşial iğne aspirasyonu, hiler ve/veya mediastinel lenf nodları olan hastalarda, standart bronkoskopik yöntemlere göre daha yüksek tanısal değere sahiptir (70, 71).

Bronkoalveolar lavajda en az %15 lenfositoz ve CD4/CD8>3.5 gösterilmesi sarkoidoz tanısını destekleyebilir (5, 6).

2.8.2.Radyolojik Yöntemler

Akciğer radyografisi pulmoner sarkoidozu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir ve radyografik bulgulara göre belirlenen bir evreleme sistemi mevcuttur. Daha önce belirttiğimiz durumlarda toraks BT'de kullanılabilir.

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), torasik ve ekstraktorasik lenf nodlarında iltihabi aktivitenin tespitinde diğer pulmoner görüntüleme yöntemlerine kıyasla yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve bu sayede biyopsi için uygun bölgelerin belirlenmesine yardımcı olur (5, 17). Günümüzde sarkoidozda PET endikasyonları kardiyak tutulum kuşkusu ve fibrotik hastada tedavi gerektiren aktif tutulum varlığının araştırılması ile sınırlıdır (39, 72).

Galyum67 sintigrafisinin negatif olması tanıyı dışlamadığı ve pozitif olması sarkoidoza spesifik olmadığı için rutin olarak önerilmemektedir. Duyarlılığı %60-90 arasında değişmektedir (17). Galyum67 sintigrafisinde bilateral hiler lenf nodları ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu "lambda paterni" ve parotis, lakrimal ve tükrük bezlerinde simetrik tutulum ise panda yüzüne benzediği için "panda paterni" olarak adlandırılmıştır (44).

2.8.3.Diğer Tanısal Yöntemler

Tam kan sayımı, KCFT, BFT, serum ve idrar kalsiyum seviyeleri, immünglobulin düzeyleri ve vitamin D değerleri sarkoidoz tanısı için önemli laboratuvar testleridir. Rehberlerde belirtilen ve kullanılan ilk biyobelirteç olan serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (sACE) granülom yükünü yansıtır ancak duyarlılığı

ve özgüllüğü düşüktür (tüberküloz, mantar enfeksiyonları, hipertiroidizm gibi durumlarda da yükselebilir) ve genetik polimorfizmler farklı popülasyonlarda ekspresyonunu değiştirebilir (39, 48). Literatürde önerilen tanısal potansiyeli olan diğer biyobelirteçler (soluble IL-2 reseptörü, lizozim, serum amiloid A ve kitotriozidaz) henüz büyük popülasyonlarda doğrulanmamıştır.

Aktif hastalığı olan hastalarda periferik anerji (dolaşımda artan aktif Treg hücreleri nedeniyle) tanı için destekleyici olmasına rağmen standart bir uygulama değildir.

Solunum fonksiyon testleri (SFT), tanısal olmamakla birlikte akciğer tutulumunun ciddiyetini belirlemek, hastalığın seyrini izlemek ve tedaviye yanıtı görmek için son derece önemlidir.

2.9.Tedavi

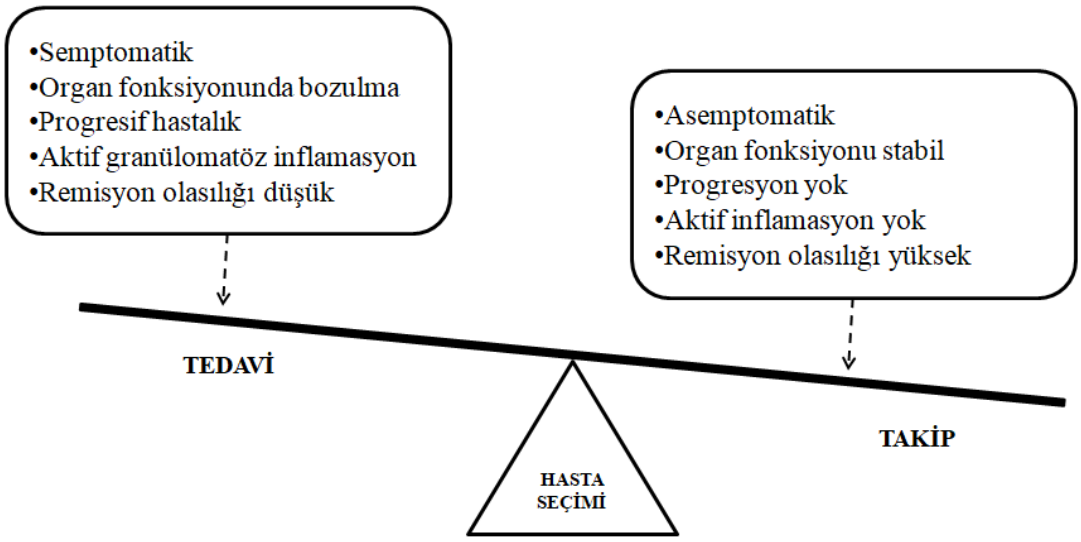
Sarkoidozda tedavinin en önemli parçası tedavi kararının verilmesidir. Sarkoidoz hastalarının hepsinin tedavi edilmesine gerek yoktur ve tedaviye başlamadan önce organ tutulumu ve disfonksiyonunun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (17, 58). Kardiyak ve göz tutulumu gibi bazı sarkoidoz formları başlangıçta asemptomatik olup sonrasında ciddi sonuçlara yol açabileceği için organ tutulumunu belirlemek de zor olabilir (15).

Genel olarak, önemli organ tutulumu olan (göz, nörolojik, kardiyak), semptomatik, aktif inflamasyon, progresif organ hasarı, solunum fonksiyonlarında kötüleşme (FVC≥%10 veya DLCO≥%15 azalma) ve remisyon olasılığı düşük olan hastalarda tedavi tercih edilir. Asemptomatik, aktif hastalık belirtisi olmayan, akciğer fonksiyonları korunmuş evre I-II ve remisyon olasılığı yüksek olan hastalar tedavisiz yakın takipte tutulabilirler (Şekil 2.3) (15, 17, 58, 73).

Sarkoidoz tedavisinde medikal tedaviyi;

1. Kortikosteroidler (KS),
2. KS gereksinimi azaltan ajanlar olarak hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD-disease-modifying antirheumatic drug): Metotreksat, hidroksiklorokin, azatioprin, leflunomid, mikofenolat mofetil(MMF),

3. Biyolojik ajanlar: TNF-α inhibitörleri (infliximab ve adalimumab) oluşturur (15, 58). En sık kullanılan ajanlar tablo 2.5'te özetlenmiştir (74).



Şekil 2.3. Sarkoidoz için tedavi kararının değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı genellikle semptomlarda düzelme, radyografik anormalliklerin azalması/silinmesi ve fonksiyonel iyileşme ile tanımlanır. Bununla birlikte, hastaların büyük bir kısmı spontan remisyona girdiğinden, tedavi etkisi olarak görülen aslında hastalığın doğal seyrini yansıtabilir (3, 43).

Tedavi yanıtını belirlemek için güvenilir bir biyobelirteç yoktur. Granülom yükünü gösteren sACE, T hücre aktivasyonunu gösteren soluble IL-2 reseptörü ve monosit aktivasyonunu gösteren neopterinde artış olması devam eden inflamasyonu gösterir ancak bu parametrelerden hiçbiri tedaviyi başlatma veya sonlandırma kararında önemli değildir (3, 43, 48).

Tablo 2.5. Sarkoidoz tedavisinde en sık kullanılan ajanlar

İlaç	Doz	Endikasyon	Önemli Yan Etkiler
Prednizon	20-40 mg/gün başlangıç; sonrasında 5-10 mg/gün uzun dönem tedavi	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Oküler, Kutanöz*, Renal¶	Kilo alma Diyabetes mellitus Osteoporoz, Hipertansiyon, İnfeksiyon
Metotreksat	10-15 mg/hafta	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Oküler, Kutanöz*	Halsizlik, Lökopeni, İnfeksiyon, Hepatotoksite, Pulmoner toksisite
Azatioprin	50-200 mg/gün	Pulmoner, Renal¶, Nörolojik	Halsizlik, Lökopeni, İnfeksiyon, Hepatotoksisite
Leflunomid	10-20 mg/gün	Pulmoner, Okuler, Kutanöz*	Halsizlik, Diyare, Hepatotoksisite, Döküntü, Periferik nöropati
Hidroksiklorokin	200-400 mg/gün	Pulmoner, Kardiyak, Nörolojik, Kutanöz*, Renal¶	Retinopati, Döküntü, Miyopati
İnfliksimab	5 mg/kg intravenöz 0, 2 ve 6. haftalarda; sonrasında aylık doz	Pulmoner, Nörolojik, Kutanöz*, Renal¶	İnfeksiyonlar (öz.tüberküloz reaktivasyonu), Allerjik reaksiyon
Adalimumab	40 mg/1-2 hafta subkutan	Pulmoner, Nörolojik, Kutanöz*, Renal¶	İnfeksiyonlar (öz.tüberküloz reaktivasyonu), Allerjik reaksiyon
*Kutanöz tutulumda endikasyonlar; kozmetik bozukluk, semptomatik, progresif olması ve topikal tedavilerin yetersiz olması ¶Renal tutulumda endikasyonlar; hiperkalsemi, nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve akut interstisyel nefrit			

2.9.1.Sistemik Kortikosteroitler

Sistemik kortikosteroitler birinci basamak tedavi seçeneğidir. Hızlı etkili ajanlardır ancak uzun süreli kullanımlarını sınırlayan birçok yan etkisi vardır. Kritik organ tutulumu (oküler, sinir sistemi ve kalp), semptomatik organ tutulumu ve semptomatik hiperkalsemide faydalıdırlar (58, 73).

Uluslararası uzlaşı raporuna göre başlangıçta prednizon (veya eşdeğeri) 4-6 hafta boyunca 20-40 mg/gün önerilmektedir. Hastanın durumu stabil veya iyileşmişse, doz 5-10 mg/güne kadar tedricen azaltılmalıdır ve tedavi en az 12 aya tamamlanmalıdır. Üç aylık steroid tedavisinden sonra herhangi bir klinik cevap yoksa, daha uzun süreli tedaviye yanıt da olası değildir (43).

Kardiyak ve nörolojik tutulumda çoğunlukla daha yüksek dozlarda (1-1.5 mg/kg prednizon eşdeğerinde) KS gereksinimi olur (59).

Kortikosteroid ile ilişkili yan etkiler (aşırı kilo alımı, osteoporoz, diabetes mellitus, hipertansiyon, gastrit, miyopati, fırsatçı enfeksiyonlar) değerlendirilmelidir. Hastaların %30'unda KS kesildikten 2-6 ay sonra relaps izlenebilmektedir daha nadiren semptomsuz 3 yıldan sonra da görülebilir. Bu yüzden tedavi kesildikten sonra 3 yıl kadar takip etmek gerekmektedir (13, 43).

KS dirençli hastalık, orta doz prednizona (10-15 mg/gün) rağmen hastalığın ilerlemesi veya sık relaps gelişmesi olarak tanımlanır (6). Cilt tutulumu, anterior üveit, nazal polip varlığında topikal ve öksürük, havayolu obstruksiyonunda inhaler steroidler tercih edilebilir (43).

Steroid gereksinimini azaltıcı ajanlar sarkoidozun uzun süreli tedavisi için kullanılır. Etki başlangıcı daha geçtir ancak kortikosteroidlerden daha iyi yan etki profiline sahiptirer (58, 73).

2.9.2.Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

Metotreksat, pulmoner sarkoidoz için en sık kullanılan DMARD'tır. Steroid yanıtı olmayan, yan etkiler gelişen vakalarda ve steroid gereksinimini azaltmada ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Normal doz, oral veya intramüsküler olarak 10-15 mg/haftadır. Metotreksat yavaş etki başlangıcına sahiptir ve tedavi başlandıktan 2-3 ay sonrasında maksimum etkinlik gelişir (17, 48). Böbrek hastalığı olanlarda veya sarkoidoz ile ilişkili olmayan karaciğer hastalığında kaçınılmalıdır.

Azatioprin, RNA ve DNA sentezini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Azatioprin için standart doz 50-200 mg/gündür (17).

Leflunomid, kronik sarkoidoz hastalarında iyi tolere edilen, metotreksattan daha az toksik ve onun kadar etkili görünen bir DMARD'tır. Standart doz günlük 10-20 mg'dır (17).

MMF, inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür ve de novo guanozin nükleotid sentezini inhibe ederek T ve B lenfositlerin proliferasyonunu önler (17). Sarkoidozda kullanımı ile ilgili diğer immünsupresifler kadar yeterli veri bulunmamaktadır (5).

Klorokin ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ajanlar tipik olarak hiperkalsemi/hiperkalsiüri ve cilt tutulumunda kullanılır. (58, 73).

2.9.3.TNF-α inhibitörleri

TNF-α, granülomatöz inflamasyonun önemli bir mediatörüdür. Sarkoidozda alveoler makrofajlardan ve T-lenfositlerinden salınan yüksek TNF-α seviyeleri hastalık şiddeti ile koreledir (17).

TNF-α inhibitörleri, KS ve en az bir ikinci basamak immünsupresif ajanla tedaviye rağmen, persistan olup progresif organ hasarı görülen vakalarda ve nörolojik tutulumda kullanılır (3, 58, 73).

Anti-TNF ajanların FVC<%70, akciğer radyografisinde retikülonodüler infiltrat varlığı, lupus pernio, nörolojik tutulum, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi durumlarda özellikle etkili olduğu düşünülmektedir (7).

İnfliksimab ve adalimumab sarkoidozda kullanılan TNF-α inhibitörleridir. Etanersept kullanımı önerilmemektedir, progresif evre II-III pulmoner sarkoidoz hastalarının ön klinik çalışmasında başarısız olduğu bildirilmiştir (75).

2.10.Transplantasyon

Ağır ve progresif pulmoner sarkoidoz vakaları akciğer transplantasyonu için değerlendirme gerektirir. Sarkoidoz hastaları yetişkin akciğer nakillerin %3'ten azını temsil eder. Posttransplantasyon sonuçları diğer akciğer hastalıklarının sonuçlarına benzer bildirilmiştir (76).

2.11.Takip

Tanıdan sonraki 2-3 yıl boyunca fizik muayene, akciğer grafisi, SFT, kalsiyum düzeyleri veya tanıda anormal bir test varsa her 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Göz muayenesi, EKG ise 12 ayda bir veya semptomlar gelişirse daha erken yapılabilir. Gelişmiş testler (YRBT, MRG, FDG-PET taraması, ekokardiyogram ve Holter) ilgili organ tutulumuna ait semptom varsa yapılmalıdır (1).

2.12.Prognoz

Sarkoidoz tanılı hastaların yaklaşık yarısında 2 yıl içinde, kalan birçok vakada da 5 yıl içinde spontan remisyon görülür. 5 yıldan sonra remisyon olasılığı daha düşüktür (43, 74).

Serum ACE sarkoidoz tanısında sınırlı bir değere sahiptir, ancak hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Klinik olarak aktif hastalığı olan hastaların %40-90'ında aktive epiteloid hücre ve makrofajlardan salınan sACE yükselir. Yüksek sACE seviyeleri toplam vücut granülom yükünü yansıtır ve tutulan organ sayısı ile büyük ölçüde koreledir. Tanı anındaki sACE seviyeleri iyi ve kötü prognozlu hastalar arasında farklı değildir ve prognostik olarak anlamlı değildir (36, 77). Yüksek CD4/CD8 oranının (>3.5) spontan remisyon ile yüksek nötrofil yüzdesinin ise progresif hastalık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (78).

Yaş, pulmoner fibrozis ve PH kronik pulmoner sarkoidozda kötü prognozun ana belirleyicileridir (9, 79). Kötü prognozla ilişkili diğer klinik özellikler arasında ≥3 organ tutulumu olması, lupus pernio, kronik üveit, tanı yaşının >40 olması, semptomatik sürenin >6 ay olması, kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, siyahi ırk, nazal mukozal tutulum, kistik kemik lezyonları, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum sayılabilir (1, 36, 59-61, 66). Bununla birlikte, fibrozis veya PH başlamadan önce, kötü prognoz riski taşıyan hastaların tanımlanmasında yetersizlikler vardır (15, 80).

Sarkoidozla ilişkili mortalite hastaların sadece %1-5'inde görülür ve en sık sebepler solunum yetmezliği, nörosarkoidoz veya kalp tutulumudur (36, 80).

Kronik progresif seyri olan sarkoidoz hastalarını tanımlamak için geliştirilecek uygun risk sınıflandırma stratejilerine hala ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar, sarkoidoz

ile ilişkili PH ve bağımsız olarak daha kötü prognozla ilişkilendirilen kronik pulmoner aspergillozis gibi majör hastalık komplikasyonları açısından izlenmelidir (9, 80, 81).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı ile takip edilmiş olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmamıza 18 yaşından büyük, ATS/ERS/WASOG'a göre sarkoidoz tanısı almış (Şekil 2.3), takip süresi 3 yıldan uzun olan, düzenli ve güvenilir verilerine ulaşılan hastalar dahil edilmiştir.

Değerlendirilen parametreler; demografik özellikler (cinsiyet, tanı yaşı, takip süresi, sigara maruziyeti), semptomlar, radyolojik bulgular (akciğer grafisi), laboratuvar bulguları (hemogram, kalsiyum, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı [ESR], beyin natriüretik peptit [BNP], sACE, D-vitamini, 24 saatlik idrar kalsiyumu), EKO, TDT, pulmoner fonksiyonel testler (Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesindeki volüm [FEV_1], FVC, DLCO), uygulanan tedaviler ve ekstrapulmoner organ tutulumları olarak belirlenmiştir. Bu parametreler hastane bilgi sisteminden elde edilmiş olup düzenli ve güvenilir verilerine ulaşılan hastalar çalışmaya alınıp incelenmiştir.

Takip için hastaların yıllık değerlendirmeleri esas alınmıştır. Yıllık takip parametreleri; sACE, CRP, ESR, pulmoner fonksiyonel testler (FEV_1, FVC, DLCO), tedavi değişiklikleri, ekstrapulmoner organ tutulumları, radyolojik değişiklikler olarak belirlenmiştir.

Takipte radyolojik bulgularda artış, fonksiyonel bozulma (FVC'de ≥%10 veya DLCO'da ≥%15 düşüş, yeni gelişen başka bir nedenle açıklanamayan hipoksemi) ve tedavi başlanmayı/değiştirmeyi gerektirecek klinik durumlardan herhangi birinin olması progresyon olarak kabul edilmiştir.

Hastaların son takiplerindeki klinik durumları tedaviyle remisyon, spontan remisyon, stabil hastalık, progresyon, kronik olgu ve nüks olarak tanımlanmıştır. Spontan ve tedavi ile remisyon, regresyon, stabil hastalık, tedavi gerektirmeyen,

semptom veya organ fonksiyon bozukluğu yapmayan nüksler iyi prognoz grubunda; progresyon, tedavisi kesilemeyen kronik olgu, tedavi gerektiren nüksler kötü prognoz grubunda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, olgularımızı pulmoner hipertansiyon olasılığı açısından, 2015 ERS ve ESC pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi rehberindeki EKO kriterlerine göre sınıflandırdık. Olgularımızı aspergilloma açısından radyolojik tanı kriterlerini esas alarak değerlendirdik.

3.2.İstatistiksel Yöntem

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edilirkennominal ve ordinal değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student’s t testi ile değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler ile ordinal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Mann Whitney U testi ile incelendi.

Nominal değişkenler aksi belirtilmedikçe Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼’ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu nominal veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanıldı.

İyi prognoz grubu ile kötü prognoz grubunu ve spontan remisyona giren olgularla diğer nihai sonuçların gözlendiği olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etkenler çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizleriyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon

modellerine dahil edildiler. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Progresyon gelişen olgular içerisinde başlangıca göre progresyon zamanı evre, laboratuar ve SFT ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin gözlenip gözlenmediği Bağımlı t-testi ya da Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Tutulumların görülme sıklığı yönünden bazal ile progresyon zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı ise McNemar testiyle değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Araştırma kapsamında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2012 - Aralık 2017 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı ile başvuran 394 hasta arasından takip süresi en az 3 yıl olan ve düzenli, güvenilir verilerine ulaşılabilen 188 hastanın dosyaları tarandı.

Hastaların tanı yaşı, laboratuvar ve SFT değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Medyan tanı yaşı 44.0 (20.0-67.0) olup kadınlara göre erkeklerin daha erken yaşlarda tanı aldığı görüldü (46'ya karşılık 35) (P<0.001).

Tablo 4.1. Hastaların tanı yaşı, başlangıç laboratuvar ve SFT değerleri

	n	Tanımlayıcı istatistikler
Tanı yaşı (Yıl) *	188	44,0 (20,0-67,0)
Kadın	150	46 (20-67)
Erkek	38	35 (22-61)
Lökosit *	188	6,7 (3,0-22,0)
Lenfosit *	188	1,4 (0,2-11,0)
sACE *	188	61,5 (2,0-868,0)
Kalsiyum *	188	9,5 (6,8-15,2)
D vitamini *	150	15,0 (3,0-58,0)
24 saatlik idrar kalsiyumu *	188	184,5 (6,0-1548,0)
BNP *	20	198,5 (32,0-5700,0)
CRP *	188	4,4 (0,1-77,0)
ESR *	188	17,0 (1,0-70,0)
FEV_1,% beklenen *	188	87,0 (70,0-122,0)
FVC,% beklenen **	188	95,3±18,94
FEV_1/FVC,% beklenen *	188	78,0 (38,0-113,0)
DLCO,% beklenen *	188	80,0 (20,0-129,0)

*Veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, **Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi.

Hastaların %79.8'i (n=150) kadın, %20.2'si (n=38) erkekti. %64.4'ünün (n=121) hiç sigara içmediği görüldü. Sigara içme öyküsüne cinsiyetlere göre baktığımızda hiç sigara içmeyenler kadınların %72'sini (n=108) oluştururken bu oran erkeklerde %34.2 (n=13) bulundu. Kadınlara göre erkeklerde sigara içme oranı daha fazla görüldü (p<0,001). Sigara öyküsü ile ilk başvurudaki radyolojik evre arasında anlamlı ilişki kurulamadı (P=0.701). Başvuru anında hastaların %28.2'si evre I, %54.8'i evre II, %1.6'sı evre III ve %15.4'ü evre IV ile uyumluydu. Hastaların

%50'sinde pulmoner tutuluma eşlik eden en az bir ekstrapumoner tutulum olup bunların %25'i cilt tutulumu, %12.2'si periferik LAP, %10.1'i eklem tutulumu, %6.9'u göz tutulumu şeklinde tespit edildi. Kardiyak tutulum %1.1, nörolojik tutulum %3.2 saptandı. Hastaların %20.7'si başlangıçta asemptomatikti. Hastaların %10.6'sında (n=20) PH geliştiği görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	Hasta sayısı (n=188)	**Yüzde (%100)**
Cinsiyet		
Kadın	150	79,8
Erkek	38	20,2
Sigara öyküsü		
Hiç kullanmamış	121	64,4
Bırakmış	28	14,9
Aktif sigara içen	39	20,7
Evre		
I	53	28,2
II	103	54,8
III	3	1,6
IV	29	15,4
Ekstrapulmoner Tutulum		
Yok	94	50
EN	14	7,4
Lupus Pernio	8	4,3
Diğer Cilt Tutulumları	25	13,3
Periferik LAP	23	12,2
Eklem	19	10,1
Göz	13	6,9
Karaciğer	10	5,3
Kalp	2	1,1
Nörolojik	6	3,2
Diğer	22	11,7
Semptom		
Asemptomatik	39	20,7
Pulmoner semptom	100	53,2
Ekstrapulmoner semptom	49	26,1
PH	20	10,6
Önceden tedavi alan	76	40,4

İlk başvurudaki radyolojik evreler ile spirometri değerleri karşılaştırıldığında FEV_1, FVC ve DLCO'da evre I ile II arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak evre

I ve II olarak başvuran hastaların evre III-IV olanlara göre FEV_1, FVC ve DLCO düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek görülmüştür (P<0.01) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların başlangıç radyolojik evrelerine göre fonksiyonel değerleri

	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3-4**	**p-değeri**
FEV_1,% beklenen	92 (63 - 121)[b]	90 (7 - 122)[a]	62,5 (29 - 120)[a,b]	**<0,001**†
FVC,% beklenen	101,3±15,0[b]	98,7±15,8[a]	74,1±20,0[a,b]	**<0,001**$
FEV_1/FVC, % beklenen	78,0 (62,0 - 95,0)	79,0 (52,0 - 106,0)	76,0 (38,0 - 113,0)	0,189†
DLCO,% beklenen	86 (30 - 129)[b]	82 (46 - 116)[a]	52 (20 - 90)[a,b]	**<0,001**†

† Kruskal testi, veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, $ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), tanımlayıcı istatistikler; ortalama±standart sapma olarak gösterildi, a: Evre 2 ile Evre 3-4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Evre 1 ile Evre 3-4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Nihai sonuç açısından bakıldığında hastaların %20.2'si spontan, %9'u tedavi ile remisyona girdi; %11,2'sinde regresyon, %17'sinde stabil seyir izlendi. %4.3'ünde tekrar tedavi başlamayı gerektiren nüks gelişti, %20.2'sinde progresyon izlendi. Hastaların %36.7'sinde takipleri sırasında herhangi bir vizitte progresyon izlendi. Bu progresyonların %31.9'u sadece radyolojik progresyon, %23.2'sinde sadece tedavi başlamayı/değiştirmeyi gerektiren klinik durum, %7.2'sinde sadece fonksiyonel bozulma izlendi. Hastaların %29'unda radyolojik progresyonla tedavi başlamayı/değiştirmeyi gerektiren klinik tablo beraber görülürken, %1.4'ünde radyolojik, fonksiyonel ve tedavi başlamayı/değiştirmeyi gerektiren klinik tablo beraber görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların takip sonuçları

	n=188
Takip süresi (yıl) *	5 (3-8)
Nihai sonuç **	
Spontan remisyon	38 (%20,2)
Tedavi ile remisyon	17 (%9,0)
Progresyon	38 (%20,2)
Tedavi kesilemeyen kronik olgu	33 (%17,6)
Stabil	32 (%17,0)
Regresyon	21 (%11,2)
Tekrar tedavi gerektiren nüks	8 (%4,3)
İyi giden nüks	1 (%0,5)
Progresyon **	
Yok	119 (%63,3)
Var	69 (%36,7)
Progresyon türü **	
Radyolojik	22 (%31,9)
Radyolojik + tedavi gerektiren diğer durumlar	20 (%29,0)
Tedavi gerektiren diğer durumlar	16 (%23,2)
Fonksiyonel	5 (%7,2)
Radyolojik + fonksiyonel	5 (%7,2)
Hepsi	1 (%1,4)

* Veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, ** Tanımlayıcı istatistikler n (%) şeklinde gösterildi.

Spontan ve tedavi ile remisyon, stabil olgu, regresyon ve tedavi gerektirmeyen, semptom veya organ fonksiyon bozukluğu yapmayan (iyi giden) nüksler iyi prognoz; progresyon, tedavisi kesilemeyen kronik olgu ve tekrar tedavi gerektiren nüksler kötü prognoz olarak değerlendirildi. Hastaların %58'i iyi prognozlu grupta, %42'si kötü prognozlu grupta izlendi. İyi ve kötü prognoz grupları arasında tanı yaşı, lökosit, lenfosit, sACE, kalsiyum, D vitamini, 24 saatlik idrar kalsiyum, CRP, ESR ve FEV_1/FVC yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kötü prognoz grubunda FEV_1, FVC ve DLCO istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İyi ve kötü prognoz gruplarına göre hastaların tanı yaşı, başlangıç laboratuvar ve SFT değerleri

	İyi prognoz (n=109)	Kötü prognoz (n=79)	p-değeri
Tanı yaşı (yıl)	45,0 (20,0-67,0)	42,0 (22,0-67,0)	0,359†
Lökosit	6,6 (3,1-14,0)	6,9 (3,0-22,0)	0,247†
Lenfosit	1,4 (0,6-3,8)	1,3 (0,2-11,0)	0,060†
sACE	57,0 (2,0-868,0)	64,0 (2,0-407,0)	0,499†
Kalsiyum	9,5 (8,7-13,0)	9,5 (6,8-15,2)	0,937†
D vitamini *	16,0 (5,5-51,0)	14,0 (3,0-58,0)	0,356†
24 saat idrar kalsiyumu	176,0 (6,0-1052,0)	208,0 (36,0-1548,0)	0,062†
BNP **	-	198,5 (32,0-5700,0)	-
CRP	4,0 (0,1-77,0)	5,3 (0,2-22,0)	0,128†
ESR	16,0(2,0-59,0)	18,0 (1,0-70,0)	0,667†
FEV_1,% beklenen	92,0 (47,0-121,0)	78,0 (7,0-122,0)	**<0,001**†
FVC,% beklenen	101,0±15,9	87,3±20,0	**<0,001**‡
FEV_1/FVC,% beklenen	78,0 (50,0-95,0)	78,0 (38,0-113,0)	0,326†
DLCO,% beklenen	86,0 (50,0-129,0)	67,0 (20,0-99,0)	**<0,001**†

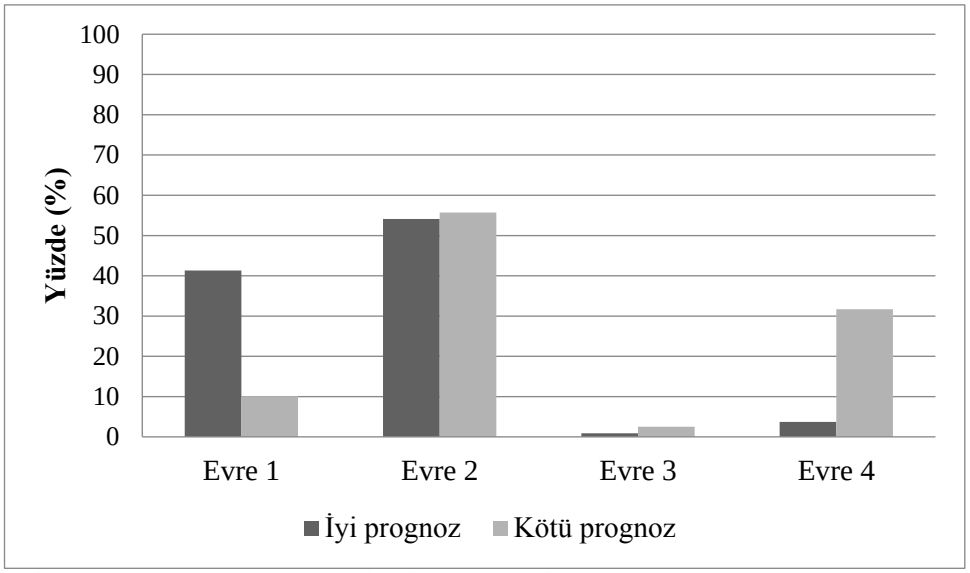
† Mann Whitney U testi, veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, ‡ Student's t testi, tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi, *İyi prognoz grubunda 79, kötü prognoz grubunda 71 olgunun verileri değerlendirilmiştir, **Kötü prognoz grubundaki 20 olgunun verileri üzerinden hesaplandı.

İyi ve kötü prognoz grupları arasında cinsiyet, sigara öyküsü ve ekstrapulmoner tutulumlarının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Gruplar arasında ilk başvurudaki radyolojik evre dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup kötü prognoz grubunda Evre I'lerin oranı daha düşük, Evre IV'lerin oranı ise daha yüksek bulundu (p<0,001) (Şekil 4.1). Gruplar arasında semptom dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup kötü prognoz grubunda asemptomatiklerin oranı daha düşük, pulmoner semptom gözlenenlerin oranı ise daha yüksek bulundu (p<0,001). Ekstrapulmoner semptomlar kötü prognoz grubunda daha nadir gözlense de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Kötü prognoz grubunda PH görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p<0,001). Kötü prognoz grubunda önceden tedavi almış olanların oranı da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İyi ve kötü prognoz gruplarına göre hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	İyi prognoz (n=109)	Kötü prognoz (n=79)	p-değeri
Cinsiyet			>0,999†
Kadın	87 (%79,8)	63 (%79,7)	
Erkek	22 (%20,2)	16 (%20,3)	
Sigara öyküsü			0,965‡
Hiç kullanmamış	71 (%65,1)	50 (%63,3)	
Bırakmış	16 (%14,7)	12 (%15,2)	
Aktif sigara içen	22 (%20,2)	17 (%21,5)	
Evre			**<0,001¶**
I	45 (%41,3)	8 (%10,1)	
II	59 (%54,1)	44 (%55,7)	
III	1 (%0,9)	2 (%2,5)	
IV	4 (%3,7)	25 (%31,6)	
TDT *			0.068†
0	40 (%61,5)	30 (%81,1)	
>0	25 (%38,5)	7 (%18.9)	
Ekstrapulmoner Tutulum			
Yok	56(%51,4)	38(%48,1)	0,7658‡
EN	9 (%8,3)	5 (%6,3)	0,829†
Lupus Pernio	4 (%3,7)	4 (%5,1)	0,722¥
Diğer Cilt Tutulumları	16 (%14,7)	9 (%11,4)	0,662†
Periferik LAP	14 (%12,8)	9 (%11,4)	0,941†
Eklem	15 (%13,8)	4 (%5,1)	0,088†
Göz	6 (%5,5)	7 (%8,9)	0,546†
Karaciğer	4 (%3,7)	6 (%7,6)	0,326¥
Kalp	0 (%0,0)	2 (%2,5)	0,175¥
Nörolojik	1 (%0,9)	5 (%6,3)	0,084¥
Diğer	11 (%10,1)	11 (%13,9)	0,564†
Semptom			**<0,001‡**
Asemptomatik	35 (%32,1)	4 (%5,1)	
Pulmoner semptom	42 (%38,5)	58 (%73,4)	
Ekstrapulmoner semptom	32 (%29,4)	17 (%21,5)	
PH	0 (%0,0)	20 (%25,3)	**<0,001†**
Önceden tedavi alan	29 (%26,6)	47 (%59,5)	**<0,001‡**

Veriler; olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi, † Süreklilik düzeltmeli Ki-kare testi, ‡ Pearson'un Ki-kare testi, ¶ Mann Whitney U testi, ¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. * İyi prognoz grubunda 65, kötü prognoz grubunda 37 olgunun verileri değerlendirilmiştir



Şekil 4.1. Evrelere göre prognoz oranı

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda p<0,10 olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiler. Geriye dönük adımsal elemeli metot sonucunda iyi ve kötü prognoz gruplarını ayırt etmede en belirleyici olan faktörlerin sırasıyla; ilk başvurudaki DLCO, radyolojik evre ve önceden tedavi alma öyküsü olduğu gözlendi. Diğer faktörlerden bağımsız olarak DLCO düzeyindeki artış ile kötü prognoz gelişimi arasında ters yönlü birliktelik mevcuttu (Odds oranı=0,944; %95 Güven Aralığı:0,929-0,969 ve p<0,001). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında radyolojik evrede her bir artış kötü prognoz gelişme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 2,053 kat (%95 Güven Aralığı: 1,224-3,445) artırmakta idi (p=0,006). Diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda daha önce tedavi almamış olanlara göre daha önce tedavi almış olanlarda kötü prognoz ortaya çıkma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak 2,293 kat (%95 Güven Aralığı: 1,102-4,771) artmaktaydı (p=0,026) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İyi ve kötü prognoz gruplarını ayırt etmede en belirleyici faktörler

	Odds oranı	**%95 Güven Aralığı**	**Wald**	**p-değeri**
DLCO, % beklenen	0,944	0,929-0,969	19,055	**<0,001**
Radyolojik Evre	2,053	1,224-3,445	7,424	**0,006**
Önceden tedavi almak	2,293	1,102-4,771	4,932	**0,026**

Çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi

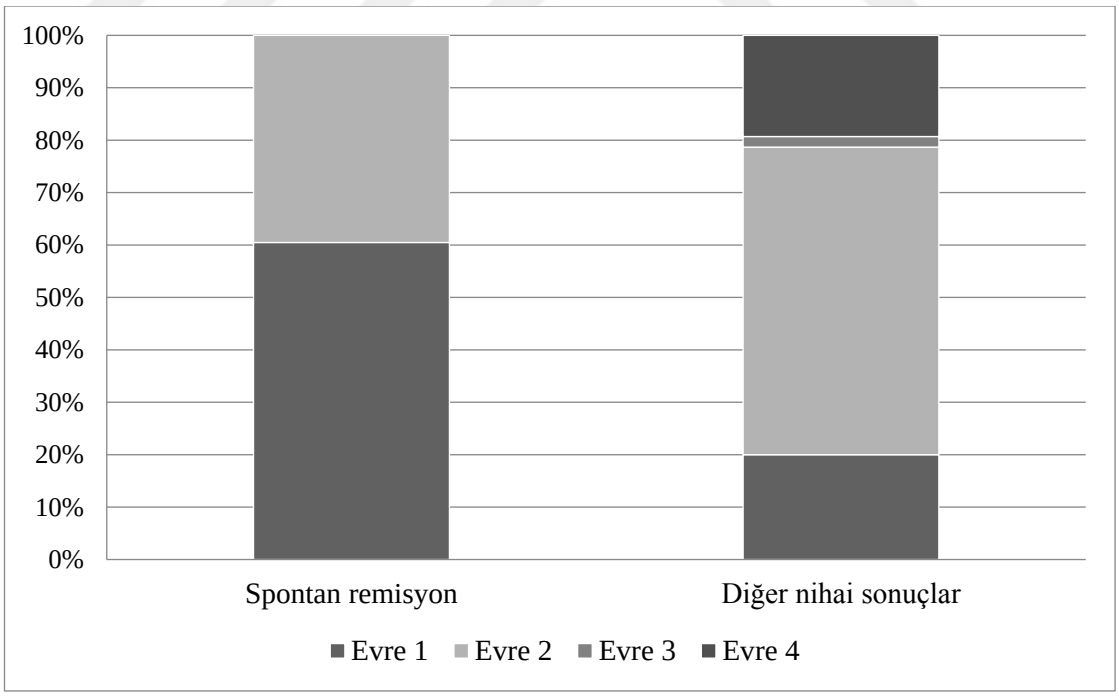
188 hastanın 38'inde (%20.2) takibinde spontan remisyon izlenmiştir. Spontan remisyon grubu ile diğer sonuç grupları arasında; tanı yaşı, lökosit, lenfosit, kalsiyum, D vitamini, CRP ve ESR yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Spontan remisyon grubuna göre diğer sonuç gruplarının başlangıç sACE ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,021 ve p=0,020). Ayrıca, spontan remisyon grubuna göre diğer sonuç gruplarının başlangıç SFT değerleri de istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi (p<0,05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Spontan remisyon grubunun diğer sonuç gruplarına göre tanı yaşı, başlangıç laboratuvar ve SFT değerleri

	Spontan remisyon (n=38)	**Diğer nihai sonuçlar (n=150)**	**p-değeri**
Tanı yaşı (yıl)	46,0 (20,0-64,0)	44,0 (20,0-67,0)	0,433†
Lökosit	6,2 (3,2-10,7)	6,8 (3,0-22,0)	0,434†
Lenfosit	1,4 (0,8-3,2)	1,3 (0,2-11,0)	0,159†
sACE	43,0 (2,0-117,0)	64,5 (2,0-868,0)	**0,021**†
Kalsiyum	9,5 (8,7-13,0)	9,5 (6,8-15,2)	0,582†
D vitamini *	18,5 (5,5-43,0)	15,0 (3,0-58,0)	0,078†
24 saat idrar kalsiyumu	114,5 (28,0-815,0)	198,0 (6,0-1548,0)	**0,020**†
BNP **	-	198,5 (32,0-5700,0)	-
CRP	4,1 (0,1-77,0)	4,7 (0,2-56,0)	0,301†
ESR	16,0 (2,0-57,0)	17,0 (1,0-70,0)	0,563†
FEV_1,% beklenen	97,5 (75,0-121,0)	85,0 (7,0-122,0)	**<0,001**†
FVC,% beklenen	103,6±14,8	93,2±19,3	**0,002**‡
FEV_1/FVC, % beklenen	80,5 (62,0-95,0)	78,0 (38,0-113,0)	**0,014**†
DLCO,% beklenen	88,0 (58,0-129,0)	76,0 (20,0-116,0)	**<0,001**†

† Mann Whitney U testi, veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, ‡ Student's t testi, tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi, *Spontan remisyon grubunda 20, diğer nihai sonuçlar grubunda 130 olgunun verileri değerlendirilmiştir, ** Diğer nihai sonuçlar grubundaki 20 olgunun verileri üzerinden hesaplandı.

Spontan remisyon grubu ile diğer sonuç grupları arasında cinsiyet, sigara öyküsü, TDT ve ekstrapulmoner tutulumların dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). İlk başvurudaki radyolojik evre istatistiksel olarak anlamlı olup spontan remisyon grubunda diğer gruba göre daha düşük görüldü (p<0,001) (Şekil 4.2). Ekstrapulmoner tutulumlardan EN, spontan remisyon grubu ile diğer sonuç gruplarında benzer oranda görüldü. Spontan remisyon grununda lupus pernio görülmezken diğer sonuç gruplarında %5.3 saptandı (P=0,362). Gruplar arasında semptom dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup spontan remisyon grubunda diğer sonuç gruplarına göre asemptomtomatiklerin oranı daha fazla, pulmoner semptom gözlenenlerin oranı ise daha düşük izlendi (p<0,001). Ekstrapulmoner semptom diğer sonuç grubunda spontan remisyon grubuna göre daha yüksek oranda gözlense de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Spontan remisyon grubuna göre diğer sonuç grubunda PH görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p=0,015). Spontan remisyon grubuna göre diğer sonuç grubunda önceden tedavi almış olanların oranı da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001) (Tablo 4.9).



Şekil 4.2. Spontan remisyonda evrelerin dağılımı

Tablo 4.9. Spontan remisyon grubunun diğer sonuç gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	Spontan remisyon (n=38)	Diğer sonuçlar (n=150)	p-değeri
Cinsiyet			>0,999†
Kadın	30 (%78,9)	120 (%80,0)	
Erkek	8 (%21,1)	30 (%20,0)	
Sigara öyküsü			0,387‡
Hiç kullanmamış	27 (%71,1)	94 (%62,7)	
Bırakmış	3 (%7,9)	25 (%16,7)	
Aktif sigara içen	8 (%21,1)	31 (%20,7)	
Evre			**<0,001¶**
I	23 (%60,5)	30 (%20,0)	
II	15 (%39,5)	88 (%58,7)	
III	0 (%0,0)	3 (%2,0)	
IV	0 (%0,0)	29 (%19,3)	
TDT *			0,411†
0	15 (%60)	55 (%71,4)	
>0	10 (%40)	22 (%28,6)	
Ekstrapulmoner Tutulum			
Yok	24 (%63,2)	70 (%46,7)	0,102†
EN	3 (%7,9)	11 (%7,3)	>0,999¥
Lupus Pernio	0 (%0,0)	8 (%5,3)	0,362¥
Diğer Cilt Tutulumları	5 (%13,2)	20 (%13,3)	>0,999†
Periferik LAP	4 (%10,5)	19 (%12,7)	>0,999¥
Eklem	5 (%13,2)	14 (%9,3)	0,546¥
Göz	1 (%2,6)	12 (%8,0)	0,472¥
Karaciğer	1 (%2,6)	9 (%6,0)	0,690¥
Kalp	0 (%0,0)	2 (%1,3)	>0,999¥
Nörolojik	0 (%0,0)	6 (%4,0)	0,603¥
Diğer	1 (%2,6)	21 (%14,0)	0,052¥
Semptom			**<0,001‡**
Asemptomatik	22 (%57,8)	17 (%11,3)	
Pulmoner semptom	8 (%21,1)	92 (%61,3)	
Ekstrapulmoner semptom	8 (%21,1)	41 (%27,3)	
PH	0 (%0,0)	20 (%13,3)	**0,015¥**
Önceden tedavi alan	0 (%0,0)	76 (%50,7)	**<0,001†**

Veriler; olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi, † Süreklilik düzeltmeli Ki-kare testi, ‡ Pearson'un Ki-kare testi, ¶ Mann Whitney U testi, ¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi. *Spontan remisyon grubunda 25, diğer nihai sonuçlar grubunda 77 olgunun verileri değerlendirilmiştir

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda p<0,10 olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiler. Geriye dönük adımsal elemeli metot sonucunda spontan remisyon grubunu diğer sonuç gruplarından ayırt etmede en belirleyici olan faktörlerin sırasıyla; semptom durumu, ilk başvurudaki radyolojik evre, FEV_1/FVC ve DLCO olduğu gözlendi. Diğer faktörlerden bağımsız olarak spontan remisyon **gözlenmeme** ihtimali asemptomatik olgulara göre pulmoner semptomları olan olgularda 8,726 kat (%95 Güven Aralığı: 2,018-37,731) (p=0,004), ekstrapulmoner semptom gözlenen olgularda 27,308 kat (%95 Güven Aralığı: 3,633-205,290) artmakta idi (p<0,001). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında radyolojik evrede her bir artış spontan remisyonun **görülmeme** ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 9,383kat (%95 Güven Aralığı: 2,389-36,855) artırmakta idi (p<0,001). Diğer faktörlerden bağımsız olarak FEV_1/FVC oranındaki artış ile diğer nihai sonuçların gerçekleşme durumu arasında ters yönlü birliktelik mevcuttu [Odds oranı=0,855; %95 Güven Aralığı: 0,757-0,966ve p=0,012]. Diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda DLCO düzeyindeki artışla da diğer nihai sonuçların gerçekleşme durumu arasında ters yönlü birliktelik mevcuttu [Odds oranı=0,943; %95 Güven Aralığı: 0,893-0,996ve p=0,036] (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Spontan remisyon gelişimini ayırt etmede en belirleyici faktörler

	Odds oranı	**%95 Güven Aralığı**	**Wald**	**p-değeri**
Pulmoner semptom	8,726	2,018-37,731	8,410	**0,004**
Ekstrapulmoner semptom	27,308	3,633-205,290	10,325	**<0,001**
Radyolojik Evre	9,383	2,389-36,855	10,287	**<0,001**
FEV_1/FVC,% beklenen	0,855	0,757-0,966	6,384	**0,012**
DLCO,% beklenen	0,943	0,893-0,996	4,392	**0,036**

Çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi

PH gelişen 20 hastanın (%10.6) tanı yaşı, laboratuvar ve SFT değerleri Tablo 4.11'de verilmiştir. Medyan tanı yaşı çalışmamıza katılan toplam hastalarınki ile benzer olup 43 (25-65) görüldü. PH gelişen grupta FEV_1, FVC ve DLCO değerleri çalışma ortalamalarına göre daha düşük görüldü.

Tablo 4.11. PH gelişen hastaların tanı yaşı, başlangıç laboratuvar ve SFT değerleri

	n	Tanımlayıcı istatistikler
Tanı yaşı *	20	43,0 (25,0-65,0)
Lökosit *	20	7,2 (3,0-20,0)
Lenfosit *	20	1,2 (0,2-11,0)
sACE *	20	61,0 (2,0-407,0)
Kalsiyum *	20	9,5 (8,7-11,0)
D vitamini *	20	9,0 (3,0-50,0)
24 saatlik idrar kalsiyumu *	20	140,5 (47,0-546,0)
BNP *	20	198,5 (32,0-5700,0)
CRP *	20	8,0 (1,0-22,0)
ESR *	20	21,0 (1,0-50,0)
FEV_1,% beklenen *	20	68,5 (29,0-93,0)
FVC,% beklenen **	20	73,6±19,40
FEV_1/FVC,% beklenen *	20	76,0 (38,0-113,0)
DLCO,% beklenen *	20	52,0 (21,0-91,0)

*Veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, **Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi.

Kadınların %11.4'ünde (n=17) ve erkeklerin %7.9'unda (n=3) PH geliştiği; PH gelişen hastaların %70'inin hiç sigara içmediği görüldü. Cinsiyet dağılımı ve sigara öyküsü çalışma geneline benzer izlendi. Başvuru anında radyolojik olarak hastaların %5'i evre I, %35'i evre II, %5'i evre III ve %55'i evre IV ile uyumluydu. Evre III ve IV hasta oranı çalışma genelinden yüksek, evre I'ler ise düşük bulundu. Hastaların %90'ında pulmoner semptomlar vardı ve asemptomatik hasta yoktu. Önceden tedavi alma oranı daha fazla olarak bulundu(%40.4'e karşılık %70) (Tablo 4.12).

Hastaların %36.7'sinde takipleri sırasında herhangi bir vizitte progresyon izlendi. Progresyon gözlenen izlemde başlangıça göre sACE ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak artarken (p=0,029 ve p=0,006), SFT ölçümlerinde istatistiksel anlamlı olarak azalma geliştiği izlendi (p<0,001). Başlangıç ile progresyon zamanı arasında ESR açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,325) (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. PH gelişen hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	Hasta sayısı (n=20)	Yüzde (%100)
Cinsiyet		
Kadın	17	85
Erkek	3	15
Sigara öyküsü		
Hiç kullanmamış	14	70
Bırakmış	4	20
Aktif sigara içen	2	10
Evre		
I	1	5
II	7	35
III	1	5
IV	11	55
Ekstrapulmoner tutulum		
Yok	9	45
EN	-	-
Lupus Pernio	-	-
Diğer Cilt Tutulumları	3	15
Periferik LAP	2	10
Eklem	-	-
Göz	2	10
Karaciğer	1	5
Kalp	1	5
Nörolojik	-	-
Diğer	3	15
Semptom		
Semptomsuz	-	-
Pulmoner semptom	18	90
Ekstrapulmoner semptom	2	10
Önceden tedavi alan	14	70

Tablo 4.13. Progresyon gelişen hastaların laboratuvar ve SFT değişiklikleri

	Başlangıç	Progresyon	p-değeri	Değişim
sACE	65,0 (2,0-407,0)	75,0 (4,0-269,0)	**0,029**†	13,0 (-374,0 – 230)
CRP	5,0 (0,2-22,0)	7,0 (1,0-49,0)	**0,006**†	1,0 (-9,0 – 45,7)
ESR	20,0 (1,0-70,0)	15,0 (1,0-65,0)	0,325†	0,0 (-45,0 – 42,0)
FEV_1,% beklenen	80,0 (7,0-122,0)	77,0 (31,0-132,0)	**<0,001**†	-3,0 (-19,0 – 69,0)
FVC,% beklenen	88,5±20,3	84,9±19,9	**<0,001**‡	-3,6±7,3
FEV_1/FVC,% beklenen	78,0 (38,0-113,0)	76,0 (37,0-100,0)	**<0,001**†	-1,0 (-24,0 – 10,0)
DLCO,% beklenen	70,0 (21,0-105,0)	65,0 (19,0-97,0)	**<0,001**†	-5,0 (-27,0 – 12,0)

† Wilcoxon İşaret testi, veriler; medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edildi, ‡ Bağımlı t-testi, tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi.

Başlangıç ile progresyon zamanı arasında cilt, göz, kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgu sayısında artış izlense de istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim görülmedi (p>0,05). Tanı anında saptanan organ tutulumlarındaki ilerlemenin progresyon gelişmesi için yeni ekstrapulmoner tutulum eklenmesinden daha sık olduğu düşünüldü (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Progresyon gelişen hastaların ekstrapulmoner tutulumlarındaki değişiklikler

	Başlangıç	Progresyon	p-değeri †
EN	4 (%5,8)	3 (%4,3)	>0,999
Lupus Pernio	4 (%5,8)	4 (%5,8)	>0,999
Diğer Cilt Tutulumları	8 (%11,6)	12 (%17,4)	0,344
Periferik LAP	7 (%10,1)	7 (%10,1)	>0,999
Eklem	5 (%7,2)	5 (%7,2)	>0,999
Göz	4 (%5,8)	5 (%7,2)	>0,999
Karaciğer	2 (%2,9)	4 (%5,8)	0,500
Kalp	1 (%1,4)	2 (%2,9)	>0,999
Nörolojik	2 (%2,9)	4 (%5,8)	0,500
Diğer	14 (%20,3)	18 (%26,1)	0,289

Veriler; olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi, † McNemar testi.

Çalışmamızda 1'i erkek 3'ü kadın 4 hastada aspergilloma saptandı. Bu olguların ortalama tanı yaşı 38.5 görüldü. 1'i dışında diğer 3 hasta hiç sigara içmemişti ve olguların hepsi radyolojik olarak evre IV ile uyumluydu. Bir aspergilloma olgumuz takipleri sırasında exitus oldu. Ölüm nedeni aspergilloma komplikasyonu olmayıp solunum yetmezliği olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda mortalite oranı %4.25 (7 olgu) olup bunların 6'sı kadın 1'i erkekti. Ölümlerin 6'sı solunum yetmezliği nedenli iken, 1'i sarkoidoz dışı nedenle gerçekleşmişti. Mortalite izlenen hastaların ortalama tanı yaşı 50.7 bulundu. Başvuru anında olguların 5'i radyolojik olarak evre IV'e uyumlu iken diğer iki hasta evre I ve II'de tanı almıştı. Sadece erkek hastada ekstrapulmoner organ (göz) tutulumu eşlik ediyordu ve olguların hepsinde PH mevcuttu. Yine erkek olguda aspergilloma saptandı.

5-TARTIŞMA

Sarkoidoz, non-kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karekterize, etiyolojisi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır (11). Klinik tablo ve seyir hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Asemptomatik birçok hastada kısmen benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Majör organ tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi gerektiren kronik tablo izlenebilir. Prognozu tahmin edebilecek etkenler hakkında yapılan çalışmalar vardır ancak pulmoner sarkoidoz için güvenilir bir prognostik algoritma geliştirilememiştir (8).

Yaş, pulmoner fibrozis ve PH kronik pulmoner sarkoidozda kötü prognozun ana belirleyicileridir (9, 79). Bununla birlikte, fibrozis veya PH gelişmeden önce, kötü prognoz riski taşıyan bu hastaların tanımlanmasında yetersizlikler vardır (15, 80). Kötü prognozla ilişkili diğer klinik özellikler arasında ≥3 organ tutulumu olması, lupus pernio, kronik üveit, tanı yaşının >40 olması, semptomatik sürenin >6 ay olması, kronik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, siyahi ırk, nazal mukozal tutulum, kistik kemik lezyonları, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulum sayılabilir (1, 36, 59-61, 66).

Sarkoidoz daha çok 25-60 yaş arasında görülür. 15 yaş altı ve 70 yaş üstünde daha az izlenmektedir. Her iki cinsiyette de 30 yaş civarında daha sık görülür; kadınlarda 50 yaş üzerinde sık görüldüğü bir dönem daha vardır (5). 2006 ve 2014'te ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada hastaların ortalama tanı yaşları sırasıyla 40.3 ve 44±12 bulunmuş olup kadın ve erkeklerin tanı yaşları birbirine benzer izlenmiş (82, 83). Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2009'da yayınladığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 44±13 (17-90) olup erkek hastaların yaş ortalaması (38±12), kadın hastaların yaş ortalamasından (48±13) düşük bulunmuş ($p<0.001$) (4). Bizim çalışmamızda da medyan tanı yaşı 44.0 (20.0-67.0) olup kadınlara göre erkeklerin daha genç yaşlarda tanı aldığı (46'ya karşı 35) görüldü ($P<0.001$).

Kadın cinsiyette daha çok izlenen sarkoidozun kadın/erkek oranı ABD'de 1.5:1 civarında iken (5); İsviçre'deki büyük bir epidemiyolojik çalışmada cinsiyet farkı bulunamamış (20), İsveç'teki bir çalışmada ise erkeklerde kadınlardan daha fazla saptanmış (21). Ülkemizde 2014'te 100 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların

%74'ü kadın, %26'sı erkek ve kadın/erkek oranı 2.8 saptanmış (83). Yine ülkemizde 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 293 hastasının %67'sinin kadın ve kadın/erkek oranının 2.08 olduğu görülmüş (84). Bizim çalışmamızda ise %79.8 ile kadınlar daha fazla olup kadın/erkek oranı 3.94 bulundu.

ACCESS çalışmasında sarkoidoz insidansının hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde %35 oranında azaldığı gösterilmiş (28). Ülkemizde 2009 ve 2014'te yapılan iki ayrı çalışmada sarkoidoz hastalarının sırasıyla %73.4 ve %70'inin hiç sigara içmediği saptanmış. Erkeklerdeki sigara içme oranı kadınlara göre anlamlı yüksekmiş (4, 83). Bizim çalışmamızda hiç sigara içmeyen hastaların oranı %64.4 bulundu. Sigara içme öyküsüne cinsiyetlere göre baktığımızda kadınların %72'si (n=108) ve erkeklerin %34.2'si (n=13) hiç sigara içmemişti. Literatüre benzer olarak erkeklerdeki sigara içme oranı daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Aykan ve arkadaşlarının 2014'te 100 hasta ile yaptıkları çalışmada daha önce sigara içip bırakmış olanların veya aktif sigara içenlerin %76.7'si tanı sırasında radyolojik evre II ve III iken, sigara içmeyenlerin %55.7'si evre 0 ve I'e uyumlu görülmüş. Sigara kullanımı ile tanı sırasındaki radyolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ($p=0,006$) (83). Bizim çalışmamızda sigara öyküsü ile tanı aldığı andaki radyolojik evre arasında anlamlı ilişki kurulamadı ($P=0.701$).

Multisistemik bir hastalık olan sarkoidozda >%90 akciğer tutulumu, %50 ekstrapulmoner tutulum görülürken hastaların sadece %2'sinde izole ekstrapulmoner tutulum görülmektedir (1). En sık tutulan organlar akciğerler (>%90), cilt (%20-35), göz (%20-30), periferik lenf nodları (%15), kas iskelet sistemi (%5-15) iken kalp (%2-10) ve sinir sistemi (%3-10) de etkilenen diğer organlar arasındadır (6, 12-14). Bizim çalışmamızda pulmoner tutulumla takip edilen 188 hastalanın %50'sinde eşlik eden en az bir ekstrapumoner tutulum bulunup bunların %25'i cilt tutulumu, %12.2'si periferik LAP, %10.1'i eklem tutulumu, %6.9'u göz tutulumu şeklinde tespit edildi. Kardiyak tutulum %1.1, nörolojik tutulum %3.2 saptandı. Judson ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada 2 yıllık takipte 215 hastanın 50'sinde (%23) bir veya daha fazla yeni organ tutulumu eklendiği görülmüş (85). Çalışmamızda progresyon gelişen takipte başlangıç takibine göre cilt, göz, kardiyak ve nörolojik tutulumu olan olgu sayısında

artış izlense de bu istatistiksel anlamlı bulunmadı (p>0,05). Üç yıl ve daha üzeri takip süresince 4 yeni cilt tutulumu, 1 göz, 2 karaciğer, 1 kalp, 2 nörolojik tutulum gelişmişti. Tanı anında saptanan organ tutulumlarındaki ilerlemenin progresyon gelişmesi için yeni ekstrapulmoner tutulum eklenmesinden daha sık olduğu düşünüldü.

Sarkoidoz tanılı hastaların yaklaşık yarısında 2 yıl içinde, kalan birçok vakada ise 5 yıl içinde spontan remisyon bildirilmiştir. 5 yıldan sonra remisyon olasılığı daha düşüktür (43, 74). Çalışmamızda spontan ve tedavi ile remisyon, stabil olgu, regresyon ve tedavi gerektirmeyen, semptom veya organ fonksiyon bozukluğu yapmayan nüksleri iyi prognoz; progresyon, tedavisi kesilemeyen kronik olgu ve tekrar tedavi gerektiren nüksleri kötü prognoz olarak değerlendirdik. Nihai sonuç açısından bakıldığında hastaların %20.2'si spontan, %9'u tedavi ile remisyona girdi; %11,2'sinde regresyon, %17'sinde stabil seyir izlendi. %4.3'ünde tekrar tedavi başlamayı gerektiren nüks gelişti, %20.2'sinde progresyon izlendi. Hastaların %58'i iyi prognozlu grupta, %42'si kötü prognozlu grupta takip edildi. Bizim çalışmamızda spontan remisyon ve iyi prognoz oranının literatüre göre daha düşük olmasının nedeni belli bir zaman diliminde üç yıldan uzun takibi olan olguların taranması nedeniyle bu zaman dilimi öncesinde tanı alıp remisyona giren olguların çalışmaya katılmaması ancak kronik, nüks, progresif olguların çalışmada yer alması olabilir. Çalışma yöntemine bağlı bu muhtemel nedenin yanında kliniğimizin zor sarkoidoz vakaları için referans merkezi olmasının da bir etken olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca semptomları şiddetli olmayan ve tedavisiz izlenen hastaların takiplere daha az önem vermesi de buna neden olabilir.

Serum ACE düzeyinin sarkoidoz tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (tüberküloz, mantar enfeksiyonları, hipertiroidizm gibi durumlarda da yükselebilir), ancak hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Klinik olarak aktif hastalığı olan hastaların %40-90'ında aktive epiteloid hücre ve makrofajlardan salınan sACE yükselir. Yüksek sACE seviyeleri toplam vücut granülom yükünü yansıtır ve tutulan organ sayısı ile büyük ölçüde koreledir (36, 39, 48, 77). Bazı çalışmalarda aktif hastalığı olan ve progresif/kronik hastalığı olanlarda daha yüksek sACE düzeyleri bildirilmiştir, ancak benzer sayıda çalışmada ise negatif korelasyon izlenmiştir.

430 hastanın katıldığı bir çalışmada sACE düzeyi aktif hastalıkta inaktif hastalığa göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunurken (P<0.0001); akut-kronik tablo, pulmoner-ekstrapulmoner tutulum, radyolojik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (86). 2016'da yapılan bir çalışmada ise kronik hastalık ile sACE düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmuş (P=0,045) (87). 48 sarkoidoz hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da hasta grubunda ortalama sACE düzeyi yüksek iken (49.50±41.04'e karşılık 25.44±13.38) (P=0.006) aktif ve inaktif hastalık arasında fark izlenmemiş (88). Bizim çalışmamızda iyi ve kötü prognozlu hastaların sACE düzeyleri benzer iken (P=0.565) spontan remisyona giren hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük sACE düzeyi saptandı (P=0.021). Progresyon gözlenen takipte başlangıça göre sACE ve CRP düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü (p=0,029 ve p=0,006). Granülom yükünü yansıtan sACE'nin hastalık seyrini izlemede yararlı olabiliceği düşünüldü. 25-hidroksi vitamin D'nin eksikliği ile sarkoidozdaki kronik seyir arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (89, 90). Bizim çalışmamızda genel olarak vitamin D düzeyi düşük olmakla beraber hastalık seyri ile arasında ilişki görülmedi.

1950'de akciğer radyografisi özelliklerine göre bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (6, 42). Bu evreleme sisteminin bazı sınırlılıkları vardır. İlki gözlemciler arasında fikir ayrılıkları olabilmesidir. Bir diğeri ise bu evreleme sistemi ile belirlenen hastalık şiddetinin, örneğin eşlik eden şiddetli bir ekstrapulmoner tutulumla değişmesidir (48). Kısıtlılıklarına rağmen hala kullanılmaktadır ve prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (6, 42). Spontan remisyon evre I'de %55-90, evre II'de %40-70'te, evre III'te %10-30 görülür, evre IV geriye dönüşsüz fibrozisin izlendiği evredir (6, 36, 43).

Takipte nüks oranının %18 izlendiği bir çalışmada başvuru anında daha ileri evrelerdeki hastalarda, erken evredekilere göre nüks insidansı yüksek bulunmuş (p=0.04) (83). Diğer bir çalışmada ileri evrelerde mortalite oranı daha yüksek gösterilmiş (P=0.0043) (9). Uygun ve arkadaşlarının 166 hasta ile yaptıkları çalışmada ise rezolüsyon ile radyolojik evreleme arasında ilişki kurulamamış. Evre I'de %54,2, evre II'de %52, evre III'te % 55 rezolüsyon izlenmiş (82). Bizim çalışmamızda kötü prognozlu grupta başvuru sırasındaki evre I'lerin oranı daha düşük, evre IV'lerin oranı

ise daha yüksek bulundu (p<0,001). Radyolojik evrenin iyi-kötü prognozu ayırt etmede en etkili 2. belirleyici olduğu (DLCO'dan sonra) ve radyolojik evrede her bir artışın kötü prognoz gelişme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 2,053 kat (%95 Güven Aralığı: 1,224-3,445) artırdığı saptandı (p=0,006). Spontan remisyona giren hastaların başlangıçtaki radyolojik evrelerinin (%60.5 evre I, %39.5 evre II) diğer gruplara göre daha düşük olduğu görüldü (P<0.001). Radyolojik evrede her bir artışın spontan remisyonun **görülmeme** ihtimalini 9,383 kat (%95 Güven Aralığı: 2,389-36,855) artırdığı saptandı (p<0,001).

Sarkoidozda SFT normal veya DLCO'da azalma ile ilişkili restriktif solunum paternine uyumlu görülebilir. Endobronşiyal sarkoidoz hava akımında kısıtlamaya ve obstrüktif sounum paternine yol açabilir. Pulmoner parankim tutulumunun seyrini veya tedaviye yanıtı sadece SFT ile değerlendirmek doğru değildir (91).

Hastalık evresi ile fonksiyonel durumun karşılaştırıldığı bir çalışmada radyolojik evrenin ilerlemesi ile FEV_1, FVC ve DLCO'da görülen azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmış (p=0.007, 0.007 ve 0.01) (83). 42 sarkoidoz hastasının akciğer grafisi, YRBT ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirildiği bir başka çalışmada da radyolojik evre ve FEV_1, FVC arasında anlamlı korelasyon gösterilmiş (92). Bizim çalışmamızda ilk başvurudaki radyolojik evreler ile spirometri değerleri karşılaştırıldığında FEV_1, FVC ve DLCO'da evre I ile II arasında anlamlı fark bulunmadı. Evre II'de radyolojik parankim tutulumu olmasına karşın FEV_1, FVC, DLCO değerleri Evre I'den farksızdı. Ancak evre I ve II olarak başvuran hastaların evre III-IV olanlara göre FEV_1, FVC ve DLCO düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü (P<0.01).

ACCESS çalışmasındaki 215 sarkoidoz hastasından oluşan bir grubun iki yıllık klinik takiplerinde hastaların yaklaşık %80'inde FEV_1, FVC ve radyolojik evrede düzelme veya stabil seyir görülmüş. Radyolojik evre ve dispne düzeyindeki değişiklikler ile FVC arasındaki uyum daha az olduğu için, FVC'deki değişiklikler hastalığın seyrini belirlemek için yetersiz olarak değerlendirilmiş (85). 452 hastalık bir çalışmada ise herhangi bir spirometri değeri ile mortalite arasında ilişki gösterilememiş. FVC<%50 veya DLCO<%40 olanlar için sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamış (9). Bizim çalışmamızda prognozu iyi olan hastaların başlangıç

FEV_1, FVC ve DLCO düzeyleri kötü prognozlu hastalara göre yüksek saptandı (P<=.001). İyi-kötü prognozu ayırt etmede en etkili belirleyicinin DLCO olduğu görüldü (Odds oranı=0,944; %95 Güven Aralığı:0,929-0,969 ve p<0,001). Ayrıca, spontan remisyon grubuna göre diğer sonuç gruplarının başlangıç FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, DLCO değerleri daha düşük izlendi (p<0,05). FEV_1/FVC ve DLCO düzeyindeki artış ile spontan remisyon gerçekleşme durumu arasında doğrusal bir ilişki gözlendi (P=0.012 - P=0.036). Progresyon gelişen hastaların başlangıça göre FEV_1, FVC, FEV_1/FVC ve DLCO değerlerinde düşüş izlendi (p<0,001).

Sarkoidozda, hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik iken hastalığın multisistemik doğası nedeni ile farklı klinik semptomlar görülebilmektedir. En sık akciğerleri etkilemekle birlikte hastaların %30'unda başlangıç bulgusu olarak ekstrapulmoner tutulum izlenebilmektedir. Sık görülen solunum semptomları öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olup bunlara sıklıkla yorgunluk, halsizlik, ateş ve kilo kaybı eşlik etmektedir. İleri yaşlarda hastaların yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar gösterme olasılığı daha yüksektir. Hastalarda ayrıca yeni cilt lezyonları, kuru göz/ağız, parotis şişliği, çarpıntı, senkop, eklem ağrısı ve kas zayıflığı da sorgulanmalıdır (6, 13, 14). Sarkoidoz ile ilişkili semptomları olan sarkoidoz hastalarının, asemptomatik olup hastalığı tesadüfen saptanan hastalardan daha kötü bir prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (93).

İki yıllık bir takip çalışmasında dispne düzeyinde artış olan hastalarda yeni eklenen bir veya daha fazla organ tutulumu daha sık görülmüş (P=0.013) (85). 2019'da 660 sarkoidoz hastasının katıldığı bir kohortta tanı anında hastaların 475'i (%73) semptomatik, 175'i (%27) asemptomatikmiş. Semptomatik grupta radyolojik evre I hastalık daha az görülmüş (P=0.041). Semptomatik grupta herhangi bir sarkoidoz tedavisi gereksinimi (P<0.01) ve organ tutulumu (P<0.001) daha fazla bulunmuş. Son takip vizitinde cilt, göz ve nörolojik tutulum yüzdesinin başvuruda semptomatik olan grupta daha yüksek olduğu görülmüş (94). Bizim çalışmamızda kötü prognoz grubunda asemptomatiklerin oranı iyi prognoz grubuna göre daha düşük, pulmoner semptomla başvuranların oranı ise daha yüksek bulundu (p<0,001). Ekstrapulmoner semptomlar kötü prognoz grubunda daha nadir gözlense de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Kötü prognoz grubunda

şiddetlenmiş olan pulmoner semptomlar nedeniyle hastaların ekstrapulmoner semptomlarını tariflemeleri azalmış olabilir. Benzer şekilde spontan remisyon grubunda diğer nihai sonuç gruplarına göre asemptomatiklerin oranı daha yüksek, pulmoner semptom gözlenenlerin oranı ise daha düşük izlendi (p<0,001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde spontan remisyon **gözlenmeme** ihtimalinin asemptomatik olgulara göre pulmoner semptomları olan olgularda 8,726 kat (%95 Güven Aralığı: 2,018-37,731) (p=0,004), ekstrapulmoner semptom gözlenen olgularda 27,308 kat (%95 Güven Aralığı: 3,633-205,290) arttığı görüldü (p<0,001).

Sarkoidozda kortikosteroid tedavisi ile hastalığın seyri değişebilmektedir. Tedavi ile hastaların çoğu iyileşmekte ya da stabil seyretmektedir ancak tedavi kesildiğinde ya da doz azaltıldığında hastaların %14-74'ünde nüks görülmektedir (13). 215 hasta ile yürütülen iki yıllık klinik takip çalışmasında başlangıçta KS almayan 95 hastanın %79'unun takip süresince de tedavi ihtiyacı olmadığı görülmüş. Başlangıçta KS kullanan 110 hastanın ise %47'sinin tedavisinin kesilemediği görülmüş (85).

337 hastanın tarandığı bir çalışmada nüks oranı, tedavi ile remisyon grubunda %74, spontan remisyon grubunda %8 bulunmuş (P<0.01). Nükslerin yarısı steroid tedavisini kesildikten 2-6 ay sonra, %20'si steroid tedavisini kesildikten 12 ay sonra gelişmiş (95). 100 hastanın incelendiği bir çalışmada tanı sırasında tedavisiz takip edilen ve tedavi alan hastalarda nüks insidansı sırasıyla %8.1 ve %34.2 gözlenmiş (p<0.01) (83). 8207 sarkoidoz hastası ile yapılan bir çalışmada ise tanıda ve sonraki 3 ay içinde tedavi başlanan hastalarda mortalite tedavi almayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş (96). Bizim çalışmamızda iyi prognozlularda karşılaştırıldığında kötü prognozlu hastalarda (%26.6'ya karşılık %59.5) ve spontan remisyonla karşılaştırıldığında diğer nihai sonuç gruplarında (%0'a karşılık %50.7) önceden tedavi alma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (P<0.001). Öncesinde tedavi almamış olanlara göre tedavi almış olanlarda kötü prognoz ortaya çıkma ihtimalinin istatistiksel anlamlı olarak 2,293 kat (%95 Güven Aralığı: 1,102-4,771) artmış olduğu görüldü (p=0,026).

Evre IV fibrotik akciğer hastalığının sık görülen komplikasyonlarından biri PH'dur. Sınıflandırmada Grup V içinde yeralan sarkoidoz ilişkili PH, hastaların %5-15'inde bildirilmiştir (7, 53). Sarkoidozda, miyokardiyal tutulum, arteriyel ve venöz

granülomatöz tutulum, hipoksemik vazokonstrüksiyon, pulmoner vaskülopati, fibrozisin kapiller yatakta yolaçtığı hasar gibi çok sayıda mekanizma PH'a yol açabilir (54). PH sarkoidozda mortalite ve morbiditede artışla ilişkilidir (55).

313 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların 34'ünde (%10.8) PH saptanmış. Bu hastaların yaşı daha ileri ve akciğer fonksiyon bozukluğu daha fazla görülmüş (P=0.001). Sigara içme durumu, cinsiyet, sACE düzeyi açısından farklılık saptanmamış. PH sebebi olarak %17.6 pulmoner fibrozis, %35.0 kardiyak sarkoidoz, %14.7 pulmoner fibrozise eşlik eden kardiyak tutulum sorumlu tutulmuş (49). Bir başka çalışmada 212 hastanın 12'sinde (%5.7) PH görülmüş ve erkek cinsiyet, ileri radyolojik evre ve hipoksemi PH ile ilişkili bulunmuş (97). İki farklı çalışmada ise kadınlarda PH anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiş (98, 99).Ülkemizde 50 sarkoidoz hastası ile yapılan bir çalışmada ise PH prevalansı %10 bulunmuş. PH gelişen hastalarda FEV1, FVC daha düşük görülmüş (P=0.005 ve P=0.018). DLCO, PH grubunda daha düşük olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamış (P=0.23) (100). Bizim çalışmamızda PH gelişen 20 (%10.6) hastanın tanı yaşı, sigara içme durumu ve cinsiyet dağılımı çalışma geneline benzer izlendi. PH gelişen hastaların başlangıç radyolojik evrelerinde evre III ve IV hastaların daha fazla olduğu ve bütün hastaların pulmoner/ekstrapulmoner bir semptomla başvurduğu görüldü. PH gelişen grupta FEV_1, FVC ve DLCO değerleri çalışma ortalamalarına göre daha düşük görüldü. İyi prognozlularla karşılaştırıldığında kötü prognozlu hastalarda (%0.0'a karşılık %25.3) ve spontan remisyonla karşılaştırıldığında diğer sonuç gruplarında (%0'a karşılık %13.3) PH gelişme oranı yüksek bulundu (P<0.001 ve P=0.009).

Evre IV fibrotik akciğer hastalığının diğer bir komplikasyonu da aspergillomadır. Fungal kolonizasyon fibrotik akciğer hastalığı olan hastaların %11 kadarında görülebilen bir tablodur (50). Fibrozis ile ilişkili kistlerin aspergilloma riskini arttırdığı düşünülmektedir (51).

427 hastanın katıldığı bir çalışmada evre IV fibrotik ve kaviter sarkoidozu olan 10 hastada (%2.3) aspergilloma formunda kronik pulmoner aspergilloz saptanmış ve hastaların 7'si aktif olarak sigara içicisiymiş (51). Uzunhan ve ark. 25 yıllık bir kohortta 3137 sarkoidoz hastasının 80'inde (%2.6) kronik pulmoner aspergillozis tanımlamışlar ve bunların 65 tanesi (%2) ile çalışmayı tamamlamışlar. 27 tanesi

kaviter pulmoner aspergilloz (%49), 17 tanesi basit aspergilloma (%31), 8 tanesi fibrotik pulmoner aspergilloz (%15) ve biri de subakut invaziv aspergilloz tanısı almış. Kronik pulmoner aspergillozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında coğrafi köken, sigara içme alışkanlığı, geçmişte pnömotoraks öyküsü, diyabet veya sarkoidoz tedavisi açısından fark bulunmamış (101). Çalışmamızda 1'i erkek 3'ü kadın 4 hastada (%2.1) aspergilloma saptandı. Ortalama tanı yaşı 38.5 görüldü. 1'i dışında diğer 3 hasta hiç sigara içmemişti ve olguların hepsi radyolojik olarak evre IV ile uyumluydu. Bir aspergilloma olgumuz takipleri sırasında exitus oldu ancak ölüm nedeni aspergillomaya bağlı bir komplikasyon olmayıp solunum yetmezliği olarak belirlendi.

Sarkoidozla ilişkili mortalite hastaların %1-5'inde görülür ve en sık sebepler solunum yetmezliği, nörosarkoidoz veya kalp tutulumudur (36, 80). Farklı etnik gruplarda, farklı coğrafi bölgelerde, ileri evre hastalarla yapılan çalışmalarda bu oran daha yüksek olabilir. Radyolojik evre IV hastalarla yapılan iki çalışmada mortalite oranı daha yüksek (%11.3 ve %20) bulunmuş (8, 50). Kırkıl ve arkadaşlarının çalışmasında 452 hastanın 42'si (%9.3) ölmüş ve bunların 38'inin (%8.4) sebebi sarkoidozla ilişkili solunum yetmezliği olarak bildirilmiş. Kalan dört hastanın ölüm nedeni sarkoidoz dışı nedenler (iki malignite, iki koroner arter hastalığı) olarak belirtilmiş (9).

Ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada mortalite oranı %11.6 bulunmuş. Bunların yedisi (%44) ani kardiyak ölüm, dördü (%25) solunum yetmezliği ve beşi sarkoidoz dışı nedenlerle gerçekleşmiş. Kadınların sağkalım oranı erkeklere göre anlamlı olarak yüksekmiş. 40 yaş altı ve ekstrapulmoner tutulum olmayan hastalarda sağkalım oranları daha yüksekmiş, radyolojik evre ile sağkalım arasında ilişki kurulamamış (82). Bizim çalışmamızda mortalite oranı %4.25 (7 olgu) olup bunların 6'sı kadın 1'i erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 50.7 bulundu. Başvuru anında olguların 5'i radyolojik olarak evre IV'e uyumlu iken diğer iki hasta evre I ve II'de tanı aldı. Sadece erkek hastada ekstrapulmoner organ tutulumu (göz) izlenmişti ve olguların hepsinde PH eşlik ediyordu. Erkek olguda aspergilloma saptandı. Ölümlerin 6'sı solunum yetmezliği nedenli iken, 1'i sarkoidoz dışı nedenle gerçekleşti.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan ilki retrospektif bir çalışma olmasıdır ve buyüzden 206 hasta veri eksikliği nedeniyle çalışmaya

alınamamıştır. Diğer bir kısıtlılık belli bir zaman diliminde üç yıldan uzun takibi olan olguların taranması nedeniyle bu zaman dilimi öncesinde tanı alıp remisyona giren olguların çalışmaya katılmaması ancak öncesinde tanı alıp kronik, nüks, progresyon ile giden olguların çalışmada yer almasıdır. Bu nedenle çalışmamızda kötü prognozlu hastaların sayısı daha fazla olabilir. Ayrıca semptomları şiddetli olmayan, tedavisiz izlenen, düşük radyolojik evrelerdeki hastaların takiplere daha az önem vermesi ve kliniğimizin zor sarkoidoz olguları için referans merkezi olması da buna neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak klinik tablosu, seyri, prognozu hastadan hastaya değişkenlik gösteren sarkoidozun prognozunu öngörebilmek önemlidir. Biz 188 hasta ile yaptığımız çalışmamızda mortalite oranını %4.25, spontan remisyon oranını %20.2 bulduk. Hastaların %58'i iyi prognozlu grupta, %42'si kötü prognozlu grupta yer aldı. Başvuru anındaki semptom durumunu, SFT değerlerini (FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, DLCO) ve radyolojik evreleri prognozu öngörmede anlamlı bulduk. Takiplerinde PH gelişen hastalar ve önceden sarkoidoz tedavisi almış olan hastaların prognozunun daha kötü olduğunu saptadık. Takiplerdeki sACE ve CRP'deki artışın, SFT değerlerindeki düşüşün progresyonla ilişkili olduğunu bulduk.

6-SONUÇLAR

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran 188 hasta prognoz ve prognoza etki eden faktörlerin incelenmesi amacıyla retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı gibi demografik özellikleri, sigara maruziyeti, semptomları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, pulmoner fonksiyonel değerlendirme için akım spirometri ölçümleri, difüzyon testi ve ekstrapulmoner organ tutulumları değerlendirildi. Prognostik değerlendirme için hastaların yıllık kontrollerinde sACE, CRP, ESR gibi laboratuvar değerleri, radyolojik değişiklikleri, spirometri, difüzyon kapasitesi ve ekstrapulmoner organ tutulumları değerlendirildi.

1. Demografik verilerden tanı yaşı ve kadın/erkek oranı literatüre uygun izlendi. Erkeklerin daha genç yaşlarda tanı aldığı görüldü.
2. Hastaların çoğu sigara içmiyordu ve erkeklerde sigara içme oranı daha yüksekti. Sigara öyküsü ile başvurudaki radyolojik evre arasında ilişki kurulamadı.
3. Başvuru anında hastalarımızın %28.2'si evre I, %54.8'i evre II, %1.6'sı evre III ve %15.4'ü evre IV ile uyumlu bulundu. Evrelere göre FEV_1, FVC ve DLCO değerleri incelendiğinde, evre I ile II arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak evre I ve II olarak başvuran hastaların evre III-IV olanlara göre FEV_1, FVC ve DLCO değerleri daha yüksek izlendi. Evre II'de radyolojik parankim tutulumu olmasına karşın fonksiyonel değerlendirmede evre I ile arasında anlamlı fark izlenmedi.
4. Organ tutulumları incelendiğinde hastaların yarısında eşlik eden en az bir ekstrapulmoner tutulum görüldü. Progresyon gelişen takipte başlangıça göre ekstrapulmoner tutulum sayısındaki artış anlamlı bulunmadı. Tanı anında saptanan organ tutulumundaki ilerlemenin progresyon gelişmesinde yeni organ tutulumu eklenmesinden daha sık olduğu düşünüldü.
5. Hastalarımızın %58'i iyi prognozlu, %42'si kötü prognozlu olarak değerlendirildi. Takiplerde %20.2 spontan remisyon izlendi. Çalışmamızın yönteminin, kliniğimizin zor sarkoidoz vakaları için referans merkezi

olmasının ve muhtemel iyi prognozlu hastaların takipleri daha çok aksatmasının çalışmadaki kötü prognoz oranını arttırdığı düşünüldü.

6. İyi ve kötü prognozlu hastaların başvuru anındaki özellikleri karşılaştırıldığında tanı yaşı, cinsiyet, sigara öyküsü, laboratuvar değerleri ve ekstrapulmoner organ tutulumu açısından fark izlenmedi. Ancak kötü prognozlu hastalarda,
    a. FEV_1, FVC ve DLCO değerleri daha düşük
    b. Evre I olgu sayısı daha az, evre IV olgu sayısı daha fazla
    c. Asemptomatik hasta sayısı daha az, pulmoner semptomlarla başvuran hasta sayısı daha fazla
    d. Önceden tedavi alma oranı daha yüksek bulundu.
7. İyi ve kötü prognoz gruplarını ayırt etmede en belirleyici olan faktörlerin sırasıyla; başvuru anındaki DLCO, radyolojik evre ve önceden tedavi alma öyküsü olduğu görüldü.
8. Spontan remisyona giren hastalar ile diğer hastaların başvuru anındaki özellikleri karşılaştırıldığında tanı yaşı, cinsiyet, sigara öyküsü ve ekstrapulmoner organ tutulumu açısından fark izlenmedi. Ancak spontan remisyon gelişen hastalarda,
    a. sACE düzeyleri daha düşük
    b. FEV_1, FVC, FEV_1/FVC ve DLCO değerleri daha yüksek
    c. Radyolojik evreler daha düşük
    d. Asemptomatik hasta sayısı daha fazla, pulmoner semptomlarla başvuran hasta sayısı daha az
    e. Önceden tedavi alma oranı daha düşük bulundu.
9. Spontan remisyona giren hastaları diğer hastalardan ayırt etmede en belirleyici olan faktörlerin sırasıyla; başvuru anındaki semptom durumu, radyolojik evre, FEV_1/FVC ve DLCO olduğu görüldü.
10. Çalışmamızda 20 hastada (%10.6) PH gelişmiş olup bu hastaların tanı yaşı, cinsiyet dağılımı ve sigara öyküsü çalışma geneline benzer izlendi. FEV_1, FVC ve DLCO değerleri çalışma genelinden düşük bulundu. Başvuru anındaki evre I hastaların oranının daha az, evre III-IV hastaların daha fazla olduğu ve bütün

hastaların pulmoner/ekstrapulmoner bir semptomla başvurduğu görüldü. Önceden tedavi alma oranı da daha fazla izlendi.

11. Hastaların %36.7'sinde takipleri sırasında herhangi bir vizitte progresyon izlendi. Progresyon ve başvuru takiplerindeki değerleri karşılaştırıldığında sACE ve CRP düzeyinde artış; FEV_1, FVC, FEV_1/FVC ve DLCO değerlerinde düşüş izlendi.
12. Çalışmamızda 4 hastada (1 erkek, 3 kadın) aspergilloma saptandı. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 38.5 görüldü. 1'i dışında diğer 3 hasta hiç sigara içmemişti ve olguların hepsi radyolojik olarak evre IV ile uyumluydu. Bir aspergilloma olgumuz takipleri sırasında exitus oldu. Ölüm nedeni aspergilloma komplikasyonu olmayıp solunum yetmezliği olarak değerlendirildi.
13. Çalışmamızda mortalite oranı %4.25 (7 olgu) olup bunların 6'sı kadın 1'i erkekti. Mortalite izlenen hastaların ortalama tanı yaşı 50.7 bulundu. Başvuru anında olguların 5'i radyolojik olarak evre IV'e uyumlu iken diğer iki hasta evre I ve II olarak tanı almıştı. Sadece erkek hastada ekstrapulmoner organ (göz) tutulumu izlendi ve olguların hepsinde PH eşlik ediyordu. Ölümlerin 6'sı solunum yetmezliği nedenli iken, 1'i sarkoidoz dışı nedenle gerçekleşti.

Sonuç olarak sarkoidozda hastalığın seyrini öngörebilmek, tedavi gereksinimi belirleyebilmek, gereksiz tedavi ile ilişkili komplikasyonları önleyebilmek açısından önemlidir. Biz çalışmamızda başvuru anındaki radyolojik evrenin, fonksiyonel değerlendirmenin, semptom durumunun, önceden tedavi alma öyküsünün hastalık prognozunu belirlemede önemli olduğunu saptadık. Takiplerde sACE ve CRP'deki artışın, akım spirometri ve difüzyon kapasitesi değerlerindeki düşüşün progresyonla ilişkili olduğunu bulduk. Bununla birlikte çalışmamızın retrospektif olması, yetersiz veriler nedeniyle hastaların çalışmaya alınamaması, yöntem nedeniyle kötü prognozlu hastaların daha fazla olması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Sarkoidozda Prognoz ve Prognoza Etki Eden Faktörler

Giriş: Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, non-kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Sarkoidoz olgularının özelliklerini ve prognozunu belirlemek, prognoza etki edebilecek faktörleri ortaya koymak hasta yaklaşımında çok önemlidir. Bu çalışma ülkemize ait prognoz verisi elde etmeye ve prognozu etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran 394 hastadan 3 yıl veya daha uzun süredir düzenli takibi olan 188 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, sigara öyküsü, semptomları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, akım spirometri ölçümleri, difüzyon testi ve ekstrapulmoner organ tutulumları değerlendirildi. Takipte radyolojik bulgularda artış, fonksiyonel bozulma ve tedavi başlanmayı/değiştirmeyi gerektirecek klinik durumlardan herhangi birinin olması progresyon olarak kabul edildi. Hastaların son takiplerindeki klinik durumları tedaviyle remisyon, spontan remisyon, stabil hastalık, progresyon, kronik olgu ve nüks olarak tanımlandı. Spontan ve tedavi ile remisyon, regresyon, stabil hastalık, tedavi gerektirmeyen, semptom veya organ fonksiyon bozukluğuna neden olmayan nüksler iyi prognoz grubunda; progresyon, tedavi kesilemeyen kronik olgu, tedavi gerektiren nüksler kötü prognoz grubunda değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda %79.8 ile kadınlar daha fazla olup kadın/erkek oranı 3.94 bulundu. Medyan tanı yaşı 44.0 olup kadınlara göre erkeklerin daha genç yaşlarda tanı aldığı (46'ya karşı 35) görüldü. Erkeklerdeki sigara içme oranı daha yüksek olup tüm hastaların %64.4'ünün hiç sigara içmediği görüldü. Başvuru anında hastalarımızın %28.2'si evre I, %54.8'i evre II, %1.6'sı evre III ve %15.4'ü evre IV ile uyumlu bulundu. Hastalarımızın %58'i iyi prognozlu, %42'si kötü prognozlu olarak değerlendirildi. Takiplerde spontan remisyon %20.2, Pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi %10.6, mortalite oranı %4.25 hesaplandı. Düşük radyolojik evre, yüksek spirometri ve difüzyon değerleri, asemptomatik olma ve önceden tedavi almamış olma spontan remisyon ve iyi prognoz ile ilişkili bulundu. Takiplerinde PH gelişen olguların prognozunun daha kötü olduğunu gördük. Serum anjiotensin dönüştürücü enzim (sACE) ve C-reaktif proteindeki (CRP) artışın, spirometri ve difüzyon değerlerindeki düşüşün progresyonla ilişkili olduğunu bulduk. Hastaların %36.7'sinde takipleri sırasında herhangi bir vizitte progresyon izlendi. Progresyon ve başvuru takiplerindeki değerleri karşılaştırıldığında sACE ve CRP düzeyinde artış; spirometri ve difüzyon değerlerinde düşüş izlendi.

Sonuç olarak sarkoidozda hastalığın seyrini öngörebilmek, tedavi gereksinimi belirleyebilmek, gereksiz tedavi ile ilişkili komplikasyonları önleyebilmek açısından önemlidir. Bu grubu belirlemeye yönelik geniş serilerle yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibrozis, Mortalite, Prognoz, Pulmoner Hipertansiyon, Sarkoidoz

SUMMARY

Prognosis of Sarcoidosis and Factors Affecting Prognosis

Introduction: Sarcoidosis is a multi-system disease of unknown etiology characterized by non-caseating granulomatous inflammation. Determining the characteristics and prognosis of sarcoidosis cases and revealing the factors that may affect the prognosis are very important for patient approach. This study was planned to obtain prognosis data for our country and to determine the factors affecting the prognosis.

Patients and methods: In this study, 188 patients, followed regularly for three years or more, of 394 patients admitted to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases between January 2012 and December 2017 were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, smoking history, symptoms, laboratory and radiological findings, flow spirometry measurements, diffusion test and extrapulmonary organ involvement were evaluated. Increased radiological findings, functional impairment and any of the clinical conditions requiring initiation / modification of treatment were accepted as progression. Clinical status of the patients at the last follow-up was defined as remission with treatment, spontaneous remission, stable disease, progression, chronic case and recurrence. Spontaneous remission and remission with treatment, regression, stable disease, and recurrence that followed without treatment and didn't cause symptom or functional impairment were evaluated in good prognosis group. Progression, chronic cases that couldn't be followed without treatment and recurrence requiring treatment were evaluated in poor prognosis group.

Results: In our study, women were higher with 79.8% and the female/male ratio was 3.94. The median age at diagnosis was 44.0 years and men were diagnosed at a younger age (46 versus 35). Smoking rate was higher in males and 64.4% of all patients were non-smoker. 28.2% of our patients were compatible with stage I, 54.8% with stage II, 1.6% with stage III and 15.4% with stage IV. 58% of our patients had good prognosis and 42% had poor prognosis. During follow-up, spontaneous remission rate was 20.2%, pulmonary hypertension development rate was 10.6% and mortality rate was 4.25%. Low radiological stage, high spirometry and diffusion values, being asymptomatic and having no previous treatment were associated with spontaneous remission and good prognosis. During follow-up, we found that the prognosis of patients with pulmonary hypertension was worse. We found that increase in serum angiotensin converting enzyme (sACE) and C-reactive protein (CRP), and decrease in spirometry and diffusion values were associated with progression. 36.7% of the patients had progression at any visit during their follow-up. When the progression and admission follow-up values were compared, sACE and CRP levels were increased; spirometry and diffusion values were decreased.

In conclusion, it is important to predict the course of the disease in sarcoidosis, to determine the need for treatment and to prevent unnecessary treatment-related complications. Prospective studies with large series are needed to determine this group.

Key Words: Fibrosis, Mortality, Prognosis, Pulmonary Hypertension, Sarcoidosis

7-KAYNAKLAR

1. West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. Current opinion in rheumatology. 2018;30(3):243-8.

2. Sarcoidosis So. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736-55.

3. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(5):389-402.

4. Musellim B, Kumbasar O, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. Respiratory medicine. 2009;103(6):907-12.

5. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet. 2014;383(9923):1155-67.

6. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. American family physician. 2016;93(10).

7. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(5):573-81.

8. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2014;2(2):123-30.

9. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. Chest. 2018;153(1):105-13.

10. Hunninghake G. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit. Care Med. 1999;160:736-55.

11. Ahmadzai H, Huang S, Steinfort C, Markos J, Allen RK, Wakefield D, et al. Sarcoidosis: a state of the art review from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. Medical Journal of Australia. 2018;208(11):499-504.

12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357(21):2153-65.

13. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019;3(3):358-75.

14. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2015;49(1):63-78.

15. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. bmj. 2019;367:l5553.

16. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. Jama. 2003;289(24):3300-3.

17. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. Postgraduate medicine. 2017;129(1):149-58.

18. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. European Respiratory Journal. 2008;31(2):372-9.

19. Sharma OP. Sarcoidosis around the world. Clinics in chest medicine. 2008;29(3):357-63.

20. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. European Respiratory Journal. 2010;35(5):1088-97.

21. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. European Respiratory Journal. 2016;48(6):1690-9.

22. Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. Journal of biomedical science. 2019;26(1):45.

23. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: a case–control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(11):2085-91.

24. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of Sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015;36(4):569-84.

25. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175(1):40-4.

26. Wolin A, Lahtela EL, Anttila V, Petrek M, Grunewald J, van Moorsel CH, et al. snP Variants in Major histocompatibility complex are associated with sarcoidosis susceptibility—a Joint analysis in Four european Populations. Frontiers in immunology. 2017;8:422.

27. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(Supplement 6):S429-S36.

28. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(12):1324-30.

29. Newman KL, Newman LS. Occupational causes of sarcoidosis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2012;12(2):145.

30. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. Chest. 2007;131(5):1414-23.

31. Chen ES, Moller DR. Etiologies of sarcoidosis. Clinical reviews in allergy & immunology. 2015;49(1):6-18.

32. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. Current opinion in hematology. 2017;24(1):59-65.

33. Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. Journal of internal medicine. 2003;253(1):18-30.

34. Broos CE, van Nimwegen M, Kleinjan A, ten Berge B, Muskens F, Annema JT, et al. Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. Respiratory research. 2015;16(1):108.

35. Iranmanesh AM, Washington L, editors. Pulmonary Sarcoidosis: A Pictorial Review. Seminars in Ultrasound, CT and MRI; 2019: Elsevier.

36. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. European Respiratory Journal. 2001;18(32 suppl):56s-68s.

37. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. Endocrine reviews. 2016;37(5):521-47.

38. Korenromp IH, Grutters JC, van den Bosch JM, Heijnen CJ. Post-inflammatory fatigue in sarcoidosis: personality profiles, psychological symptoms and stress hormones. Journal of psychosomatic research. 2012;72(2):97-102.

39. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. Internal and emergency medicine. 2018;13(3):325-31.

40. Karakaya B, Kaiser Y, van Moorsel CH, Grunewald J, editors. Löfgren's syndrome: diagnosis, management, and disease pathogenesis. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2017: Thieme Medical Publishers.

41. McDonnell MJ, Saleem MI, Wall D, Gilmartin J, Rutherford R, O'Regan A. Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease. 2016;33(4):331-40.

42. Scadding J. Sarcoidosis, with special reference to lung changes. British medical journal. 1950;1(4656):745.

43. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J. 1999;14(4):735-7.

44. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet P-Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. Eur Respiratory Soc; 2012.

45. Petek BJ, Rosenthal DG, Patton KK, Behnia S, Keller JM, Collins BF, et al. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis confirmation by bronchoalveolar lavage and lung biopsy. Respiratory medicine. 2018;144:S13-S9.

46. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, De Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. Radiographics. 2010;30(6):1567-86.

47. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology. 1993;189(1):105-9.

48. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):45.

49. Rapti A, Kouranos V, Gialafos E, Aggeli K, Moyssakis J, Kallianos A, et al. Elevated pulmonary arterial systolic pressure in patients with sarcoidosis: prevalence and risk factors. Lung. 2013;191(1):61-7.

50. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. European Respiratory Journal. 2011;38(6):1368-73.

51. Pena TA, Soubani AO, Samavati L. Aspergillus lung disease in patients with sarcoidosis: a case series and review of the literature. Lung. 2011;189(2):167-72.

52. Keir GJ, Garfield B, Hansell DM, Loebinger MR, Wilson R, Renzoni EA, et al. Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. Thorax. 2014;69(3):287-8.

53. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. Eur Respiratory Soc; 2015.

54. Shlobin OA, Baughman RP, editors. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2017: Thieme Medical Publishers.

55. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. Chest. 2010;138(5):1078-85.

56. Sharma OP. Sarcoidosis around the world. Clin Chest Med. 2008;29(3):357-63, vii.

57. Jadotte YT, Hay RA, Salphale P, Mocellin S, Kumar S, Niazi A, et al. Interventions for cutaneous sarcoidosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(8).

58. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019;103(3):527-34.

59. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39(2):277-97.

60. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(4):442-51.

61. Anthony E, Majumder PD, Biswas J. Ocular Sarcoidosis. Gems of Ophthalmology: Diseases of Uvea. 2018:50.

62. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:1623-34.

63. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Clinics in chest medicine. 2008;29(3):415-27.

64. Gascon-Bayarri J, Mana J, Martinez-Yelamos S, Murillo O, Rene R, Rubio F. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. Eur J Intern Med. 2011;22(6):e125-32.

65. Sakushima K, Yabe I, Nakano F, Yoshida K, Tajima Y, Houzen H, et al. Clinical features of spinal cord sarcoidosis: analysis of 17 neurosarcoidosis patients. J Neurol. 2011;258(12):2163-7.

66. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. Lancet Neurol. 2004;3(7):397-407.

67. Ohira H, Yoshinaga K, Sakiyama S, Nakaya T, Suzuki N, Sugimoto A, et al. Risk of underdiagnoses of cardiac sarcoidosis by routine electrocardiogram and echocardiogram in patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis. Eur Respiratory Soc; 2018.

68. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. Nat Rev Cardiol. 2015;12(5):278-88.

69. Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis. Clinics in chest medicine. 2015;36(4):585-602.

70. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. Respirology. 2011;16(3):467-72.

71. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound–guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;143(6):1324-9.

72. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18 F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2008;35(8):1537.

73. Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. Clinics in chest medicine. 2015;36(4):751-67.

74. Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? Current opinion in pulmonary medicine. 2014;20(5):479-87.

75. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest. 2003;124(1):177-85.

76. Banga A, Sahoo D, Lane CR, Farver CF, Budev MM. Disease recurrence and acute cellular rejection episodes during the first year after lung transplantation among patients with sarcoidosis. Transplantation. 2015;99(9):1940-5.

77. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. Clinics in chest medicine. 1997;18(4):827-42.

78. Ziegenhagen M, Rothe M, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. European Respiratory Journal. 2003;21(3):407-13.

79. Baughman RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2019;25(5):497-504.

80. Wells AU. Sarcoidosis: A benign disease or a culture of neglect? Respiratory medicine. 2018;144:S1-S2.

81. Kouranos V, Wells A, Walsh S. Why do people die from pulmonary sarcoidosis? Current opinion in pulmonary medicine. 2018;24(5):527-35.

82. Uygun S, Yanardag H, Karter Y, Demirci S. Course and prognosis of sarcoidosis in a referral setting in Turkey; analysis of 166 patients. ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-. 2006;49(1):51.

83. Aykan FS, Türktaş H, Köktürk N, Akten SY. Retrospective Evaluation of 100 Patients with Sarcoidosis in Gazi University, Turkey. Turk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal. 2014;15(4).

84. Kiter G, Müsellim B, Cetinkaya E, Türker H, Kunt Uzaslan A, Yentürk E, et al. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). Tuberk Toraks. 2011;59(3):248-58.

85. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. 2003;20(3):204-11.

86. Popević S, Šumarac Z, Jovanović D, Babić D, Stjepanović M, Jovičić S, et al. Verifying sarcoidosis activity: Chitotriosidase versus ACE in sarcoidosis–a case-control study. Journal of medical biochemistry. 2016;35(4):390-400.

87. Kahkouee S, Samadi K, Alai A, Abedini A, Rezaiian L. Serum ACE level in sarcoidosis patients with typical and atypical HRCT manifestation. Polish journal of radiology. 2016;81:458.

88. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, Akkaya E, Can G, Eroglu H, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. International immunopharmacology. 2015;25(1):174-9.

89. Kiani A, Abedini A, Adcock IM, Mirenayat MS, Taghavi K, Mortaz E, et al. Association between vitamin d deficiencies in sarcoidosis with disease activity, course of disease and stages of lung involvements. Journal of medical biochemistry. 2018;37(2):103-9.

90. Mihailović-Vučinić V, Ignjatović S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanović M, Vuković M, Omčikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis/Uloga vitamina D u sarkoidozi. Journal of Medical Biochemistry. 2012;31(4):339-46.

91. Schwarz MI, King TE. Interstitial lung disease: PMPH-USA; 2003.

92. Ors F, Gumus S, Aydogan M, Sari S, Verim S, Deniz O. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. Multidisciplinary respiratory medicine. 2013;8(1):8.

93. Vestbo J, Viskum K. Respiratory symptoms at presentation and long-term vital prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis. 1994;11(2):123-5.

94. Judson MA, Preston S, Hu K, Zhang R, Jou S, Modi A, et al. Quantifying the relationship between symptoms at presentation and the prognosis of sarcoidosis. Respiratory medicine. 2019;152:14-9.

95. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest. 1997;111(3):623-31.

96. Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. European Respiratory Journal. 2018;51(2):1701815.

97. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. Chest. 2006;129(5):1246-52.

98. Baughman RP, Shlobin OA, Wells AU, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: results of a multi-national registry. Respiratory medicine. 2018;139:72-8.

99. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, Ruopp N, Pomann G-M, Fortin T, et al. Clinical Features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary Hypertension. Scientific reports. 2019;9(1):4061.

100. Candemir I, Kumbasar OO. Echocardiographic Measurement of Pulmonary Arterial Pressure in Patients with Sarcoidosis. Open Journal of Respiratory Diseases. 2016;6(01):7.

101. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet P-Y, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. European Respiratory Journal. 2017;49(6):1602396.