



T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER SARKOİDOZLU HASTALARDA ALTI
DAKİKA YÜRÜME TESTİ VE YAŞAM KALİTE
ANKETİ İLE SAĞLIK DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan BOL

KAYSERİ -2010



T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PULMONER SARKOİDOZLU HASTALARDA ALTI
DAKİKA YÜRÜME TESTİ VE YAŞAM KALİTE
ANKETİ İLE SAĞLIK DURUMUNUN
DEĞERLENDİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan BOL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. F. Sema Oymak

KAYSERİ-2010

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve değerli fikirlerini benden esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. F. Sema OYMAK başta olmak üzere anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Ramazan DEMİR, Prof. Dr. İnci GÜLMEZ, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN ve Dr. Asiye KANBAY'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Solunum fonksiyonları ve altı dakika yürüme testini yapan değerli Solunum Fonksiyon Testi teknisyenlerimiz Biyolog Tuğba Rıhtım ve Biyolog Saadet Koç Engin ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hemşire ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Tezin istatistiksel aşamasında yardımcı olan Biyoistatistik uzmanı Mehmet KÖPRÜ'ye .

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime, çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen küçük Meleğime ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme özellikle varlığıyla güç veren, sonsuz sevgisiyle beni sürekli besleyen anneme teşekkürlerimi sunarım.

Değerli hocamız Prof. Dr. İnci GÜLMEZ'in biran önce sağlığına kavuşması dileğiyle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİMLİ LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım	2
2.2.Epidemiyoloji.....	3
2.3.Etiyoloji.....	4
2.3.1. Enfeksiyöz Ajanlar	4
2.3.2. Çevresel Ajanlar.	5
2.3.3. Genetik Yatkınlık	5
2.4. İmmunoloji ve Patogenez.....	6
2.5. Klinik Özellikler ve Organ Tutulumu	10
2.6. Tanı Yöntemleri.....	14
2.6.1. Radyoloji.....	15
2.6.2. Gallium 67 Sintigrafisi	18
2.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	18
2.6.4. Laboratuvar Bulguları	22

2.6.5. Bronkoalveolar Lavaj	23
2.6.6. Biyopsi	23
2.6.7. Tübekülin Deri Testi.....	24
2.6.8. Kweim-Stilzbach Testi	24
2.7.Tedavi	24
2.7.1. Kortikosteroid Tedavisi	26
2.7.2. İn hale Kortikosteroid Tedavisi	26
2.7.3. Antimikrobiyal Tedavi.....	26
2.7.4. Sitotoksik Tedavi.....	27
2.7.5. Antisitokin Tedavi	28
2.7.6. Diğer Tedavi	29
3.MATERYA METOD	31
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	34
5. BULGULAR	35
6.TARTIŞMA	53
7.SONUÇLAR	62
EK-1 ANKET FORMU.....	67
EK-2 SAINT GEORGE RESPIRATORY QUESTIONARY	68
8. KAYNAKLAR.....	75
KABUL VE ONAY	89

KISALTMALAR

6DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
6DYM	: Altı Dakika Yürüme Mesafesi
ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ACE	: Anjiotensin Converting enzim
AM	: Alveolar Makrofaj
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testi
BMI	: Body Mass İndeks
DLCO	: Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
DLCO/VA	: Spesifik diffüzyonun katsayısı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: European Respiratory Society
FAS	: Fatigue Assessment Score
FEV1	: Zorlu ekspiratuar akım_birinci saniye
FVC	: Zorlu vital kapasite

GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HLA	: Human Lökosit Antigen
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HT	: Hipertansiyon
İL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
İFN γ	: İnterferon gama
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
KS	: Kortikosteroid
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MCF	: Monosit Kemotaktik Faktör
MİF	: Migrasyon İnhibisyon Faktör
MTX	: Metotreksat
QOL	: Quality of Life
OP	: Osteoporoz
Ort	: Ortalama Değer
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SGRQ	: Saint George Solunum Anketi
SS	: Standart Sapma

TBBX	: Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyon
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
Th	: T helper
TGF- β	: Transforming growth Faktor beta
TNF α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
VAS	: Visuel Analog Skala
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
WASOG	: World Association of Sarcoidosis and Other Granulomateus Disorders

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Borg Skalası	21
Tablo 2. Sarkoidozda tedavide kullanılan ajanlar.....	29
Tablo 3. Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumları.....	34
Tablo 4. Pulmoner semptomların dağılımları.....	35
Tablo 5. Ekstrapulmoner semptomların dağılımları.....	36
Tablo 6. Hastaların genel özellikleri ve özel durumlara göre yürüme mesafeleri	37
Tablo 7. Akciğer grafisi bulgularının incelenmesi	38
Tablo 8. Solunum fonksiyonları normal olan ve bozuk olan hastaların sayıları	41
Tablo 9. EKO de patoloji saptanan olgularda solunum fonksiyon testleri, 6DYM, SGRQ karşılaştırılması	43
Tablo 10. 6DYM ile solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 11. 6DYM ile SGRQ skorlarının ve Borg skalasının karşılaştırılması.....	45
Tablo 12. Yaş ile SGRQ anketinin karşılaştırılması	46
Tablo 13. Hastaların ortalama Yürüme mesafesi, solunum fonksiyon testi, DLCO, TLC , bitiş Borg skalasına göre puanları ve SGRQ anket sonuçları	47
Tablo 14. Evre-I, evre-II, evre-III ile FVC, FVC%, FEV1, FEV1%'in karşılaştırılması	48
Tablo 15. Evre-0, evre-I, evre-II, evre-III ile DLCO, TLC, Yürüme mesafesi, başlangıç ve bitiş saturasyonlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Evre-0, evre-I, evre-II, evre-III ile SGRQ semptom, SGRQ aktivite, SGRQ etki ve SGRQ totalin karşılaştırılması	51

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1. Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları	7
Şekil 2. Hastalağın evrelere göre dağılımı	35
Şekil 3. Yürüme mesafesi ile DLCO lt arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	45
Şekil 4. Yürüme mesafesi ile SGRQ total arasındaki ilişki	46

RESİM LİSTESİ

	Sayfa no
Resim 1. Biyopsi materyalinde granulom görünümü	8
Resim 2. Dev hücre ve Asteroid cisim.....	9
Resim 3. Lupus pernio.....	12
Resim 4. Makülopapüler lezyon.....	12
Resim 5. Konjunktivada granülom	13
Resim 6. Ga 67 sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu.....	17
Resim 7. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk.....	39
Resim 8. Bilgisayarlı toraks tomografisinde bilateral hiler lenf adenomegali	39
Resim 9. Bilgisayarlı toraks tomografisinde multipl peribronkovasküler nodüler görünümler	40

**PULMONER SARKOİDOZLU HASTALARDA ALTI DAKİKA YÜRÜME
TESTİ VE YAŞAM KALİTE ANKETİ İLE SAĞLIK DURUMU
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Amaç: Altı dakika yürüme testi (6DYT) uygulanması kolay, basit, tekrar edilebilir ve egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Klinik uygulamada giderek artan oranda kullanılmaktadır. Çeşitli akciğer hastalıklarında fonksiyonel durumu objektif olarak gösteren bir testtir. Bu çalışmadaki amacımız sarkoidozlu hastalarda;

1-Ortalama altı dakika yürüme mesafesini (6DYM) tespit etmek

2-Sarkoidozlu olan hastalarda hastalığın evreleri, 6DYM ve yaşam kalite anketi sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermek

3-Pulmoner sarkoidozlu hastalarda egzersiz toleransını etkileyen faktörleri belirlemek

Materyal ve Metod: Çalışmaya 1 Ocak 2008-31 Aralık 2009 yılları arasında sarkoidozlu olan 50 hasta alındı. Hastaların 34'ü (%68) kadın, 16'sı (%32) erkek idi. Bütün hastalardan anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Akciğer grafisi, sarkoidozun tanı ve takibinde gerekli görülen biyokimyasal parametreler (örn: serum ACE düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi), solunum fonksiyon testleri, total akciğer kapasitesi (TLC), karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testi yapıldı ve St. George's Solunum Anketi doldurularak klinik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Akciğer grafisi ile Scadding'e göre evrelendiğinde; beş hasta (%10) evre-0, 10 hasta (%20) evre-I, 29 hasta (%58) evre-II, altı hasta (%12) evre-III idi. Yirmi dört hastanın sadece pulmoner tutulumu mevcuttu. Oniki hastada (%24) FVC% < %80, 7 hastada (%14) FEV1/FVC < %70, 14 hastada (%28) DLCO% < 80, 11 hastada (%22) TLC% < 80 idi. Ortalama altı dakika yürüme mesafeleri 389,40 m (120,00-570,00) idi. Yürüme mesafesi evre-0'de 392,00±63,80, evre-I'de

428,00±52,87, evre-II'de 398,28±96,96, evre-III 'de 280,00±78,49 metre idi. Ortalama FVC 3,16 lt (1,03-5,78), FEV1 2,56 lt (0,84-4,78), FEV1/FVC % 80,84 (56,00-94,00), DLCO 7,94 mmol/kPa.min (1,50-14,50), TLC 4,67 lt (1,68-10,84), SGRQ semptom 26,55 (0,00-84,17), SGRQ aktivite 31,10 (0,00-93,26), SGRQ etki 18,16 (0,00-64,62), SGRQ total 23,17 (0,00-74,70), bitiş Borg skalası 1,46 (0-10) puan idi. Altı dakika yürüme mesafesi; FVC, DLCO, DLCO%, FEV1 ile iyi derecede, FVC% ve FEV1% ile orta derece ilişkili idi . Altı dakika yürüme mesafesi; SGRQ semptom ile zayıf derece ilişkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi . SGRQ etki, SGRQ aktivite, SGRQ total ile negatif orta derecede ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Sarkoidoz akciğer tutulumu olan hastalarda sağlık durumu tayininde, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rutin kullanılan solunum fonksiyon testlerine ilave olarak 6 dakika yürüme testi önerilen bir testtir. Solunum fonksiyon testleri normal olanlarda dahi yürüme mesafesi azalmış çıkabilir. Solunum fonksiyonları dışında hastalığın hastaların günlük yaşantısını ve sağlığını ne ölçüde etkilediğini anlamak için spesifik bir sağlık durumu ile ilişkili bir anket kullanılması faydalıdır. Bu çalışmada hastalığın evreleri ile 6DYM arasında iyi derecede korelasyon tespit ettik. Sonuç olarak bu çalışmada pulmoner sarkoidozu olan hastalarda 6DYM takip ve hastalığın gidişatını öngörmeye kullanılması öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, egzersiz kapasitesi, altı dakika yürüme testi, SGRQ.

SIX MINUTES WALKING TEST AND MEDICAL CONDITION DETERMINATION WITH LIFE QUALITY QUESTIONNAIRE IN PATIENTS THOSE HAVE PULMONARY SARCOIDOSIS

ABSTRACT

Aim: The six minutes walking test is an easy, simple, repeatable test which shows exercise capacity objectively. This is used in clinical applications with an increasing rate. This is a test which shows functional situation in various lung diseases. Our targets in this study were:

1. Determination of average 6 minute walk distance of the patients.
2. The phases of the disease in the patients who have sarcoidosis, showing the relation between 6 minute walk distance and life quality questionnaire results.
3. Specifying the factors that affect exercise tolerance in the patients having pulmonary sarcoidosis.

Material and Method: 50 patients have been taken into this study between 1 January 2008 and 31 December 2009 dates. The 34 of the patients (%68) were women and 16 of them were (%32) men. Anamneses from all patients have been taken, physical examinations, chest radiography, biochemical parameters that are foreseen for diagnosis and follow up of the sarcoidosis (for example: serum ACE level and serum calcium level), breathe function tests, total lung capacity (TLC), carbon monoxide diffusion capacity (DLCO), 6 minutes walking test have been applied and by filling the St. George's Breathe Questionnaire the clinical evaluation have been made.

Findings: When divided into phases according to chest radiography and Scadding; five patients (10%) were in stage 0, 10 patients (20%) were in stage I, 29 patients (58 %) were in stage II, six patients (12%) were in stage Twenty four (24) patients have only pulmonary involvement. In 12 (twelve) patients (24%) FVC < 80%, in 7 patients (14%) FEV1/FVC <70%, in 14 patients (28%) DLCO %<80, in 11 patients (22%) TLC %< 80. Averagely six minutes walking distances were 389,40 m (120,00-

570,00).

The walking distance in stage 0 was $392,00 \pm 63,80$ meters ; in stage I was $428,00 \pm 52,87$ meters, in stage II was $398,28 \pm 96,96$ meters, in stage III was $280,00 \pm 78,49$ meters. Average FVC was 3,16 liter (1,03-5,78), FEV₁ was 2,56 liter (0,84-4,78), FEV₁/FVC was % 80,84 (56,00-94,00), DLCO 7,94 mmol / kPa.min (1,50-14,50), TLC was 4,67 liter (1,68-10,84), and SGRQ symptom was at 26,55 (0,00-84,17), SGRQ activity was at 31,10 (0,00-93,26), SGRQ effect was at 18,16 (0,00-64,62), SGRQ total was at 23,17 (0,00-74,70), Final Borg scale was at 1,46 (0-10) points. The six minutes walking distance was related with FVC, DLCO, DLCO%, FEV₁ in a good level, and this was related with FVC% and FEV₁% in intermediate level. It was related with SGRQ symptom in poor level and this did not have any statistical meaning. It had intermediate level relation with SGRQ effect, SGRQ activity, SGRQ total and these were statistically meaningful.

Result: 6 minutes walking test made as an addition to the breathe function tests that are used routinely in the evaluation of follow up and treatment of the medical condition determination of the patients who have sarcoidosis lung involvement is a test that is suggested. The walking distance test results, which belong to the ones whose breathe function tests are normal, can be seen as reduced. Except breathe functions; using a specific questionnaire related with the medical condition of the patient in order to understand how this disease affects the patients' daily lives and health is beneficial. In this study we have determined a good level of correlation between the phases of the disease and 6mwd. In conclusion, we suggest that 6mwt can be used to predict the follow up and progression of the disease in patients with pulmonary sarcoidosis.

Key words: Sarcoidosis, exercise capacity, six minutes walking test, SGRQ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olmasına rağmen birlikte en sık akciğerler ve intratorasik lenf nodlarını etkiler. Altı dakika yürüme testi kolay uygulanabilen, tekrar edilebilen, hastalar tarafından kolay uyum sağlanabilen bir testtir. Altı dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi solunum fonksiyon testleri normal olmasına rağmen azalmış olabilir.

Bu çalışmanın amacı, Türk popülasyonunda pulmoner sarkoidozlu hastalardaki ortalama 6 dakika yürüme mesafesini tayin etmek, 6 dakika yürüme mesafesi ile hastalığın evreleri ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi saptamak. Pulmoner sarkoidozlu hastalardaki 6 dakika yürüme testi ile solunum fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır. Bu çalışma ile altı dakika yürüme testinin, prognozu tayin etmede ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek kolay uygulanabilen ve etkin bir test olup olmadığını göstermek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bindokuzyüzdoksandokuz yılında ATS (American Thorasic Society), ERS (European Respiratory Society) ve WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomateus Disorders) üyeleri aşağıdaki tanımlamayı önermiştir:

“Sarkoidoz; etyolojisi bilinmeyen, akciğer ve birçok sistemi tutabilen sistemik bir hastalıktır. Genellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, akciğer tutulumu, göz ve cilt bulguları ile ortaya çıkar. Karaciğer, dalak, lenf nodları, salgı bezleri, kas, kemik ve diğer organ sistemleri tutulumları da olabilir. Klinik ve radyolojik bulgularla birlikte, histolojik incelemede kazeifikasyon göstermeyen epiteloid hücreli granülomun gösterilmesi ve granülamatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konur (1,2). Hastalığın immunolojik özelliği, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma, T helper/T supresor lenfosit oranında artma, aktivite bölgesindeki hücrelerde Th1 birikimi, B lenfosit ve dolaşan immün kompleks aktivitesinde artma ile karakterizedir. Hastalığın seyri ve prognozu başlangıç şekli ile ilişkilidir.

Akut başlangıçlı hastalık, genellikle spontan düzelme gösterirken, sinsi seyreden hastalıkta progressif olarak fibrozise gidiş görülebilir (3,4).

Eritema nodosum ile birlikte akut başlangıç veya asemptomatik bilateral hiler

lenfadenopati iyi prognozu gösterirken, sinsi başlangıç ve akciğer dışı organ tutulumu akciğer fibrozisi ile sonlanan kronik klinik seyir ile birlikte olabilir. Kortikosteroidler semptomları giderir, serum Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) düzeyini normalleştirir ve granülom oluşumunu baskılar (1).

2.2. Epidemiyoloji

Sarkoidoz, her iki cinsiyette, tüm ırk ve yaşlarda, dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalıktır. Sarkoidoz hastalığının açık, kesin bir tanımının olmaması ve bu tanı için duyarlı, özgül testlerin eksikliğinin yanısıra metod seçiminde ve hastalığın prezentasyonundaki farklılıklar nedeniyle sarkoidoz epidemiyolojisi, halen oldukça problemlidir (1).

A.B.D.'de yapılan nüfus bazlı tek insidans çalışmasında, oran erkekler için 5,9/100.000 ; kadınlar için ise 6,3/100.000 olarak kaydedilmiştir. Sarkoidoz için prevelans tahminleri 100.000 de 1 ile 40 vaka arasında değişmektedir. En yüksek prevelans Amerikalı zenciler, İsvec'liler ve Danimarka'lılara aittir. Kısmen kitlesel tarama programlarının olmaması ve sarkoidozun gözden kaçırılmasına sebep olabilen diğer granülamatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal enfeksiyonlar) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika'dan nadiren sarkoidoz vakası bildirilmektedir (1). Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu Prof. Dr. Selahattin Akkaynak tarafından 1954'de tanımlanmıştır (5).

Sarkoidoz, 40 yaş altında özellikle de 20-29 yaş arası erişkenlerde görülme eğiliminde olan bir hastalıktır. İskandinav ülkeleri ve Japonya'da 50 yaş üstü kadınlarda ikinci bir pik bildirilmiştir (1,6).

Hastalığın ortaya çıkış şekli ve ağırlığı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda Afrikalı Amerikalılarda hastalık beyaz ırka göre 10-17 kez daha sık görülmüştür.

Avrupa'da bu tür farklılıklar bildirilse de genelde homojen bir popülasyon vardır. Yıllık insidans oranı siyah ırk için 35.5/100.000, beyaz ırk için 10.9/100000 olarak saptanmıştır (7).

Birçok çalışma, sarkoidozun siyahlarda daha ağır klinik bulgularla; beyazlarda ise çoğunlukla asemptomatik seyretme eğiliminde olduğunu göstermiştir. Ekstratorasik tutulumlar da bazı populasyonlarda daha sık görülmektedir; Amerikalı siyahlarda kronik üveit; Avrupalılarda eritema nodosum; Japonlarda kardiyak ve oküler sarkoidoz sıklığıdır (1).

Sarkoidoz genellikle fetal seyretmez. Mortalite oranı % 1-5 arasında bildirilmiştir. Mortalitenin en sık sebebi solunum yetmezliğidir. Kadınlarda mortalite erkeklere göre % 30-40 daha yüksektir (1,8).

2.3. Etiyoloji

Sarkoidoz hastalığının sebep ya da sebepleri halen tam olarak bilinmiyor olsa da; genetik yatkınlığı olan kişilerde, spesifik çevresel ajanlara maruziyet sonucu ortaya çıktığını destekleyen çeşitli kanıtlar mevcuttur. Yapılan etiyolojik çalışmalarda, aşağıda belirtilen çeşitli enfeksiyöz ve çevresel ajanlar hastalıkta sorumlu olarak bildirilmesine rağmen hiçbiri kesinlik kazanmamıştır (1-3).

2.3.1. Enfeksiyöz Ajanlar:

- Mikobakteriyel Etkenler

Yüzyılın başlarında klinik benzerliği nedeniyle sarkoidoz, tüberküloza benzer bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Sarkoid granülomu tipik olarak kazeöz nekroz içermese de, iki hastalığın histolojik olarak kesin ayrımının yapılamayacağını gösteren bir çok örnek vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda sarkoidozun tüberkülozla beraberliğinin sık olduğu ancak bu birlikteliğin nedensel bir ilişkiye bağlı olmadığı gösterilmiştir. Non-tüberküloz mikobakteri ve hücre duvarsız (L-formu) mikobakteri de şüphelenilen etkenler arasında sayılmaktadır (9,10).

- Viral Etkenler

-Herpes,

-EBV

-Retrovirus

-Coxsackie B virus

-CMV

- Diğer enfeksiyöz etkenler

-Borrelia burgdorferi,

-Propionibacterium acnes

2.3.2. Çevresel ajanlar

-Metaller (berilyum, zirkonyum, alüminyum)

-Organik tozlar (çam, polen)

-İnorganik tozlar (kil, toprak, pudra)

Hastalık gruplarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar ortak çevresel maruziyetin varlığını göstermektedir. Man Adasında ortaya çıkan Sarkoidoz hasta sayısındaki artış araştırılmış, bu hastaların 7 yıl boyunca (tanı öncesi 5 yıl, sonrası 2 yıl) birbirlerine yakın yaşadıkları ortaya çıkmıştır (11,12). Buna benzer yayınlar Kuzey İsveç ve Japonya'dan da yapılmıştır (13). Mevsimsel artışlar da bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda özellikle ilkbahar ve yaz aylarında sarkoidoz sıklığının arttığı saptanmıştır (14,15) Ayrıca hemşire, itfaiye çalışanı ve çam polenine maruz kalan kişilerde hastalığın kümeler oluşturduğu gözlenmiştir (16).

2.3.3. Genetik Yatkınlık

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. ACCESS ile sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (17).

İrksal farklılıkların önemli risk faktörü olarak anılması, ailevi sarkoidoz olgularının varlığı, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre hastalığın daha fazla birliktelik göstermesi genetik predispozisyonun araştırılmasına yol açmıştır. Bireyleri sarkoidoz

hastalığına yatkın hale getiren genetik değişikliklerin; T hücre fonksiyonunu, antijen tanıma sistemini, granülom ve progressif fibrozis oluşumunu etkileyen gen bölgelerinde meydana geldiği düşünülmektedir (18).

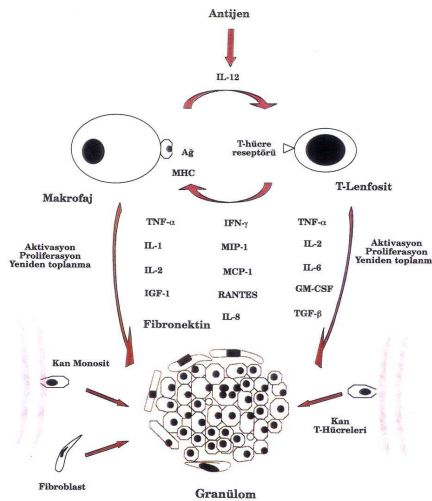
Daha yeni bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak Bonferoni düzeltmesinden sonra istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür (19). Olası etyolojik nedenleri araştırmak için yapılan çalışmalarda sigara içimi ile kuvvetli negatif korelasyonun varlığı, interfeon α ve interfeon β kullanımının yada kuvvetli antiviral tedavinin hastalığın ortaya çıkmasına ve relaplara neden olduğu gözlenmiştir (20).

2.4. İmmunoloji ve Patogenezi

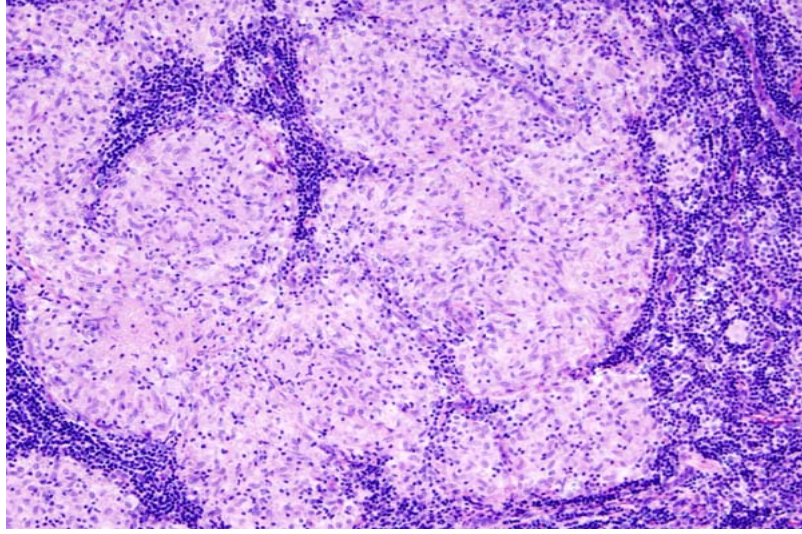
Sarkoidozda immünolojik anormallikler CD4 pozitif T hücrelerinin (Th1 hücreleri) ve makrofajların inflamasyon bölgesine ve özellikle akciğere toplanmasıyla karakterizedir. Sitokin ve diğer mediatörler hücre toplanmasına ve granülom oluşmasına katkıda bulunurlar (21,22). Makrofajlarda MHC-Class II ve diğer yüzey moleküllerinin artmış ekspresyonu izlenir (23). Sarkoidozda makrofajın artmış antijen prezante etme kapasitesi antijen veya antijenlerin tetiği çekmesini ve olayı başlatmasını stimüle eder. Bu alveolar makrofajlar antijeni tanır, işleminden geçirir ve Th1 lenfositlere sunar. Aktive olmuş sarkoid makrofajları IL-12 üretirler. Bu sitokin anahtar sitokindir ve Th1 profilinin ortaya çıkmasını sağlar, yine akciğerdeki T lenfositlerden interfeon- γ (IFN- γ) üretilmesini stimüle eder. Aktive T hücreleri IL-2 ve kandaki monositlerden kemotaktik faktörler salarak aktif hastalık bölgesinde monosit/makrofaj toplanmasına yol açarlar. IFN- γ makrofaj aktivasyonuna, IL-2 ise T lenfosit klonlarının aktivasyonuna ve genişlemesine neden olur. IFN- γ makrofajların dev hücrelere transformasyonunda önemlidir (makrofaj birleştirici faktör), bu da granülom oluşmasında ana yapıyı sağlar. Proinflamatuvar makrofaj sitokinleri, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) granülom yapısının oluşmasında temel unsurlardır ve bütün sarkoidozlularda artar. Buna karşın antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 sarkoidozda artmaz. IL-10'un mesenger ribonükleik asit (mRNA)'ın BAL hücrelerinde ekspresyonunu gösteren karşıt çalışmalar da vardır.

Transforming growth faktör- β (TGF- β)'nın rolü hala tartışmalıdır (21,22,24-26). Bir çalışmada spontan remisyona giren aktif hastalıkta BAL hücrelerinde TGF- β 'nın yüksek olduğu gösterilirken diğer bir çalışmada BAL'da yüksek TGF- β düzeylerinin akciğer fonksiyonlarını bozduğu belirtilmiştir (25). Aktive olmuş makrofajlar çeşitli fibroblast büyüme faktörleri salgılayabilirler. Bunlar muhtemelen sarkoidozda fibroblast proliferasyonuna, kollajen sentezine ve fibrozis gelişmesine neden olurlar, bununla birlikte patogeneze granülomdan fibrozise olan sürecin son basamağı iyi anlaşılamamaktadır. Niçin bazı sarkoidozlularda hastalığın sebat ettiği ve niçin bazı hastalarda etmediğini açıklayabilen bir çalışma yoktur. Th1'den Th2 fenotipine geçişte IL-4 ve IL-10 salınımı hastalığın sebat etmesinde önemlidir. Buna karşın Th1 sitokinler iyi bir granümatöz yanıtın olduğunun delilidir. Sarkoidozda akciğerdeki Th1 ve Th2 yanıtının kesin verileri yoktur. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyrindeki regülatör immün mekanizmayı anlamak için erken alveolit, granülom ve fibrozisi içeren çeşitli fazlara ait çalışmalara ihtiyaç vardır (21,27,28,29).

Aktif makrofajların metabolik aktivitesi ile serum, doku ve BAL'da ACE ve lizozim düzeyleri artar. T helper (CD4) lenfositlerin uyarısı ile B lenfositler aktifleşerek immün globülinlerin salgılanmasında artışa neden olur. Periferik kanda ve dokuda T supresör (CD8) hücreler artması sonucu geç tip aşırı duyarlılık deri testlerinin negatifleşmesine neden olur (30,31). Şekil 1' de sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 1. Sarkoidozda granülom oluşum mekanizmaları



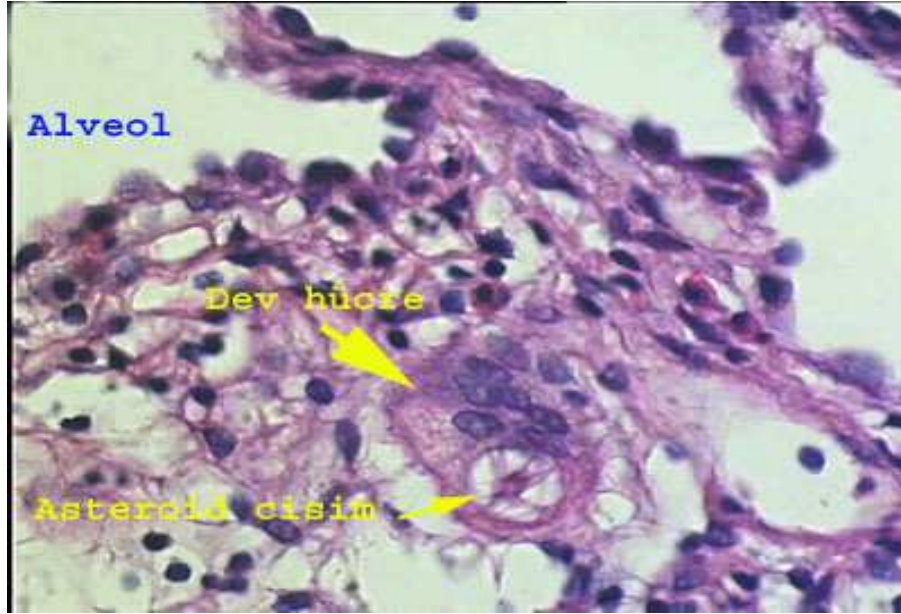
Resim 1. Biyopsi materyalinde granülom görünümü

Sarkoidozun patolojik belirleyicisi bu granülomlardır ancak granülomlarda sarkoidoz için spesifik ya da tanısal bir özellik bulunmaz. Nekroz içermeyen, lenfosit ve fibroblastlardan oluşan bir çerçeve ile düzgün sınırlı uniform granülomlar karakteristik lezyon olarak tarif edilmekle birlikte değişen oranlarda nekroz bulunabileceği de bildirilmektedir (Açık akciğer biyopsilerinden elde edilen örneklerde mikronekroz odakları görülebilir) (1,18).

İnfeksiyonlar (özellikle mikobakteri ve mantar), ekstresek allejik alveolit, kanserler (akciğer karsinomu, hodgkin, nonhodgkin lenfoma, seminoma), pnömonkonyozlar (özellikle berilyoz), ilaçlar, yabancı cisim gibi farklı durumlarda nonnekrotizan granülomlar görülebilir. Bazı hastalarda biyopsi materyalinin mikobakteriler için özel boyama, kültür, PCR incelemesi ile değerlendirilmesi gerekir. Ancak bunların da negatif olması spesifik bir etiyolojinin varlığını dışlamaz. Nonnekrotizan granülom ve inflamasyonla giden hastalıklardan ayrımı iyi yapılmalıdır (10,32).

Granülomların santralinde yerleşen dev hücreler ve epitelioid hücreler iki tipte inklüzyon cisimciği içerirler. Schaumann cisimleri 100 mikrometre çapa ulaşır. Kalsiyum ve demir içeren, genellikle inflamatuvar odağın etrafında konsantrik olarak

yerleşmiş, tabakalı bazofilik inklüzyonlar şeklindedir. Asteroid cisimler ise yıldız şeklinde, ışığı kıran, asidofilik yapılar olup, genellikle dev hücreler içinde bulunur ve başlıca lipoprotein metabolizması ürünlerinden oluşur (29).



Resim 2. Dev hücre ve Asteroid cisim

Oluşmuş granülom ya spontan olarak rezolüsyona uğrar ya da ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibrozis gelişir. Antijenik uyarının kalkması ile sitokin dengesinin sağlanması granülomda regresyonu başlatır. Sarkoid granülomda nekrotik epitelioid histiositlerin oluşturduğu apopitotik cisimciklerin bulunması, granülom rezorbsiyonunda sorumlu esas mekanizmanın apoptoz olduğunu düşündürmektedir (3,29).

Akciğer tutulumu tipik olarak peribronkovasküler, plevral ve interlober septal interstisyumda daha yoğundur. Hastalığın erken döneminde bu tutulum nonspesifik interstisyel pnömoni şeklindedir, ardından granülom gelişir. Erken dönemde granülomlar birbirinden ayrı ve histolojik olarak aktiftir. Bu noktalar genellikle mikroskopiktir, ancak birleşerek birkaç santimetre çapında 'nodüler sarkoidoz' dediğimiz ayrı kütleler oluşturabilir (20).

Pulmoner damarların granümatöz inflamasyonu sarkoidozda siktir. Elastik ve muskuler arterler, arterioller, venüller, venler, lenfatikler ve bronşial damarı içeren

her tip ve boydaki damarlar etkilenir. Granüloamatöz inflamasyon elastik laminanın ayrılmasıyla ilişkili olabilse de, damar duvarında nekroz olmaz ve tromboz nadirdir. Lüminal kompresyon olabilir. Granüloamatöz inflamasyonun peribronkovasküler ve septal yerleşimin yoğun olması nedeniyle sarkoidozda pulmoner ven ve arterin tutulumu oldukça sıktır (18,33,34).

Granülomlar hava yolu mukozasını da etkiler ve bronşial biyopsi örneklerinde sıklıkla görülür. Bazen ilerleyerek hava yolu stenozuna neden olabilir. Nadiren granüloamatöz inflamasyon bulgusu bronşial yıkama örneklerinde veya balgamda görülebilir.

Akciğer sarkoidozunun görünümü hastalığın evresine ve ağırlığına göre değişir. İnflamasyonun peribronkovasküler, plevral ve interlobuler septal interstisyumda yoğunlukta olduğu erken ve hafif dönemlerde görünüm lenfanjitik karsinomatozayı taklit edebilir. Hastalığın ilerlemesi ve parankimal interstisyum tutulumunun çok daha belirgin olması ile tüm lobül granülom ve fibrozis ile kaplanır. Bu olay genellikle üst lobların apikal bölgelerinde çok daha yoğundur ve oluşan fibröz doku traksiyon bronşektazilerine neden olur.

2.5 Klinik Özellikler ve Organ Tutulumu

Sarkoidozda semptomlar ve görülme sıklıkları farklılık göstermektedir. Hastaların %30'u asemptomatiktir ve tarama amaçlı çekilmiş akciğer grafilerindeki anormallik nedeniyle araştırılmıştır. Diğerleri kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar ile başvurabilirler. Ateş hastaların %15-20'sinde görülür. En yaygın olarak kişiler tutulan organa bağlı semptomlarla başvururlar.

Klinik akut, subakut, kronik olarak sınıflandırılır;

Akut; Hastalığın akut formda başlaması %10-15 olguda izlenir. Bu olguların yaklaşık %30'unda eritema nodosum mevcuttur. Bilateral hiler lenf adenopati, eritema nodosum ve poliartriküler artralji / artrit (Löfgren's sendromu) akut bir klinik tablodur (20). Prognoz çok iyidir. Bir kaç hafta veya ayda düzelir. Heerfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial paralizi ve ateş tablosudur.

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

Kronik form; 2 yıldan daha uzun süren akciğer hastalığı bulguları yada semptomlarından oluşur. Bu formda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı sarkoidoz yaygındır. [remisyonların tamamına yakını (% 85-90) 2 yıl içinde olduğu için referans süre 2 yıl olarak alınmıştır] (3,33).

Akciğer tutulumu; En sık tutulum bölgesi akciğerler olduğu için olguların 1/3-1/2 solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. En sık görülen solunumsal belirtiler nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır.

Öksürük çoğunlukla kuru ve şiddetlidir. Oluşumu değişik nedenlere bağlı olabilir; bazı çalışmalarda öksürüğü olan hastalarda endobronşiyal lezyon saptanırken, bazılarında öksürük ile ne bronş provakasyon testi ne de FEV1/FVC oranı arasında ilişki saptanabilmiştir.

Göğüs ağrısının mekanizması net değildir, daha çok mediastinal lenf nodları ile ilişkilendirilmektedir (35-37). Fizik muayenede wheezing raller duyulabilir veya normal olabilir (20).

Ateş, halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Ateş genellikle hafiftir, ancak bazen 39-40 °C' ye yükselebilir. Nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında sarkoidoz mutlaka düşünülmelidir. Genellikle 2-6 kg kadar kilo kaybı olur, gece terlemesi seyrek (1-3,18).

Üst Solunum Yolları tutulumu; Nadirdir. Epiglot tutulumu ciddi hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Larenkste granülomlar görülebilir (20). Laringeal sarkoidoza bağlı ciddi ses kısıklığı ve stridorun yanısıra üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı nadiren akut solunum yetmezliği görülebilir.

Lenf Nodu; Lenfadenopati sarkoidozun yaygın bir özelliğidir. Hastaların %75 ila %90'ında intratorasik lenfadenopati vardır. En sık hiler lenf nodlarında gözlenir. %5-

30 hastada periferik lenfadenopati vardır (38). En sık tutulum servikal, aksillalar, epitroklear ve inguinal lenf bezlerinde görülür. Lenf bezleri palpasyonla hareketlidir, hassasiyet yoktur, ülserasyon ve akıntı görülmez (1).

Kardiyovasküler sistem; % 5 olarak bildirilmesine rağmen, genç erişkinlerde halen mortalitenin önemli nedenlerinden biridir ve yapılan otopsilerle bu oranın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Direkt veya indirek etkilenir. İndirek etkilenmesi parankim fibrozisine bağlı hipoksemiye, ya da nadir olarak büyümüş lenf bezlerinin pulmoner damarlara bası yapması sonucu ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale şeklinde olur (40,41). Miyokardın direkt tutulumu otopsi çalışmalarında %25 gösterilmişse de klinikte nadir görülür. Ani ölüm, paroksizmal aritmi, mitral yetmezliği gibi kapak anomalileri, küçük damar tutulumu nedeniyle anjina benzeri göğüs ağrısı, sol kalp yetmezliği ve ventrikül anevrizması ile ortaya çıkabilir (20,41). Elektrokardiografi patolojiyi göstermede yetersiz kalabilir, 24 saatlik holter monitorizasyonu, 18F-2-fluoro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi ve kardiyak MR'ın tanıda faydalı olduğuna dair sonuçlar vardır (42,43)

Deri Tutulumu; % 20-35 oranında görülür. Lezyonlar, histopatolojik olarak sarkoid granülomların gösterilebildiği spesifik deri lezyonları (lupus pernio vs.) ve deride reaktif değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan nonspesifik deri lezyonları (eritema nodosum, iktiyoz, eritema multiforme benzeri) olmak üzere kabaca ikiye ayrılır. En sık görülen nonspesifik lezyon eritema nodosumdur. Tipik olarak alt ekstremitelerde görülen yumuşak, multiple, genellikle ülserleşmeyen cilt nodülleridir. Lezyona komşu eklemler genellikle ağrılı ve şiştir. Eritema nodosum genellikle 6-8 haftada kendiliğinden düzelir, tekrarlayan epizodları nadirdir. Eritema nodosum, sarkoidozda iyi prognostik faktörlerden biri olması açısından önemlidir (1,3,18,44,45). Spesifik cilt lezyonlarından olan lupus pernio, kronik sarkoidozda görülür; burundan başlayarak yanak, çene ve kulak memelerine doğru genişleyebilen morumsu papül veya plaklardır. Nadiren tamamen geriler (1,3,18,20).



Resim 3. Lupus pernio



Resim 4. Makülopapüler lezyon

Göz tutulumu; Sarkoidozlu hastaların % 11-83'ünde görülebilir. Tüm üveitli hastaların % 3-7'sinde etyoloji sarkoidozdur. En yaygın belirtisi üveittir. Anterior-posterior üveit, konjunktival nodüller, lakrimal bezde genişleme, retina, sklera ve lens tutulumları görülebilir. Kronik üveit, iris ve lens arasında yapışıklıklara yol açarak katarakt ve glokoma neden olabilir (5,16,20,46-49).



Resim 5. Konjunktivada granülom

Tükrük ve Gözyaşı bezleri tutulumu; Parotisin tek ya da çift taraflı ağrılı büyümesi hastaların yaklaşık %6 sında ortaya çıkar ve bunların % 40'ı kendiliğinden iyileşir. Parotis bezi tutulumu, üveit, ve fasial paralizinin varlığı Heerfordt sendromu olarak adlandırılır (1,20).

Sinir sistemi; Nörolojik tutulum hastaların %10'undan azında görülür. Periferik, kranial sinirler, beyin, spinal kord ve meninksler tutulabilir. En sık ikinci ve yedinci kranial sinirler tutulur. Genellikle hastalığın erken evresinde ortaya çıkarlar ve tedaviye cevapları iyidir. Nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık % 50-75'inde nörolojik bulgular ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (1,3). Hipofiz ve hipotalamus tutulumu diabetes insipitusa neden olabilir (38,46). Nörolojik semptom ve bulguları olan hastalara bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır.

Endokrin ve renal tutulum; Bozulmuş kalsiyum metabolizması sarkoidozda görülen en sık endokrin anormalliktir. Sarkoid granülomlarındaki aktive makrofajlar tarafından 1,25 dihidroksi vitamin D üretimindeki artış, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açar. Persistan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve nadiren böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (49-51). Böbrek parankiminin direkt tutulumu bağı interstisyel nefrit de gelişebilir (52,53).

Karaciğer ve dalak tutulumu; Karaciğer biyopsilerinde sarkoidozlu hastalarda %50-80 oranında granülomlar bulunmasına rağmen hepatomegali hastaların % 20'sinden azında görülür. Hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğudur (2,3,4). Nadiren portal ven ve hepatik ven obstrüksiyonu sonucunda portal hipertansiyon ve Budd-chiari sendromu da oluşabilir (18,46).

Kas ve eklem tutulumu; Kronik myopati genellikle kadınlarda ortaya çıkar. Proksimal kas güçsüzlüğü yaygın görülen bir bulgudur; kortikosteroide bağı miyopati ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hastaların % 25-39'u eklem ağrısı tarifler (1,18). Üç tip eklem tutulumu bildirilmiştir. Bunlar eritema nodosum, hiler lenfadenopati, ve ateşle birlikte görülen gezici poliartrit, tek yada tekrarlayan ataklarla giden poliartriküler veya monoartriküler artrit ve persistan artritir. El ve ayak terminal falankslarında zımba deliğı gibi kistik kemik lezyonları sarkoidoz için tipik bulgudur. Bunlar Juckling kisti olarak isimlendirilir. Daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülür (1,20).

Diğer; Gastrik sarkoidoz (54), meme tutulumu (55,56) ve endometrial sarkoidoz (57) gibi nadir tutulumlar da bildirilmiştir.

2.6 Tanı Yöntemleri

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik tablo varlığında, histolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Tanıda histopatoloji önemlidir ama her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Tüberküloz ve mantar infeksiyonları başta olmak üzere pek çok infeksiyon etkeni, berilyum, diğer bazı metallere maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir (32,35,37).

Sarkoidoz sistemik bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları konusunda dikkatli olmalıdır.

Klinik olarak sarkoidoz düşünülen hastalarda ilk basamak biyopsi için uygun yerin seçilmesidir. Dikkatli bir muayene ile cilt, dudak, periferik lenf nodları gibi uygun biyopsi yerleri saptanabilir.

2.6.1 Radyoloji

Evre 0: Radyolojik anormallik yok

Evre I: Hiler ve mediastinal lenfadenopati var, akciğer görünümü normal

Evre II: Hiler ve mediastinal lenfadenopati ile birlikte akciğer tutulumu

Evre III: Diffüz akciğer tutulumu var, lenf bezi büyüklüğü yok

Evre IV: Fibrozis

Evreleme sistemi hastalığın gidişi hakkında öngöründe bulunmada yardımcı olur. Üçbinaltıyüzyeltmişaltı hastanın izlendiği bir çalışmada hastaların %8'i evre-0; %51'i evre-I; %29'u evre-II; %12'si evre-III olarak bulunmuştur (58). Hastaların takibinde evre birdeki hastaların %65'inde radyolojik bulguların gerilediği görülürken bu oran evre iki hastalarda %49 ve evre üç hastalarda %20 olarak bulunmuştur.

Hastaların %50'sinde ilk çekilen akciğer grafisinde görülen patoloji akciğer anormalliği olmaksızın lenf bezi büyüklüğüdür. Bilateral ve sağ paratrakeal lenf bezi büyümesi sık görülür ve tipiktir. Hiler lenf bezi büyümesi olmaksızın tek başına paratrakeal lenf bezi büyüklüğü oldukça nadirdir. Lenfadenopatilerin görüldüğü diğer bölgeler aortikopulmoner pencere ve subkarinal alandır (59). Anterior mediastinal lenf bezi büyümesi nadirdir, radyolojik olarak hastaların %15'inde görülür (60).

Hiler lenf bezi büyümesi genellikle bilateral ve simetriktir. Tek taraflı büyüme çok nadir olup %3-5 oranlarında bildirilmektedir (61). Sarkoidozda bilateral simetrik hiler ve paratrakeal lenfadenopati görülürken tüberkülozda genellikle tek taraflıdır. Hodgkin lenfomada ise anterior mediastinal ve paratrakeal tutulum ön plandadır, hiler tutulum varsa genellikle tek taraflıdır.

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %40'ında hasta ilk başvurduğunda radyolojik olarak parankim tutulumu saptanır ve seyri esnasında bu oran %50-65'i bulur (62,63). Bunların yaklaşık %30'unda birlikte lenfadenopati vardır (evre-II); geri kalan %10'unda ise lenf bezi büyüklüğü yoktur.

Parankimal lezyonları tipik olarak bilateral ve simetriktir ve hastaların %50-80'inde ekseriya üst zonlar tutulur. Nadiren hastalık tek taraflıdır. En sık görülen radyolojik pattern nodül ve retikülonodüler lezyonlardır. Daha nadir olarak retiküler lezyonlar, alveolar konsolidasyon ve buzlu cam görünümü vardır (64).

Nodüler görünüm: Hastaların %30-60'ında akciğer grafisinde görülür. Nodüllerin kenarı genellikle düzensiz olup, esas olarak orta ve üst zonları tutar. Bunlar yoğun olarak bronkoarteryel, plevral ve interlober septa komşuluğundaki interstisyumda bulunur. Özellikle orta ve üst zonda bronkoarteryel interstisyumun nodüler kalınlaşması hastalık için tipiktir (65).

Retikülonodüler görünüm: Nodül ve interlobüler lineer lezyonların birlikte olması retikülonodüler görünüm verir.

Retiküler görünüm: HRCT 'de düz ya da nodüler bir şekilde interlobüler septal kalınlaşma hastaların %20-90'ında, septum dışında düzensiz çizgiler ise %20-70'inde görülür.

Konsolidasyon: Parankim tutulumu olan sarkoidozlu hastaların %10-20'sinde parankim konsolidasyonu ön plandadır. Konsolidasyon üst zonlarda daha belirgin olup simetriktir. Çoğunda hava bronkogramları vardır.

Buzlu cam görünümü: Hastaların çoğunda buzlu cam görünümünü küçük nodüller oluşturur.

Fibrozis: Tipik olarak üst zonları tutar. Hilusların yukarı çekilmesine, bül oluşumuna, traksiyon bronşektazilerine ve kompansestis olarak alt lobların aşırı havalanmasına neden olur. Fibrozis ciddi ise pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonalenin radyolojik bulguları da ortaya çıkar.

HRCT de peribronkovasküler alanda, hilustan periferik ışınal uzanan yapılar şeklinde görülür (66).

Diğer Radyolojik Belirtiler:

Akciğer Tutulum: Kavite nadir görülür ve genellikle diğer parankim patolojileri ile birlikte olur (67). Atelektazi de nadir görülen bir bulgudur.

Plevra Tutulum: Hastaların %2-7'sinde plevral effüzyon gösterilmiştir. Plevra tutulumu kısmen ileri dönem sarkoidozda görülür ve genellikle plevra biyopsisinde nekroz göstermeyen granülomlar görülür.

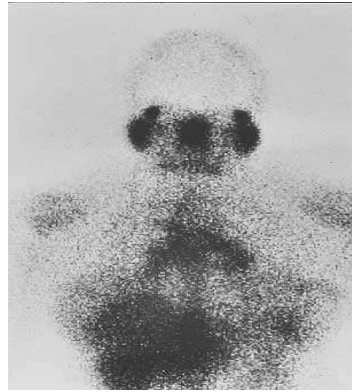
Kardiyovasküler Tutulum: Histolojik incelemelerde kalp, perikard ve pulmoner arter tutulumu oldukça sık olmasına karşın radyolojik bulgu verecek kadar ciddi tablo nadirdir. Akciğer grafisinde görülen kalp büyüklüğü kardiyomiyopati, kapak hastalığı, perikardial effüzyon ve sol ventrikül anevrizmasına bağlı ortaya çıkabilir (68).

Abdominal Tutulum: Abdominal lenf bezi büyüklüğü, hepatomegali ve splenomegali görülebilir. Gastrointestinal tutulum çok nadirdir, olguların %10'dan azında gastrik sarkoidoz bulunabilir. Gastrointestinal tutulum genellikle klinik belirti vermez (54).

2.6.2. Gallium 67 Sintigrafisi

Sarkoidozda Gallium 67 sintigrafisi hastalığın aktivitesini gösteren bir inceleme yöntemi olarak yıllardır kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğunda BAL sıvısı lenfosit sayısı ile gallium sintigrafisi arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmektedir.

HRCT yaygın olarak kullanılmaya başlandıktan sonra kullanımı azalmıştır. Günümüzde sadece ekstratorasik tutulum ile gelen hastalar gibi tanı güçlüğü çekilen hastalarda kullanılmaktadır (69,70) (Resim 6).



Resim 6. Ga 67 sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu

2.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Sarkoidozlu hastaların çoğunda görülen solunum fonksiyon bozukluğu restriktif tiptedir, ancak birçoğunda birlikte obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğu da görülebilir. Nadiren tek başına obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğu vardır (3,18,71). Uzun dönemli izlem çalışmaları parankim lezyonlarının ağırlığı ile solunum fonksiyonlarındaki bozulmalar arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (72). Birçok araştırma, radyolojik evrenin ilerlemesi ile diffüzyon kapasitesinde azalma sıklığında bir artış olduğunu göstermiştir. Sarkoidozda alveolokapiller yatakta daralma, alveola-kapiller membranın kalınlaşması ve pulmoner kapiller kan hacminin azalması difüzyon kapasitesini azaltan nedenlerdir. Bozulmuş diffüzyonun hem membran hem de kan komponenti vardır. Yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalıklarında membran komponentinin daha önemli olduğu gösterilmiştir. Membran komponenti içinde ortalama alveolar yüzeyin azalmasının membran kalınlığının artışından daha fazla rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok hastada DLCO

düşerken, DLCO/VA oranının normal ya da normale yakın olması bunun kanıtıdır (30). Göğüs grafisi normal ve semptomsuz hastalarda diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğu halde DLCO'da % 25-50 oranında düşüklük görülebilir (1,2). Radyolojik bulgularla en iyi korelasyon gösteren fonksiyon parametresi, egzersiz testinde gaz değişiminin bozulmasıdır (73).

Egzersiz testinde hipoksemi ve anormal kalp hızı gibi dolaşım sistemi anormallikleri de görülebilir. Bu anormallikler kardiyak sarkoidoz nedeniyle sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalmaya bağlı olabileceği gibi, akciğer parankim hastalığına bağlı sağ yetmezliğe de bağlı olabilir (20).

Altı dakika yürüme testi yaygın olarak idiopatik pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, sarkoidoz gibi çeşitli akciğer hastalıklarında ve örneğin kronik karaciğer hastalıkları, multiple skleroz ve kalp yetmezliği gibi akciğer dışı hastalıklarda hastaların fonksiyonel durumunun tespiti için kullanılır (73-76). Altı dakika yürüme testi akciğer hastalıklarını değerlendiren standart egzersiz testine göre kolay, basit, tekrar edilebilir, ucuz ve daha az ekipmanla yapılabilir. Bu sebeple standart egzersiz testinin yerini almıştır (74-76). 6 dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Kolay yapılabilir ve değerlendirilebilir; ekip gerektirmez. Test hastanın 6 dakikalık zamanda yürüyebildiği mesafeyi ölçer.

Kullanım endikasyonları:

1-Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırma

- Akciğer transplantasyonu veya rezeksiyonu
- Akciğer volüm küçültme ameliyatları
- Pulmoner rehabilitasyon
- KOAH'da ilaç tedavisine cevap

- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

2-Fonksiyonel Durumu Ölçmede

- -Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- -Kistik fibrozis
- -Kalp yetmezliği
- Periferik vasküler hastalık
- Yaşlı hastalarda

3-Hastaneye yatış ve ölümü öngörmeye

Kesin kontrendikasyon:

- Son bir ay içinde miyokard enfarktüsü
- Unstabil angina öyküsü

Relatif kontrendikasyon:

- İstirahatte taşikardi (>120)
- Kontrolsüz Hipertansiyon

Bu test sırasında maksimal oksijen tüketimi hesaplanamaz. Kişinin günlük yaşam aktivitesinin değerlendirilmesine olanak tanır. Doktorun test esnasında bulunmasına gerek yoktur, fakat önerilen; nefes darlığı, bronkospazm ve angina müdahale edebilen kardiyopulmoner resütasyon sertifikalı teknisyen kullanılmasıdır (77,78).

KISA YÜRÜME MESAFESİNE SEBEP OLANLAR:

- Kadın cinsiyet

- Kısa boy
- Yaş
- Vücut ağırlığının fazla olması
- Kısa koridor
- Düşük motivasyon
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; astım, kistik fibrozis
- Angina, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp hastalığı, inme, Transient iskemik atak, periferik vasküler hastalık,
- Artrit

Egzersiz sırasında nefes darlığının değerlendirilmesi önemlidir. Bunun için egzersiz öncesi ve sonrası nefes darlığının şiddetinin değerlendirildiği Borg veya Visuel Analog scala (VAS) geliştirilmiştir. Egzersiz sonrası dispne skorunu belirlemek için Borg skalası kullanılmıştır. Borg skalası, dispne şiddetinin sözlü ifadesinin sayısal olarak ve nonlinear bir şekilde belirtilmesidir. Egzersiz uygulanacak hastalarda kullanımı daha kolaydır (79,80) (Tablo 1).

Tablo 1. Borg Skalası

BORG SKALASI

- 0 Nefes darlığı yok
- 0,5 Çok çok hafif(ancak fark edilir)
- 1 Çok hafif
- 2 Hafif
- 3 Orta
- 4 Biraz ciddi
- 5 Ciddi
- 6
- 7 Çok ciddi
- 8
- 9 Çok çok ciddi (hemen hemen maksimal)
- 10 Maksimal

2.6.4. Laboratuvar Bulguları

Sarkoidozlu hastalarda tanıyı desteklemek, patogenezi açıklayabilmek, tedaviye yanıt verebilecek hastaları belirlemek, tedaviye yanıt izlemek ve hastalığın prognozu hakkında fikir yürütebilmek için bir çok laboratuvar yöntemleri kullanılır.

Serum ve BAL sıvısı ACE düzeyinin tanısal değerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. ACE normal akciğerlerde kapiller endotel hücrelerinde bulunan bir dipeptidil karboksipeptidazdır (18). İnflamasyonda artan alveolar makrofajlardan ve aktive edilmiş epiteloid hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sarkoidozlu hastalarda BAL sıvısında ACE düzeyi normal serum düzeyi olan hastalarda bile

yüksek bulunabilir. Aktif sarkoidozu olan hastaların serumunda da yüksek bulunur. Spesifik olmadığı için ve hastalığın erken döneminde ve inaktif sarkoidozda yeteri kadar sensitif olmadığı için tanısal değeri kısıtlıdır.

Hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsemi. %30'unda hiperkalsiüri görülür (50,51).

Hematolojik anormallikler de sık görülür. Lökopeni ve lenfositopeni sık görülür. Hastaların çoğunda hafif eozinofili vardır. Trombositopeni nadirdir ve kötü prognoz bulgusudur (20).

2.6.5. Bronkoalveolar Lavaj

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde BAL da %85 makrofaj, %7-12 lenfosit, %1-2 nötrofil bulunur. T helper / T süpressör oranı 1,5 - 1,8'dir. Sarkoidozlu olgularda BAL da total hücre sayısında artış görülür. CD4/CD8 oranının 3,5'in üzerinde olması hastalık lehinedir. Pulmoner tüberküloz, lenfanjitis karsinomatoza, ilaçlar, kollajen doku hastalıklarına bağlı interstisyel pnömoniler ve idiopatik pulmoner fibrozisli olgularda da sarkoidoza benzer BAL bulguları görülebileceği bildirilmiştir (18).

2.6.6. Biyopsi

Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Tanı için biyopsi gerektiğinde genellikle bronkoskopik biyopsi alınır. Karakteristik kazeifikasyon içermeyen granülomlar bronkoskopik biyopsiler ile kolayca elde edilebilir. En yaygın olarak fiberoptik bronkoskop ile transbronşial akciğer biyopsisi (TBBX) alınır. Tanı oranı %40-90 dır. Transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ile mediastinal lenf nodları aspirasyonu tanı oranını arttırabilir (81). Endobronşial biyopsi ile de tanı konabilir. Ancak tanı oranı %40 - 60 gibi daha düşüktür. Bronkoskopik biyopsiler tanısal değilse, mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu biyopsisi, video eşiliğinde torokoskopik akciğer biyopsisi (VATS), veya açık akciğer biyopsisi yapılabilir (82).

Tükrük bezi, konjunktiva gibi diğer organ biyopsilerinde tanı oranı daha düşük olduğu için genellikle kullanılmaz.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dudak biyopsisinin tüberküloz ve sarkoidozu

ayırmada yararlı olduğu saptanmıştır. Tüberkülozlu hastalarda dudak biyopsisi negatif çıkarken, sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında granülom bulunduğu görülmüştür (83)

2.6.7. Tüberkülin Deri Testi (PPD)

Sarkoidozda gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri (tüberkülin, dinitroklorobenzen) bozulabilir. Sarkoidozlu olguların %30-70'inde görülür. Granümatöz inflamasyon sahalarında IL-2, monosit kemotaktik faktör (MCF) ve migrasyon inhibisyon faktör (MIF) dahil, büyük miktarlarda lenfokinleri prolifere eden ve salgılayan yardımcı T l lenfosit hakimiyeti vardır. Bu lenfokinler, T lenfosit proliferasyonunu artırmanın yanında, dolaşımdan monositleri toplayarak ve muhafaza ederek immün yanıtı indüklerler. Sonuç olarak, yardımcı T lenfosit ve monosit trafiği tercihen granülom oluşumuna katılır. Bu, periferik kanda süpresif hücrelerin artmasına yol açar ve kompetitif olarak gecikmiş aşırı duyarlılık deri testi sahalarında mevcut yardımcı T hücreleri ve monositleri azaltır (84).

2.6.8. Kweim-Stilzbach Testi

Aktif sarkoidozlu hastaların dalaklarından hazırlanan süspansiyonun intradermal enjeksiyonu ile 4 - 6 hafta sonra ortaya çıkan papülde granülom yapısının gösterilmesi esasına dayanır. Kweim testi, standart preparatının olmaması, uzun zaman alması ve potansiyel sağlık riski nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (3).

2.7 Tedavi

Sarkoidoz öncelikle akciğer ve lenfatik sistemleri etkileyen bir sistemik granümatöz hastalıktır. Olguların %90'dan fazlasında akciğerler etkilenmiştir. Klinik belirtiler ırka, hastalığın süresine, tutulan organa, tutulumun yaygınlığına ve granümatöz olayın aktivitesine göre değişmektedir (1). Sarkoidozun tedavi endikasyonları, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olmasıdır

(18,33). Steroid tedavisi verilen hastalarda nüks çok sık görülürken, tedavi almayan olgularda çok nadirdir (85-87).

Tartışmasız kabul edilen mutlak tedavi endikasyonları; kardiyak ve nörolojik tutulum, hiperkalsemi ve lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur. Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidler denenmelidir. Deri lezyonları, anterior üveit veya öksürük lokal steroidlerle tedavi edilebilir. Göz için lokal tedavi göz damlası ve perioküler steroid enjeksiyonunu kapsar. Deri için florlanmış kortikosteroidler topikal tedavide sıklıkla başarılıdır. Diğer bildirilmiş tedaviler topikal takrolimus ve laser tedavisidir. Sarkoidozun en sık tutulumu pulmoner hastalıktır ve pulmoner sarkoidoz relatif bir tedavi endikasyondur. Asemptomatik olgular tedavi edilmemelidir. Pulmoner semptomlar en sık tedaviye neden olan durumlardır (1,30,37,85-87). Pulmoner hastalık için topikal tedavinin sonuçları net değildir. Budesonid en geniş çalışılmış inhale KS dir. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 18 aylık tedaviden sonra budesonid plaseboya göre solunum fonksiyonlarını iyileştirmede daha başarılı olmuştur (85).

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon sıktır. Spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ayda olur ama 2-5 yıla kadar uzayabilir. Hastalığı 2 yıldan eski olan olgular kronik olgular olarak kabul edilir. Kronik olgularda genellikle ilerleyici veya tedavi gerektiren inatçı hastalık söz konusudur. Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan olgular tedaviye alınmalıdır.

Evre dört olgular steroid/immünsüpresif tedaviye pek yanıt vermez. Ancak semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara daha çok destek tedavi gerekecektir. Ekstrapulmoner sarkoidozda yukarıda sayılan mutlak tedavi endikasyonlarına ek olarak; ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular; fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu; hipersplenizm; üst solunum sistemi tutulumu, görünümü bozan cilt lezyonu veya LAP varlığı; miyopati; ağız yada göz kuruluğu ile seyreden parotis yada lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünülmelidir.

2.7.1. Kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroidlerin (KS) akut hastalıkta etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Akciğer grafisinde ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde anlamlı düzelme saptandığı gösterilmiştir (13,18,31,33,37,88). Prednizolonun ilk başlangıç dozu çeşitli merkezlerde değişmekle birlikte çoğu klinisyen günde 20-40 mg arasında prednizolon veya eşdeğer dozda steroid önermektedir. Kortikosteroid tedavisinde anahtar konu, kabul edilebilir en uygun zamanda steroidi azaltmaktır. Klinisyen yakalayabileceği maksimum iyilik halini sağlayan minimum steroid tedavisi ile tedaviyi sürdürmelidir. Toplam tedavi süresinin en az bir yıl olması genel olarak kabul edilmektedir (13,18,88). Genellikle 4-8 haftada tedaviye yanıt alınır. Altı ila sekiz haftada yanıt vermeyen olgular steroid dirençli kabul edilmeli ve tedavi kesilmelidir. Steroid başlanan olgular steroid yan etkileri konusunda uyarılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

2.7.2. İn hale Kortikosteroidler

İnhaler steroidlerin pulmoner sarkoidozdaki yeri henüz tam aydınlanmamıştır. Günümüzde rutin tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir. Hafif pulmoner hastalığı olan olgularda başlangıçtaki oral steroid tedavisinin ardından idame tedavisinde veya sadece öksürük yakınması ya da bronş hiperreaktivitesi olan olgularda düşünülebilir(18,86,88). Budesonid en geniş çalışılmış inhale steroiddir. Yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmada 18 aylık tedavi sonrası budesonid, plaseboya göre solunum fonksiyonlarını iyileştirmede daha başarılı olmuştur. Fakat bu çalışma sadece inhale steroidle yapılmamış olup, üç aylık sistemik steroid tedavisini takiben 15 ay inhale steroid tedavisini kapsıyordu (88). Akut sarkoidozda yapılmış başka bir çalışmada flutikazonun öksürük şikayetine faydası olacağı gösterilmiştir (89).

2.7.3. Antimikrobiyal İlaçlar

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle romatoid artritte antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda deri lezyonlarında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)2D

üretimini inhibe ettiği ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiürüde steroid yerine kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Sarkoidozun tedavi gerektiren karaciğer tutulumlarında kortikosteroidlere bağlı sorunlar çıkarsa ikinci sıra ilaç olarak klorokin kullanılabileceği bildirilmektedir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler çıkan nörosarkoidozlu olgularda klorokin ve hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir.

En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin oküler toksisite riski klorokine göre daha düşüktür.

Klorokin 250mg/gün, hidroksiklorokin 200mg/gün kullanılabilir; altı aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmesi önerilmektedir (1,33,86).

Deri sarkoidozunda minosiklin ve doksisisiklinin yararlı olabileceğini belirten yayınlar vardır (13,86).

2.7.4. Sitotoksik İlaçlar

Sitotoksik ve immünsüpressif ilaçlar son yıllarda nonneoplastik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Hastalığın steroide yanıtı olmaması ya da önemli steroid yan etkilerinin çıkması bu ilaçlar için başlıca endikasyondur. Bu endikasyon kronik sarkoidoz için de tartışılmaktadır. Steroide refrakter ya da steroid yan etkilerini tolere edemeyen kronik olgularda bu ilaçların kullanılabileceği belirtilmektedir.

Bu ilaçların etkinlikleri ve yan etkileri değişmekle birlikte ortak yan etkileri hematolojik ve gastrointestinal toksisite; teratojenik ve karsinojenik etkidir.

Metotreksat (MTX); akciğer deri, göz ve nörolojik tutulumda etkilidir. Bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antiinflamatuvar ve immünmodulator bir ajandır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi tedaviye cevap verir. Akut olgularda (<2 yıl olup steroid gerektiren olgular) steroidle birlikte verildiğinde altı aylık kullanımdan sonraki dönemde steroid dozunda azalma sağladığı gösterilmiştir. MTX için önerilen doz haftada bir 10mg'dır. İlk iki ay iki haftada bir, sonra dört haftada bir tam kan kontrolü, her ay karaciğer ve böbrek

fonksiyon testlerinin kontrolü önerilmektedir (18,33,90).

Azothioprin; Azothioprin bir pürin analogudur. İdiyopatik pulmoner fibrozis dahil birçok interstisyel akciğer hastalığında steroid dozunu azaltmak için kullanılmaktadır. Sarkoidozda kullanımı oldukça yaygındır. Ancak bu yaklaşımı destekleyen çalışma sayısı sınırlıdır. En büyük avantajı MTX'dan daha düşük hepatotoksisite yapmasıdır.

Tedaviye 50mg/gün dozunda başlanması, 2-4 haftada bir 25-50mg artırılarak 100-200mg/gün dozunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (33,86,91,92).

Klorambusil; alkileyici ajanlardandır. Düşük doz steroid ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Ancak klorambusilin diğer ajanlardan daha etkili olmaması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (92,93).

Siklofosfamid; alkileyici ajanlardandır. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobulin üretimini baskılar. Refrakter nörosarkoidoz tedavisinde etkilidir. Major komplikasyonlar; nötropeni, gastrointestinal şikayetler, hemorajik sistit ve artmış malignite riskidir. Günde 100-150mg oral ya da 2 haftada bir 1-1.5g intravenöz olarak uygulanabilir (93,94).

2.7.5. Antisitokin Tedaviler

Sarkoidoz patofizyolojisinde sitokinler ve kemokinler çok önemli yer tutmaktadır. Sitokinlerin patogenetik rolünün anlaşılması tedavide sitokin antagonistlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. TNF alfa sarkoidoz patogeneziindeki en önemli sitokinlerdendir. Bu nedenle konvansiyonel tedavilere refrakter sarkoidozun tedavisinde anti-TNF alfa stratejilerin yeri olabileceği düşünülmektedir.

TNF alfa salınımını inhibe eden Pentoksifilin ile 18 sarkoidozlu olguda yapılmış bir çalışma olumlu sonuçlar vermiştir.

Bir sedatif olan Talidomidin aktive monositler tarafından TNF alfa salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Deri sarkoidozunda talidomid yararlıdır. Teratojenik etkisi nedeniyle çok dikkatli olunmalıdır.

TNF alfa antagonisti monoklonal antikorların sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür. Bu gruptan infliximabın refrakter cilt, göz ve nörolojik hastalıklarda kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (95,96). İlaç ilk iki hafta haftada iki defa , diğer dozları 4-8 haftada bir subkutan verilir. Yapılan çalışmalarda FVC de düzelme izlenirken 6 dakika yürüme testinde, yaşam kalitesi değerlendirmesinde, dispne skorlamasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. FVC deki düzelmenin klinik önemi kuşkulu bulunmuştur (86,95,96). Önemli yan etkisi latent tüberkülozu reaktif etmesidir. Ağır konjestif kalp hastalığı olanlarda artmış mortalite ile beraberdir.

Etanercept ile olumlu etki sağlanamamıştır, hatta etanercept tedavisi sırasında sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir. Bu ilaçlarla ilgili en büyük sorunlardan biri tüberküloz riskindeki artıştır (33,86).

2.7.6. Diğer Tedaviler

Nörosarkoidozda hidrosefali ya da kitle lezyonları için cerrahi gerekebilir. Az sayıda nörosarkoidozlu olguya radyoterapi uygulanmıştır, ancak önemli yan etkileri vardır.

Kardiyak tutulumda antiaritmikler, kalp yetmezliği tedavisi, pace-maker uygulanması gerekebilir .

Semptomatik hepatik sarkoidozlu olgularda ursodeoksikolik asit ile başarılı sonuç alınabilir.

Bronşektazi, kor pulmonale gelişen olgularda antibiotik, bronkodilatör, oksijen ve diüretik tedavi gerekir.

Son dönem organ yetmezliği gelişen olgular için transplantasyon düşünülmelidir (33,85). Tablo 2'de sarkoidozda kullanılan ajanların dozları, kullanım endikasyonları ve yan etkileri verilmiştir.

Tablo 2. Sarkoidozda tedavide kullanılan ajanlar

İLAÇ	ENDİKASYON	DOZ	YAN ETKİ	SPESİFİK TAKİP
Prednizon/ Prednizolon	Akut, Kronik, Refraktor	Başlangıç 40mg/gün kronik 5-40 mg/gün oral	Kilo alımı, DM,HT, OP, Enfeksiyon	Kemik dansite, kan şekeri/ Hb A1C, Kilo, Kan basıncı
Hydroksiklorokin	Akut, Kronik	200-400 mg/gün oral	Oküler, Döküntü	Her 6-12 ayda bir göz muayenesi
Klorokin	Akut, Kronik	250-500 mg/gün oral	Oküler, Döküntü	Her 6-12 ayda bir göz muayenesi
Metotrexat	Kronik, Refrakter	10-15 mg/haftada oral	Lökopeni, Bulantı, Hepatotoksisite	CBC,1-3 ayda bir BFT ve KCFT
Azotioprin	Kronik, Refrakter	50-200 mg/gün oral	Bulantı, Lökopeni, Hepatotoksisite, Enfeksiyon	CBC, her 1-3 ayda KCFT
Siklofosfamid	Refrakter	500-2000 mg IV 2-4 haftada bir 100-150 mg/gün oral	Bulantı, lökopeni, Enfeksiyon, hemorajik sistit, kanser	CBC,her doz öncesi BFT, Her ay üriner muayene, hematüride sistoskopi
Talidomid	Kronik, Refrakter	50-200 mg/gün oral	Teratojenik, somnolens, konstipasyon	Aylık gebelik testi
İnfliximab	Kronik, Refrakter	3-5 mg/kg iki hafta haftada iki defa, sonra 1-2 ayda bir subkutan	İnfeksiyon, allerjik reaksiyon, teratojenik	İlk dozdan önce PPD, ilk infüzyonda dikkatli olunmalı

3. MATERİYAL METOD

1 Ocak 2008- 31 Aralık 2009 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliğine başvuran sarkoidoz tanısı yeni konan veya sarkoidoz tanısıyla takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya etik kurul onayı (Karar no:2008-609) alındıktan sonra başlandı. Helsinki Deklarasyonu uyarınca her hastaya çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Sarkoidoz tanısı, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, histopatolojik olarak “nekroz içermeyen granülamatöz iltihabın gösterilmesi ve mikobakteriyel enfeksiyonun dışlanması ile konmuştur. Mikobakteriyel enfeksiyonlar kültür sonuçlarında üreme olmaması ile dışlandı. Bütün hastalardan anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Akciğer grafisi, sarkoidozun tanı ve takibinde gerekli görülen biyokimyasal parametreler(örn: serum ACE düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi), solunum fonksiyon testleri, total akciğer kapasitesi (TLC), karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testi yapıldı ve St. George’s Solunum Anketi doldurularak klinik değerlendirme yapıldı. Extrapulmoner tutulumu düşündüren semptom ve bulguları olan hastalar için konsültasyon istendi. Gerekli görülenlerden ek tahlil istendi (örn: Cranial MR, EKO) (97,98). Tüm hastalara toraks tomografisi ve/veya HRCT çekildi. Radyolog ve Göğüs hastalıkları doktoru tarafından değerlendirildi. Hastaların akciğer grafileri Scadding sınıflamasına göre sınıflandırıldı (99):

Evre 0: Radyolojik anormallik yok

Evre I: Hiler ve mediastinal lenfadenopati var, akciğer görünümü normal

Evre II: Hiler ve mediastinal lenfadenopati ile birlikte akciğer tutulumu var

Evre III : Diffüz akciğer tutulumu var, lenf bezi büyüklüğü yok

Evre IV: Fibrozis

Bütün hastalara aynı gün spirometri, DLCO ve body pletismografi ile TLC içeren statik akciğer volümleri ölçüldü ve 6 dakika yürüme testi yapıldı. Solunum fonksiyon testleri Sensor Medics Vmax 22 cihazı kullanılarak yapıldı. $FEV1/FVC < \%70$ ise obstrüktif tip, $FEV1/FVC$ değeri normal veya yüksek iken $FVC < \%80$ 'inin altında ise restriktif tip, hem $FEV1/FVC < \%70$ hem de $FVC < \%80$ olup TLC normal ise mikst tip solunum fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi. DLCO $\%80$ 'nin altında ise azalmış olarak kabul edildi.

Altı dakika yürüme testi Göğüs Hastalıkları servisinde 30 metrelik koridor uzunluğu boyunca her üç metrede bir işaretlenen zeminde yapıldı. Hasta rahat ve yürüyüşe uygun giyinmesi, ilaçlarını alması ve testten önceki 2 saat içinde egzersiz yapmaması konusunda uyarıldı. Hastaya test hakkında bilgi verildi. Test sırasında istediği takdirde durup dinlenebileceği anlatıldı. 6 dakika yürüme testi başlamadan önce oksimetre, dinlenme ihtiyacı durumunda hastanın oturabilmesi için sandalye, acil durumlar için tansiyon aleti ve otomatik mekanik defibrilatör hazır bulunduruldu. Hasta test öncesi 10 dakika dinlendirildi. Test öncesi ve sonrasında kalp hızı ve oksijen saturasyonuna bakıldı. Altı dakika yürüme testi sonrası nefes darlığı Borg dispne skalası ile değerlendirildi ve 0 ila 10 arası puanlandırıldı (77,78).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, klinik çalışmalarda işe yararlılık ve üretkenliğin bozulmasını gösteren yaygın olarak kullanılan bir testtir. SGRQ ayırt edici (hastalar arasındaki farklı düzeyleri ayırt edebilen) ve tanımlayıcı (hastalığın progresyonunu veya tedaviyle oluşacak değişiklikleri saptayabilen) özelliklere sahiptir (100). Hastalıkla ilgili fonksiyonel kapasitesi ve şikayeti aynı derecede olan hastaların bunları algılamaları veya ifade etmeleri farklı olabilir. Yaşam kalitesi ölçümleri değerlendirmelerin kişilere göre değişkenliğini en aza indirir. Hastalığın günlük yaşama, sağlığa ve iyilik hali üzerine olan etkilerinin objektif olarak değerlendirilmesini ve standardize edilmesini sağlar (101). Hastalığın şiddetini daha

etrafly ve duyarly olarak saptamak amacyla gelistirilmitir. KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıklarında ve bronşektazide kullanılır (102). Semptom, aktivite ve hastalığın günlük yaşantısına etkisinin değerlendirildiği, üç kategoriden oluşur, bir de tüm sonuçlarının toplandığı toplam skoru vardır. Aktivite bölümü, nefes darlığına sebep olabilen ya da nefes darlığı sebebiyle kısıtlanan fiziksel aktivitelerle ilgilidir. Etki bölümü, iş meşguliyet, sağlığını kontrol altında tutma, panik, medikal tedavi ve yan etkileri ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında rahatsızlık gibi faktörleri kapsar. Her hastaya St.George's solunum yaşam kalite anketi yapıldı. Sorular hastanın anlayabileceği şekilde ve her hastaya en az yirmi dakika ayrılarak soruldu. Toplam 50 soru soruldu. Her bir bölüm skorları ve toplam skor 0'dan (kötüleşme yok) 100'e (en fazla kötüleşme) kadar hesaplandı. Skorun yüksek olması değerlendirilen alanlarda yaşam kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. (74,102,103).

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm istatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS 15 programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk normallik testiyle bakılmıştır. İkili karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren veriler için t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whithney U testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren veriler için Varyans Analizi, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Vallis çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. İlişki katsayılarının hesaplanmasında, parametrik ölçümler için Pearson korelasyon katsayısı, parametrik olmayan ölçümler için de Spearman korelasyon katsayısı verilmiştir.

5. BULGULAR

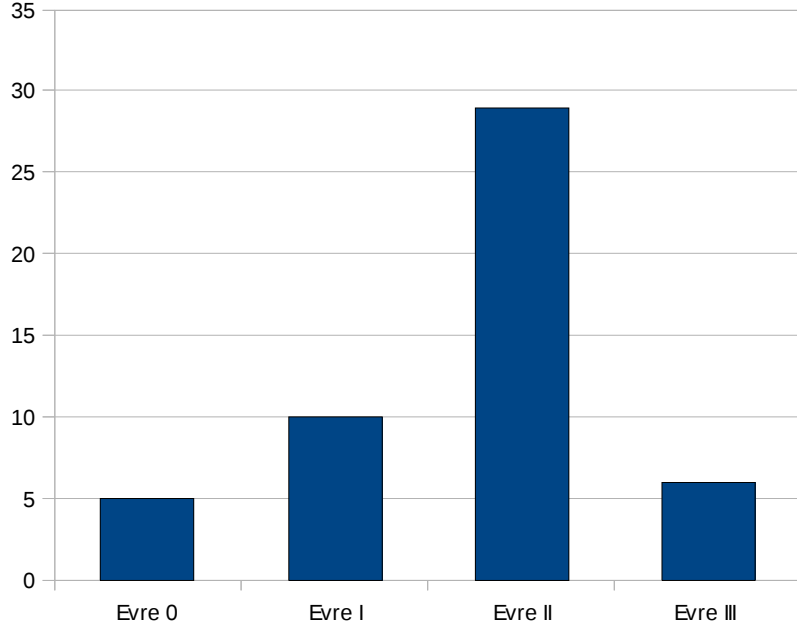
Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde patolojik olarak granülomatöz iltihabın gösterildiği 50 sarkoidoz hastası alındı. Hastaların 34'ü (%68) kadın, 16'sı (%32) erkek idi. Kadın/erkek oranı 2.125/1 idi. Hastaların yaş ortalaması 43.6 ± 13.8 yıl idi. Yedi hasta (%14) hala sigara içiyordu, 30 hasta (%60) hiç içmemiş, 13 hasta (%26) eski sigara içicisi idi. Hastaların cinsiyet ve sigara içme durumları Tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumları

	Yaş	Sigara içme durumu		
		Aktif içici	Hiç içmemiş	Eski içici
Kadın (n=34)	45.1 ± 13.2	5 (%14.7)	27 (%79.4)	2 (%5.9)
Erkek (n=16)	40.5 ± 15.0	2 (%12.5)	3 (%18.8)	11 (%68.8)

Hastalar sarkoidoz açısından akciğer grafisi ile Scadding'e göre evrelendiğinde; beş hasta (%10) evre 0, 10 hasta (%20) evre-I, 29 hasta (%58) evre-II, altı hasta (%12) evre-III idi. Üç hastamızı evre- IV olarak değerlendirdik, fakat evre- III ve evre- IV

grupları küçük olduğundan istatistiksel olarak sonuçların anlamlı çıkması açısından evre- III'de birleştirildi (şekil 2) .



Şekil 2. Hastalağın evrelere göre dağılımı

Hastaların pulmoner semptomları sorgulandığında 33 hastada (%66) nefes darlığı, 35 hastada (%70) öksürük, 18 hastada (%36) göğüs ağrısı, dört hastada (%8) balgam, 22 hastada (%44) halsizlik, 9 hastada (%18) kilo kaybı ve 16 hastada (%32) diğer semptomlar mevcuttu. Diğer semptomlar; terleme çarpıntı, sırt ağrısı, ateşlenme, çabuk yorulma ve hışıltılı solunumu içeriyordu (Tablo 4).

Tablo 4. Pulmoner semptomların dağılımları

Pulmoner semptomlar	Nefes Darlığı	Öksürük	Balgam	Göğüs Ağrısı	Halsizlik	Kilo Kaybı	Diğer
Total	33	35	4	18	22	9	16
(n=50)	(%66)	(%70)	(%8)	(%36)	(%44)	(%18)	(%32)

Ekstra pulmoner semptomlar ise sekiz hastada (%16) eritema nodozum, bir hastada

(%2) lupus pernio, iki hastada (%4) üveit, iki hastada (%4) böbrek taşı, bir olguda (%2) nörolojik tutulum, bir olguda (%2) parotis bezi tutulumu ve 13 olguda (%26) diğer tutulumlar mevcuttu. Diğer tutulumlar ise; bir hastada ellerde distal falankslarda retiküler ekspansiyon, bir hastada glokom, iki hastada kseroftalmi, iki hastada periferik lenfadenomegali, bir hastada granülomatöz dermatit, bir hastada gözde makulopati, bir hastada prurigo nodularis ve dört hastada tanımlanmamış cilt lezyonları oluşturuyordu (Tablo 5).

Tablo 5. Ekstrapulmoner semptomların dağılımları

Pulmoner semptomlar	Eritema Nodosum	Böbrek Taşı	Üveit	Lupus Pernio	Nörolojik	Parotis bezi tutulumu	Diğer
Total	8	2	2	1	1	1	13
(n=50)	(%16)	(%4)	(%4)	(%2)	(%2)	(%2)	(%26)

Yirmi altı hastanın sadece pulmoner sarkoidozu mevcutken, geri kalan 24 hastanın pulmoner sarkoidozuna ekstrapulmoner tutulum da eşlik ediyordu. Sadece pulmoner sarkoidozu olan hastaların altı dakika yürüme mesafesi 411.54 ± 93.02 m idi. Ekstrapulmoner tutulumu da olan hastalarda altı dakika yürüme mesafesi 365.42 ± 88.85 m saptandı. Sadece pulmoner tutulumu olanlarla, beraberinde ekstrapulmoner tutulumu olan hastaların altı dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların genel özelliklerine göre ortalama altı dakika yürüme mesafeleri tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Hastaların genel özellikleri ve özel durumlara göre yürüme mesafeleri

KAREKTERİSTİKLERİ	VERİLER	ORTALAMA ALTI DAKİKA YÜRÜME MESAFESİ(min-maks)
Toplam hasta sayısı	50	389.40 (120.00-570.00)m
Kadın Hasta	34	356.18 (120.00-480.00)m [□]
Erkek Hasta	16	460,00 (310,00-570,00)m [□]
Yaş	43.6 (16-73)yıl	
Sistemik Tedavisi		
Alan	26	364.62 (150.00-540.00)m [¥]
Almayan	24	416.25 (120.00-570.00)m [¥]
Sadece Pulmoner Sarkoidoz	26	411.54 (150.00-570.00)m [§]
Pulmoner Sarkoidoz + Ekstrapulmoner Sarkoidoz	24	365.42 (120.00-480.00)m [§]
BMI(Body Mass İndeks)	27.67 (17.69-45.12)	
Erkek	28.55 (18.82-32.53)£	
Kadın	25.81 (17.69-45.12)£	

□ Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki var (p< 0.05)

§ Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok (p> 0.05)

£ Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok (p> 0.05)

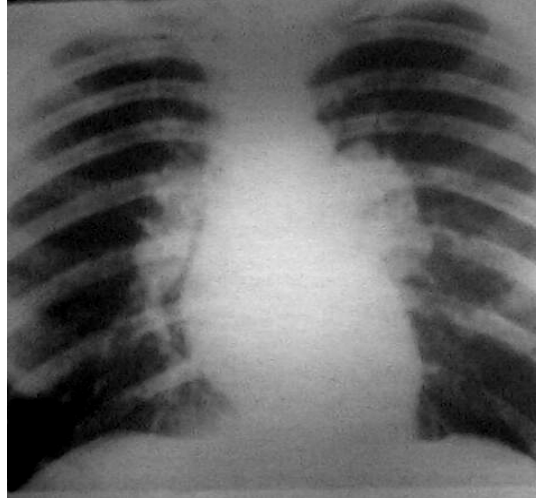
¥ Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki var ($p < 0.05$)

Onyeddi hastanın (%34) normal fizik muayene bulguları mevcuttu. Altı hastada (%12) ral, 10 hastada (%20) ronkus, sekiz hastada (%16) taşikardi, 15 hastada (%30) cilt lezyonları, bir hastada (%2) çomak parmak, 15 hastada (%30) diğer bulgular mevcuttu. Diğer bulgular; skolyoz, ay dede yüz, ekimoz, ellerde hareket kısıtlılığı, Heberdan nodüller, yüzde telenjektazi, kulak önünde şişlik, pretibial ödem, supraklavikular lenf nodu ve aksiller lenf nodunu içeriyordu.

Akciğer grafileri incelendiğinde 5 hastada (%10) normal akciğer grafisi, 39 hastada (%78) hiler dolgunluk, dört hastada (%8) nodüler dansite artışı, dört hastada (%8) retiküler infiltrasyon, beş hastada (%10) retikülonodüler infiltrasyon, bir hastada (%2) nonhomojen dansite artışı, iki hastada da (%4) kardiyomegali vardı (Tablo 7).

Tablo 7. Akciğer grafisi bulgularının incelenmesi

Akciğer Grafisi	n=50	%
Normal	5	10
Hiler Dolgunluk	39	78
Retiküler infiltrasyon	4	8
Nodüler dansite	4	8
Retikülonodüler İnfiltrasyon	5	10
Nonhomojen Dansite	1	2
Kardiyomegali	2	4



Resim 7. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk

Bilgisayarlı toraks tomografisinde; 44 hastada (%88) mediastinal, hiler, paratrakeal, subkarinal, aortikopulmoner, peribronşiyal lenfadenomegali, 18 hastada (%36) intraparakimal nodül, dokuz hastada (%18) subplevral nodül, sekiz hastada (%16) buzlu cam, yedi hastada (%14) interstisyel infiltrasyon, altı hastada (%12) septal kalınlaşma, dört hastada (%8) atelektazi, üç hastada (%6) fibrozis ve dört hastada (%8) bunların dışında bulgular mevcuttu. Diğer bulgular anterior mediastende lenfadenomegali, bronşial dilatasyon, traksiyon bronşektazisi, apekslerde kronik fibrotik değişiklikler idi.



Resim 8. Bilgisayarlı toraks tomografisinde bilateral hiler lenf adenomegali



Resim 9. Bilgisayarlı toraks tomografisinde multipl peribronkovasküler nodüler görünüm

Oniki hastada (%24) $FVC\% < 80$, 6 hastada (%12) $FEV1/FVC < 70$, 14 hastada (%28) $DLCO\% < 80$, 12 hastada (%24) $TLC\% < 80$ idi. Sadece $TLC\% < 80$ 'nin altında olan üç hasta mevcuttu. Üç olguda (%6) sadece $DLCO\% < 80$ 'nin altında idi. Dört olgumuzda (%8) sadece $FEV1/FVC < 70$ idi. Bir hastamızda (%2) $DLCO\% < 80$ 'nin altında olması ve $FEV1/FVC\% < 70$ 'den düşük olması birarada tespit edildi. Dört hastada (%8) $FVC\% < 80$ ve $DLCO\% < 80$ olarak saptandı. İki hastada (%4) $DLCO\% < 80$ ve $TLC\% < 80$ idi. Bir hastada (%2) $FVC\% < 80$ ve $FEV1/FVC < 70$ saptandı. Bir hastada (%2) $FVC\% < 80$ ve $TLC\% < 80$ bulundu. Dört hastada (%8) $FVC\%$, $DLCO$ ve $TLC\%$ $\%80$ 'in altında saptandı (tablo 8).

Tablo 8 . Solunum fonksiyonları normal olan ve bozuk olan hastaların sayıları

	n	%
Normal SFT	24	48
FVC%<80	12	24
FEV1/FVC%<70	6	12
DLCO%<80	14	28
TLC%<80	12	24

Yirmiyedi hastaya (%54) tanı bronkoskopik transbronşiyal akciğer biyopsisi, bronş mukoza biyopsisi veya transbronşiyal iğne aspirasyonu ile alınan örneklerle konuldu. Onaltı hastaya (%32) mediastinoskopi ile tanı konuldu. Geri kalan dört hastaya (%8) cilt biyopsisi, iki hastaya (%4) lenf nodu eksizyonu, bir hastaya (%2) karaciğer biyopsisi ile tanı konuldu.

Hastaların tanı süresi 1-15 yıl arasında idi. Ortalama 3.2 ± 2.8 yıl idi. Toplam 24 hasta (%48) hiç tedavi almamıştı. Yirmibir hasta (%42) sadece steroid tedavisi almıştı. Üç hastaya (%6) steroidden yeterince fayda görmemesi üzerine siklofosfamid tedavisi verildi. Bunlardan birinde nörolojik tutulum mevcutken, geri kalan ikisi ise evre-III idi. Bunlardan birine ek olarak azotipirin tedavisi diğerine de metotreksat tedavisi verildi. Eklem ağrıları ve eritema nodozumu olan iki hastaya kolşişin tedavisi verildi. FEV1/FVC <70 olan hastalar oral tedavi almıyorlarsa inhale steroid ve/veya inhale beta 2 mimetik verildi. Tedavi almayan hastaların altı dakika yürüme mesafesi 416.25 ± 91.69 m idi. Tedavi alan hastaların altı dakika yürüme mesafesi ise 364.62 ± 88.95 m olarak bulundu. Tedavi alan ve almayan hastaların altı dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında tedavi alanlar istatistiksel olarak anlamlı düşük yürüdü ($p=0.030$). Bunun nedeni tedavi alanların pulmoner sarkoidozlu hastaları içeriyor olması ve semptomatik hastalardan oluşuyor olmaları olabilir.

Yirmiüç hastaya ekokardiyografi yaptırıldı. Onsekiz hastanın (%78) ekokardiyografi sonucu normaldi. Olguların beşinde (%22) ekokardiyografide patolojik bulgu mevcuttu. Bir hastada birinci derece mitral yetmezliği, bir hastada diyastolik fonksiyon bozukluğu, üç hastada pulmoner hipertansiyonu mevcut olup ortalama pulmoner arter basınçları 35mmhg - 90mmhg arasında değişiyordu. Bu hastalarda pulmoner arter basınç yüksekliğini izah edecek sarkoidoz dışı hastalıkları yoktu. Ortalama pulmoner arter basıncı 90 mmhg olan evre-III sarkoidoz tanısıyla takip ettiğimiz hastamız, takiplerinde solunum arresti gelişmesi üzerine entübe edildi. Bu hastamızın trombositopenisi de mevcuttu. Trombositopeni sarkoidozda kötü prognoz işaretidir. Yaklaşık bir aylık mekanik ventilatörde takip edilen hasta fırsatçı enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Ekokardiyografi sonucunda patoloji saptanan hastalarda altı dakika yürüme mesafeleri ekokardiyografi sonucunda patoloji saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Yürüme mesafesi 318.00 ± 159.75 metre olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi ise ekokardiyografi sonucunda patoloji saptanan hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.05$). Ekokardiyografide patoloji saptanan olgularda solunum fonksiyon testleri, altı dakika yürüme mesafesi ve SGRQ anketi sonuçları tablo 9'de görülmektedir.

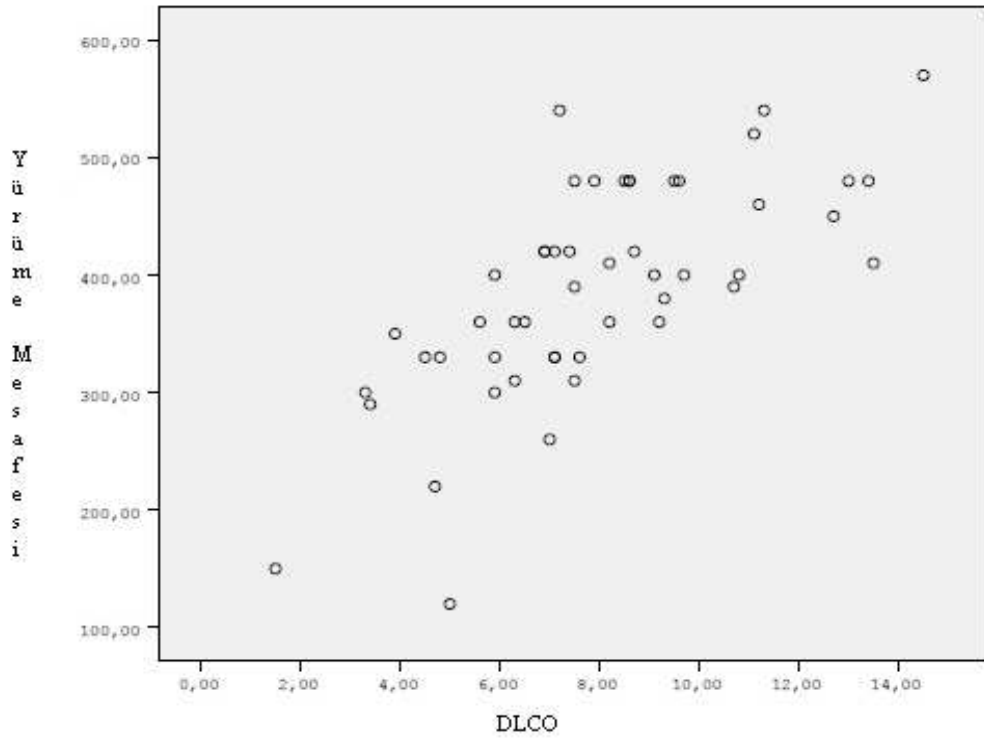
Tablo 9. EKO de patoloji saptanan olgularda solunum fonksiyon testleri, 6DYM, SGRQ karşılaştırılması

	EKO Patoloji mevcut n=5 od±sd
FVC litre	2.04±0.91
FVC%	80.80±22.88
FEV1 litre	1.68±0.69
FEV1%	79.80±21.43
FEV1/FVC%	83.80±4.32
DLCO mmol/kPa.min	6.04±2.37
DLCO%	82.20±21.48
TLC litre	3.61±0.82
TLC%	84.00±9.62
6 DYT yürüme mesafesi metre	318.00±159.75
Başlangıç Saturasyonu%	95.00±3.54
Bitiş Saturasyonu%	90.80±7.22
SGRQ Semptom	8.50±8.44
SGRQ Aktivite	30.33±25.07
SGRQ Etki	13.03±6.22
SGRQ Total	18.35±10.27

Hastaların altı dakika yürüme mesafesinin; St. George's yaşam kalitesi solunum anketinin (semptom, etki, aktivite, total), solunum fonksiyon testleri (FEV1, FVC, FEV1%, FVC%, FEV1/FVC, DLCO, DLCO%, TLC, TLC%) ile Spearman korelasyonu ile ilişkilerine bakıldı. Altı dakika yürüme mesafesi; FVC, DLCO, DLCO%, FEV1, TLC ile iyi derecede, FVC%, TLC% ve FEV1% ile orta derece ilişkili idi. Altı dakika yürüme mesafesinin bu parametrelerle karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı. FEV1/FEVC ile arasında ilişki saptanmadı bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 10. 6DYM ile solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması

Altı dk yürüme mesafesi metre	FEV1/FVC %	FVC Litre	FVC %	DLCO mmol/kPa.min	DLCO %	FEV1 Litre	FEV1 %	TLC Litre	TLC%
Spearman korelasyonu	-0.060	0.648	0.350	0.715	0.570	0.609	0.334	0.678	0.346
ρ	0.679	0.000	0.013	0.000	0.000	0.018	0.016	0.000	0.014

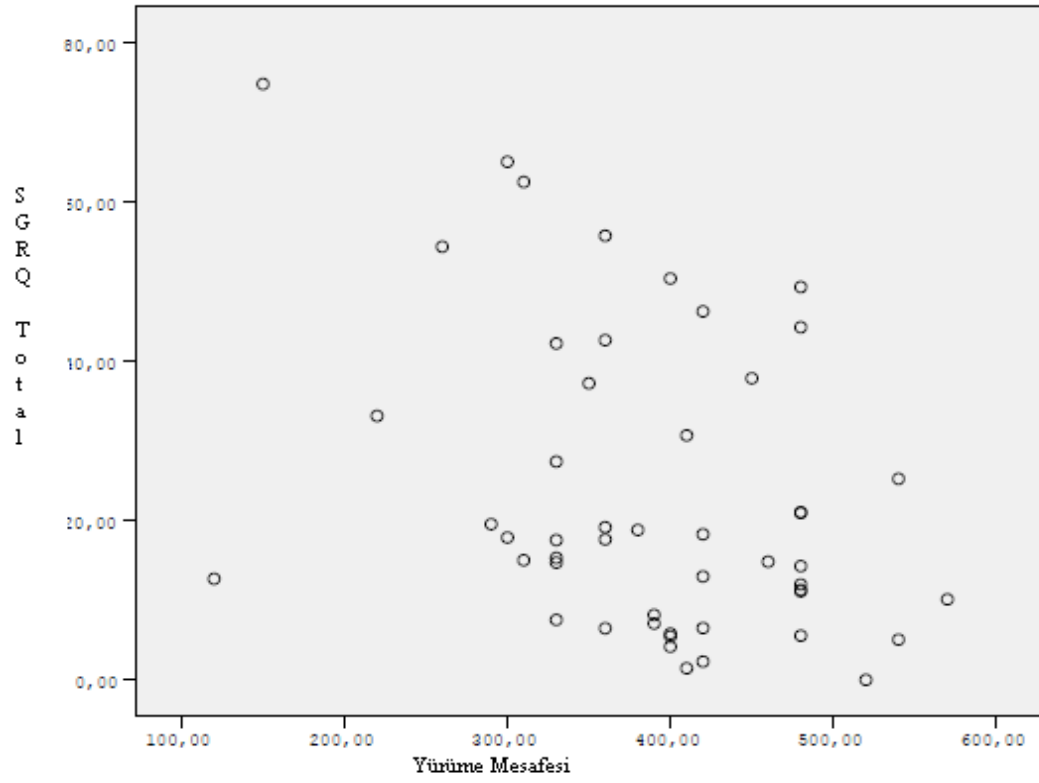


Şekil 3 . Yürüme mesafesi ile DLCO lt arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Altı dakika yürüme mesafesinin; SGRQ semptom ile ilişkisi yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. SGRQ etki, SGRQ aktivite, SGRQ total ile negatif orta derecede ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Borg skalası ile arasında negatif orta dereceli ilişki mevcuttu, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 11).

Tablo 11. 6DYM ile SGRQ skorlarının ve Borg skalasının karşılaştırılması

Altı dk yürüme mesafesi	SGRQ Semptom	SGRQ Aktivite	SGRQ Etki	SGRQ Total	Borg skala
Spearman korelasyonu	-0.166	-0.351	-0.389	-0.350	-0.407
ρ	0.250	0.012	0.005	0.013	0.003



Altı dakika yürüme mesafesi ile SGRQ total ilişkisini gösteren grafik (Şekil 4)

Şekil 4. Yürüme mesafesi ile SGRQ total arasındaki ilişki

Yaş ile SGRQ semptom, SGRQ etki, SGRQ aktivite ve SGRQ total karşılaştırıldı. Aralarında ilişki yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 12. Yaş ile SGRQ anketinin karşılaştırılması

Yaş	SGRQ Semptom	SGRQ Aktivite	SGRQ Etki	SGRQ Total
Spearman korelasyonu	0.034	0.094	0.141	0.108
ρ	0.814	0.518	0.327	0.455

Olgularımızın ortalama altı dakika yürüme mesafeleri 389.40 m (120.00-570.00), FVC 3.16 L (1.03-5.78), FEV1 2.56 L (0.84-4.78), FEV1/FVC % 80.84 (56.00-94.00), DLCO 7.94 mmol/kPa.min (1.50-14.50), TLC 4.67 L (1.68-10.84), SGRQ semptom 26.55 (0.00-84.17), SGRQ aktivite 31.10 (0.00-93.26), SGRQ etki 18.16 (0.00-64.62), SGRQ total 23.17 (0.00-74.70), bitiş Borg skalası 1.46 (0-10) puan idi (tablo 13).

Tablo 13. Hastaların ortalama Yürüme mesafesi, solunum fonksiyon testi, DLCO, TLC , bitiş Borg skalasına göre puanları ve SGRQ anket sonuçları

	Ortalama	Minimum-Maksimum
Altı Dakika Yürüme Mesafesi Metre	389.40	120.00-570.00
FVC Litre	3.16	1.03-5.78
FEV1 Litre	2.56	0.84-4.78
FEV1/FVC %	80.84	56.00-94.00
DLCO mmol/kPa.min	7.94	1.50-14.50
TLC Litre	4.67	1.68-10.84
SGRQ semptom	26.55	0.00-84.17
SGRQ aktivite	31.10	0.00-93.26
SGRQ etki	18.16	0.00-64.62
SGRQ total	23.17	0.00-74.70
Bitiş Borg skalası	1.46	0-10

Hastalar evrelerine göre FVC, FVC%, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, DLCO, DLCO%, TLC, TLC%, yürüme mesafesi, başlangıç saturasyonu, bitiş saturasyonu, Borg skalası, SGRQ semptom, SGRQ etki, SGRQ aktivite ve SGRQ total ile karşılaştırıldı.

Evre yükseldikçe FVC'de düşme saptandı. FVC evre-0'da 3.77 ± 0.49 L, evre-I'de 3.57 ± 0.71 L, evre-II'de 3.14 ± 1.16 L, evre-III'de 2.05 ± 0.91 L idi. FVC% evre-0'da 113.20 ± 15.97 , evre-I'de 96.10 ± 11.38 , evre-II'de 95.41 ± 18.61 , evre-III'de 62.50 ± 17.17 idi. FEV1 evre-0'da 2.98 ± 0.17 L, evre-I'de 2.81 ± 1.06 L, evre-II'de 2.58 ± 1.03 L, evre-III'de 1.67 ± 0.83 L idi. Fakat çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). FEV1% evre-0'da 105.80 ± 14.64 , evre-I'de 90.40 ± 15.58 , evre-II'de 92.24 ± 17.52 , evre-III'de 60.17 ± 19.11 idi. (Tablo 14).

Tablo 14. Evre-I, evre-II, evre-III ile FVC, FVC%, FEV1, FEV1%'in karşılaştırılması

	FVC L ort $\pm$ ss (min-maks)	FVC% ort $\pm$ ss (min-maks)	FEV1 L ort $\pm$ ss (min-maks)	FEV1% ort $\pm$ ss (min-maks)
Evre 0 n=5	3.77 ± 0.49 (3.11-4.45)	113.20 ± 15.97 (93.00-137.00)	2.98 ± 0.17 (2.80-3.21)	105.80 ± 14.64 (94.00-130.00)
Evre I n=10	3.57 ± 0.71 (2.88-4.83)	96.10 ± 11.38 (78.00-116.00)	2.81 ± 1.06 (1.41-4.98)	90.40 ± 15.58 (64.00-111.00)
Evre II n=29	3.14 ± 1.16 (1.49-5.78)	95.41 ± 18.61 (60.00-128.00)	2.58 ± 1.03 (1.33-4.84)	92.24 ± 17.52 (58.00-132.00)
Evre III n=6	2.05 ± 0.91 (1.03-3.50)	62.50 ± 17.17 (48.00-88.00)	1.67 ± 0.83 (0.84-3.18)	60.17 ± 19.11 (40.00-91.00)

DLCO, TLC, yürüme mesafesi, başlangıç ve bitiş saturasyonu evrelerle karşılaştırıldı; evreler arttıkça bütün değerlerde azalma saptandı. DLCO evre-0'da 8.08 ± 1.07 mmol/kPa.min, evre-I'de 9.76 ± 1.67 mmol/kPa.min, evre-II'de

8.13±2.79mmol/kPa.min, evre-III'de 3.97±1.49mmol/kPa.min idi. Evreler arası DLCO karşılaştırıldığında evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0.001).

Yürüme mesafesi evre-0'da 392.00±63.80m, evre-I'de 428.00±52.87m, evre-II'de 398.28±96.96m, evre-III'de 280.00±78.49 metre idi. Evreler arası yürüme mesafesi karşılaştırıldığında evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0.012).

TLC evre-0'da 4.74±1.17 L, evre-I'de 5.02±1.30 L, evre-II'de 4.79±1.85 L, evre-III'de 3.49±0.97 L olarak saptandı. Evre-0 ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0.023).

Başlangıç saturasyonu evre-0'da %97.00±1.41, evre-I'de %96.10±1.91, evre-II'de %95.52±3.07, evre-III'de %93.00±2.90 idi.

Bitiş saturasyonu evre-0'da %97.20±2.95, evre-I'de %95.90±1.60, evre-II'de %94.17±3.19, evre-III'de %78.50±1.15 idi. Evreler arası bitiş saturasyonu evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0.014)(Tablo 15).

Tablo 15. Evre-0, evre-I, evre-II, evre-III ile DLCO, TLC, Yürüme mesafesi, başlangıç ve bitiş saturasyonlarının karşılaştırılması

	DLCO mmol/kPa.min ort±ss (min-maks)	TLC (L) ort±ss (min-maks)	Yürüme mesafesi (m) ort±ss (min-maks)	Başlangıç Saturasyonu% ort±ss (min-maks)	Bitiş Saturasyonu% ort±ss (min-maks)
Evre 0 n=5	8.08±1.07 (7.10-9.70)	4.74±1.17 (3.83-6.68)	392.00±63.80 (330.00-480.00)	97.00±1.41 (95.00-98.00)	97.20±2.95 (92.00-99.00)
Evre I n=10	9.76±1.67 (7.90-13.50)	5.02±1.30 (2.89-6.95)	428.00±52.87 (360.00-480.00)	96.10±1.91 (92.00-98.00)	95.90±1.60 (94.00-99.00)
Evre II n=29	8.13±2.79 (3.40-14.50)	4.79±1.85 (2.61-10.84)	398.28±96.96 (120.00-570.00)	95.52±3.07 (86.00-99.00)	94.17±3.19 (85.00-98.00)
Evre III n=6	3.97±1.49 (1.50-5.90)	3.49±0.97 (1.68-4.42)	280.00±78.49 (150.00-350.00)	93.00±2.90 (90.00-97.00)	78.50±1.15 (59.00-90.00)

SGRQ anketi sonuçları ile evreler arası ilişki karşılaştırıldı. SGRQ semptom evre 0'da 33.07±19.48, evre-I'de 15.90±15.50, evre-II'de 26.67±20.65, evre-III'de 34.12±35.15 puan, evreler arası SGRQ semptom karşılaştırıldı sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (p=0.181). SGRQ aktivite evre-0'da 34.48±30.76, evre-I'de 13.43±11.36, evre-II'de 31.88±28.69, evre-III'de 53.96±30.62 puan, evreler arası SGRQ aktivite karşılaştırıldığında sadece evre-I ile evre-III istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı (p=0.041). SGRQ etki evre-0'da 20.82±17.20 evre-I'de 8.52±5.19, evre-II'de 18.70±15.75, evre-III'de 29.41±24.51 puan idi. SGRQ etki ve evreler karşılaştırıldı, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.214). SGRQ

total evre-0'da 26.67 ± 19.43 , evre-I'de 11.08 ± 5.87 , evre-II'de 23.52 ± 17.92 , evre-III'de 38.69 ± 26.71 puan elde edildi. SGRQ total ve evreler karşılaştırıldı, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.084$) (Tablo 16).

Tablo 16. Evre-0, evre-I, evre-II, evre-III ile SGRQ semptom, SGRQ aktivite, SGRQ etki ve SGRQ totalin karşılaştırılması

	SGRQ Semptom ort $\pm$ ss (min-maks)	SGRQ Aktivite ort $\pm$ ss (min-maks)	SGRQ Etki ort $\pm$ ss (min-maks)	SGRQ Total ort $\pm$ ss (min-maks)
Evre 0 n=5	33.07 ± 19.48 (4.51-54.82)	34.48 ± 30.76 (5.25-78.95)	20.82 ± 17.20 (0.00-41.83)	26.67 ± 19.43 (2.29-50.32)
Evre I n=10	15.90 ± 15.50 (0.00-51.30)	13.43 ± 11.36 (0.00-29.62)	8.52 ± 5.19 (0.00-15.23)	11.08 ± 5.87 (1.46-19.13)
Evre II n=29	26.67 ± 20.65 (0.00-75.74)	31.88 ± 28.69 (0.00-87.37)	18.70 ± 15.75 (0.00-49.14)	23.52 ± 17.92 (0.00-62.41)
Evre III n=6	34.12 ± 35.15 (0.00-84.17)	53.96 ± 30.62 (11.21-93.26)	29.41 ± 24.51 (5.51-64.62)	38.69 ± 26.71 (7.53-74.70)

6. TARTIŞMA

Sarkoidoz birden fazla organı tutan bir hastalık olmakla birlikte hastaların %90'ında akciğerler etkilenir. Akciğer tutulumunun derecesinin belirlenmesinde en sık kullanılan nesnel ölçütler solunum fonksiyon testleri ve akciğer grafileridir (72,104).

Sarkoidoz her yaştan ve her cinsten kişiyi etkilemektedir. Fakat 40 yaşın altındaki kişilerde ve bazı ırklarda daha fazla görülme eğilimi mevcuttur. En sık 20-40 yaşları arasında görülmektedir (1-3,13,18,30). Bazı çalışmalarda daha ileri yaşlarda da sık görülebileceği bildirilmiştir (1,17). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 43.6 ± 13.8 yıl idi. Diğer ülke literatürlerinin aksine bizde daha ileri yaşlarda görülmesinin nedenleri etnik ve coğrafi farklılıklar, ülkemizde sağlık hizmetlerinin yetersiz olması, semptomların önemsenmeyerek doktora geç başvurulması ve tanının yeterince konulamaması olabilir. Enver Yalnız ve arkadaşların (105) yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması bizim çalışmamızdakine benzerdi. Kadın erkek oranı 2.125/1 idi. Çoğu çalışmada sarkoidoz hastalığına kadınlarda daha sık rastlanıldığı görülmüştür (5,106,107). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde kadınlarda daha sıklıkla (105,106,108-115).

Halen nedeni bilinmeyen hastalıklar grubundan olan sarkoidozda pek çok neden sorumlu tutulmaktadır. Interferon kullanımına bağlı gelişen sarkoidoz olgusu ise son yıllarda dikkat çeken bir tablo olarak karşımıza çıkmıştır (116,117). Bizim hastalarımızdan HCV(+) olan ve interferon kullanım hikayesi olan bir hastamızda

bronkoskopi ile alınan transbronşial biyopsi sonucu nonkazeifiye granülomatöz iltihabi olay gelmesi sonucu hasta diğer bulgularla birlikte interferona bağlı sarkoidoz olarak yorumlandı.

Sigara içmeyenlerde insidansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5,110-115). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %60'ı (30 hasta) hiç sigara içmemişti. Hastaların %26'sı (13 hasta) içip bırakmıştı.

Sarkoidozun klinik belirtileri etnik kökene, hastalığın süresine ve yaygınlığına, tutulan organa ve granülomatöz olayın aktivitesine bağlıdır. Bizim çalışmamızda en sık semptomlar solunum sistemi semptomları idi. Hastaların en sık semptomları; hastalarda %70 öksürük, %66 nefes darlığı, %44 halsizlik, %36 göğüs ağrısı, %18 kilo kaybı, %8 balgam şikayeti vardı. Biz en sık semptom olarak öksürüğü tespit ettik. Bunu nefes darlığı ve halsizlik izledi. Yalnız ve ark.(105) ile Çetinkaya ve ark.(109) da yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde öksürüğü en sık şikayet olarak bulmuşlardır. Sharma ve ark.(118) nın 106 sarkoidoz hastası üzerinde yaptığı çalışmada kuru öksürük (%83) ve egzersiz dispnesi (%61) en sık şikayetler olarak bulunmuştur.

Sarkoidoz birçok organ ya da sistemi tutabilir. Her organın tutulumu için literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bunda, sarkoidozlu hastaların büyük bölümünün asemptomatik olması nedeniyle organ tutulumlarını saptamada organa yönelik özel araştırma yöntemlerinin kullanılıp kullanılmamasının rolü büyüktür (84,119).

Yirmidört hastanın ekstrapulmoner tutulumu vardı. Ekstrapulmoner semptom olarak sekiz hastada (%16) eritema nodozum, iki hastada (%4) üveit, iki hastada (%4) böbrek taşı, bir hastada (%2) lupus pernio, bir hastada (%2) nörolojik tutulum, bir hastada (%2) parotis bezi tutulumu, iki hastada (%2) periferik lenf nodu ve 8 hastada (%16) eritema nodozum dışı cilt tutulumu mevcuttu. Her ne kadar çalışma hastaları kliniğimizdeki tüm sarkoidozlu olguları yansıtmasa da bizim bulgularımız Baughman ve ark. tarafından 736 hasta ile yapılan ACCESS çalışmasında saptanan ekstrapulmoner bulgulara benzerdi (36). Çelikoğlu ve ark. (113) ile Sipahi ve ark.'ın (111) 379 kişilik sarkoidozlu aynı hasta grubunda elde ettikleri sonuçlarla bizim çalışmamızın sonuçları benzerdi.

Çalışmamızda hastalar Scadding'e (99) göre evrelendiğinde 5 hasta (%10) evre-0, 10 hasta (%20) evre-I, 29 hasta (%64) evre-II, altı hasta (%12) evre-III idi. Bu sonuçlar evre-I ve evre-II de Ertuğrul ve ark. (102), Erdem ve ark. (110) ile Yalnız ve ark. (105) çalışmasında çıkan sonuçlara benzerdi. Evre-III sonuçlarımız, Tuncer ve ark. (108) ile Tabak ve ark.'ın (112) buldukları sonuçlarla benzerdi. Bizim hasta grubumuzdaki sarkoidozlu hastaların akciğer grafisine göre evreler ACCESS çalışması ile benzerlik gösteriyordu (36).

Tanı 27 hastaya (%54) bronkoskopi yapılarak alınan transbronşiyal biyopsi, bronş mukoza biyopsi veya transbronşiyal iğne aspirasyonu ile alınan örneklerle konuldu. Onaltı hasta (%32) ise mediastinoskopi ile tanı aldı. Geri kalan hastalardan; dört hasta (%8) cilt biyopsisi, iki hasta (%4) lenf nodu eksizyonu, bir hasta (%2) karaciğer biyopsisi ile tanı aldı. Sarkoidozlu hastalarda tanısal biyopsi almak için ulaşılabilecek en kolay yer tercih edilmelidir (120). Biyopsi gözle görünür cilt lezyonu, dudak mukozası, periferik lenfadenopatiler, konjonktivadan alınabilir (5,117,120,121). Biz bronkoskopi yaptığımız 43 hastanın 27'sine bronkoskopi ile alınan biyopsi materyali ile tanı koyduk. Başarı oranımız %62.8 idi. Günümüzde fiberoptik bronkoskopi ile yapılan transbronşiyal biyopsi tavsiye edilen uygulamadır (35,120). Deneyimli ellerde ve erişilebilen uygun yerlerden 4-5 parça alınabilirse tanı koyduruculuğu %80-90'dan fazladır (120,122,123). Bizim çalışmamızda bronkoskopik yolla elde edilen materyalin tanı yüzdeleri Tabak ve ark. (112) ile Sipahi ve ark. (111) çalışmasındaki ile benzerdi. Yalnız ve ark.(105) %59 skalen lenf bezi biyopsisi, Tuncer ve ark. (108) %48.9 mediastinoskopi, Çelikoğlu ve ark. (113) %28 periferik lenf nodu biyopsisi ile tanı koymuştur.

Hastalarımızın bilgisayarlı toraks tomografisinde; 44 hastada (%88) mediastinal, hiler, paratrakeal, subcarinal, aortikopulmoner, peribronşiyal lenfadenomegali, 18 hastada (%36) intraparankimal nodül, dokuz hastada (%18) subplevral nodül, sekiz hastada (%16) buzlu cam, yedi hastada (%14) interstisyel infiltrasyon, altı hastada (%12) septal kalınlaşma, dört hastada (%8) atelektazi, üçünde (%6) fibrozis ve dört hastada (%8) bunların dışında bulgular mevcuttu. Bu bulgular; anterior mediastinal lenfadenopati, bronşial dilatasyon, traksiyon bronşektazisi, apekslerde kronik fibrotik değişiklikler idi. Bu çalışmada hastaların toraks tomografi bulguları, Hoca

ve ark. (124) ile Şen ve ark. (125) yaptıkları çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Literatürde plevral mayinin sarkoidozlu hastalarda seyrek olduğundan bahsedilmektedir (126). Bizim hastalarımızda plevral mayi saptanmadı. Bu da literatür sonuçları ile benzerdi (1-3, 13, 20, 62, 115, 126). Bilindiği gibi sarkoidozlu hastaların %85'inde PPD negatiftir (18, 30, 127). Hoca ve ark (124) %75.6, Yalnız ve ark. (105) tarafından %68.6 bulunan PPD negatifliği, bu çalışmada başlangıçta yapılan PPD negatifliği %94 gibi oldukça yüksek oranda saptandı.

Sarkoidoz hastalarında tedavi başlama endikasyonu, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olmasıdır (18,128). Mutlak tedavi endikasyonları; nörolojik tutulum, kardiak tutulum, ciddi akciğer tutulumu, görmeyi tehdit eden göz tutulumu, hiperkalsemiyi kapsar (13,85-87).

Yamato ve ark.(129) 37 steroid tedavisi alan ve 37 tedavi almayan hastaların klinik durumlarını takip ettiklerinde, 3 ay sonra akciğer grafisindeki düzelme steroid tedavisi alanlarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Beş çalışmayı içeren ve 516 olguyu kapsayan bir metaanalizde; sistemik KS'lerin 6-24 ay içinde klinik ve akciğer grafisi bulgularını düzelttiği ifade edilmiştir. İki çalışmada akciğer fonksiyonlarında bir düzelme izlenmezken, bir çalışmada diffüzyon kapasitesinde düzelme belirlenmiştir (130).

Rizzato ve ark.(131) sistemik KS tedavisi ile remisyona giren olguların %36.6'sında hastalığın başlangıcındaki ile aynı bölgelerde tutulum göstererek nüks ettiklerini saptamıştır. Baughman ve ark. (132) şiddetli, geri dönüşü olmayan akciğer hasarının az oranda olduğunu ve kronik tedavi ihtiyacı olan olgularda, 10 mg/gün prednison tedavisinin hastalığın uzun dönemli kontrolü için yeterli olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda %48 hastaya hiç tedavi verilmedi. %52 steroid tedavisi verildi. 3 hastamız (%6) steroid tedavisine rağmen progrese oldu. Steroide dirençli hastalarda antimalaryal, sitotoksik ajanlar, nonstreoidal antiinflamatuvar ajanlar gibi alternatif

tedaviler kullanılabilir (133). Bu ajanlarla tedavinin uzun dönemde toksisite ve ispatlanmamış etkileri görülmüştür. Bu hastalıkla mücadele için daha fazla güvenilir ve etkili tedavi gerekmektedir (133-135). Infliksimabın refrakter sarkoidoz tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (133,136,137). Baughman ve ark. (138) akciğer tutulumu olan kronik sarkoidozda infliksimab tedavisi ile ilgili multisentrik, randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışma yürütmüşlerdir. Bu klinik çalışmada önceden steroid ve/veya immünsüpresif tedavi almış semptomatik sarkoidozlu hastalarda sabit doz infliksimab tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterilmiştir. Yee ve ark. (139) 72 yaşında şiddetli protein kaybettiren enteropati, hipoalbüminemi, proksimal miyopati ile başvuran sarkoidozlu kadın hastaya yeterli prednizolon tedavisi verilmesine rağmen yanıt alamamışlar. İdeal kiloya 5mg/kg 2 ve 6 haftalarda infliksimab tedavisi ile hastanın enteropati ve miyopati şikayetlerinde düzelme ve albümin seviyelerinde yükselme tespit etmişlerdir.

Biz de üç hastamızın steroidini kesip siklofosfamid tedavisi verdik. Bu hastalarımızdan birinin nörolojik tutulumu mevcuttu, diğer iki hastamız evre-III idi. Evre-III olan hastamızın biri siklofosfamid tedavisinden fayda gördü. Diğer evre-III hastamız siklofosfamidden fayda görmedi. Biz de siklofosfamidi kesip azotipirin tedavisi başladık. Tedavi sonrası hastanın semptomlarında azalma, akciğer fonksiyon testlerinde düzelme, 6 dakika yürüme mesafesinde uzama görüldü. Bu sonuçlarımız literatürle benzerdi (90-92). Diğer olgumuza metotreksat tedavisi verdik. Eklem ağrıları ve eritema nodozumu olan iki hastaya steroide ek olarak kolsişin tedavisi verildi. FEV1/FVC% <70 olan veya öksürük şikayeti olan hastalarımıza oral tedavi almıyorlarsa inhale steroid veya beta2 agonist beraber verildi (85-89,130,131).

Altı hastamızda (%12) solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon (FEV1/FVC% <70) tespit edildi. Oniki olguda (%24) restriktif tip (FVC%<80) solunum fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Ondört hastada (%28) DLCO%<80, 12 hastada (%24) TLC% %80 altında bulundu. Yirmidört olgumuzda (%48) normal solunum fonksiyon testi tespit edildi. Sonuçlarımız Baran ve ark.(122) buldukları sonuçlarla benzerdi. Hoca ve ark. (124) elde ettikleri sonuçlar; %50.9 FEV1, %50.9 FVC, %29.1 FEV1/FVC ve %65.1 DLCO beklenen değerin %80'inin altında bulunmuştur . Bu çalışmanın

sonuçları ile Hoca ve arkadaşlarının (124) sonuçları karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda SFT'de bozukluk saptanan hasta daha az idi. Şen ve ark. (125) sonuçları ise bizim sonuçlarımıza göre daha az hastada SFT bozukluğu elde ettiklerini ifade ediyorlardı.

Tüm olgularımıza solunum fonksiyon testleriyle aynı gün altı dakika yürüme testi yapıldı. Yürüme mesafeleri, başlangıç ve bitiş saturasyonları kaydedildi. Bitiş borg skoru kaydedildi. Elde ettiğimiz sonuçlar toplam ortalama ve evrelere göre sınıflandırıldı. Ortalama yürüme mesafesi 389.40 ± 93.07 idi. Erkek hastaların ortalama yürüme mesafesi 460.00 ± 70.33 metre, kadın hastaların ortalama yürüme mesafesi 356.18 ± 84.02 metre idi. Kadın ve erkekler arasındaki 6DYM istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Kadın hastalar erkek hastalara göre daha kısa yürüme mesafesine sahiptiler. Literatürde de kadınların yürüme mesafeleri erkeklere kıyasla kısa idi (74-77,140). Enright ve ark. (78) cinsiyet, gen, ağırlık ve boy uzunluğunun 6DYT için bağımsız risk faktörleri olarak saptamışlardır. Baughman ve ark. (75) 142 sarkoidozlu hastada 6DYM'ni %51 hastada $>400m$ buldular. Fakat bu çalışmada yürüme mesafeleri evrelere göre sınıflandırılmamıştır. Türkiye'de sarkoidoz ile ilgili yapılan çalışmalarda altı dakika yürüme testi kullanılmamıştır (111,112,114,115,122,124,125,141). Diğer interstisyel akciğer hastalıklarında kullanılmış olan altı dakikalık yürüme testinin sarkoidozda kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Altı dakika yürüme testinin interstisyel akciğer hastalıklarında hem mortalite tahmininde hem de tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (70,140,142,143). Sarkoidozda dispnenin şiddeti ile akciğer fonksiyonları ve göğüs röntgenleri arasında oransal bir bağlantıdan söz edebilmek zordur. Bu durum, kısmen, sarkoidozun çok odaklı bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Dispne ve egzersiz kapasitesi yalnızca akciğer fonksiyonlarından değil başka pek çok faktörden etkilenir (36,74). Egzersiz testindeki değişiklikler, akciğer fonksiyonları, kardiyak durum, solunum kas gücü, iskelet kas gücü ve yüksek seviyede sirküle olan TNF alfa da dahil birçok faktörden etkilenmektedir. Bu yüzden diğer interstisyel hastalıklardan farklı olarak multisistemik bir hastalık olan sarkoidozda farklı prognostik değere sahiptir (74,75). Baughman ve ark. (74) altı

dakika yürüme testi ile sarkoidozlu hastalarda sağlık durumunu değerlendirmede güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini yazmıştır. Bu testte en sık kaydedilen değer altı dakikalık yürüme mesafesidir (73-76). Sarkoidozlu pek çok olguda testin anormal olduğu görülmüştür. Sarkoidoz, klasik olarak restriktif bir akciğer hastalığı olarak kabul edilir. Bu nedenle egzersiz testinin bozulması akciğer hacimlerindeki azalmayı ve özellikle karbon monoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalmayı yansıtmaktadır. Bu durum genellikle doğru olmakla birlikte, kuşkusuz ki akciğer fonksiyonlarında hafif bir azalma ve normal akciğer filmleri olan ancak yine de egzersiz kapasitesinde azalma olan bazı hastalar da vardır. Bunun nedenlerinden biri hastalarda, sarkoidoz ile birlikte küçük hava yolları hastalığı ve hava yolu tıkanıklığının da bulunmasıdır (74). Yeager ve ark. (144) hastanın bizzat kendisinin bildirdiği dispne ile akciğer fonksiyon testlerini ve akciğer röntgenlerini karşılaştırdılar ve akciğer röntgenlerindeki patolojinin derecesi arttıkça dispne sıklığının ve şiddetinin arttığını gördüler. Yine aynı yazarlar, zorlu vital kapasite azaldıkça dispne sıklığının ve şiddetinin arttığını saptadılar. Ancak bu arada, akciğer röntgenleri ve zorlu vital kapasiteleri normal olduğu halde anlamlı derecede dispnesi olan bir grup hastanın da olduğunu fark ettiler. Aynı çalışmada yine bazı hastalarda zorlu vital kapasite düşük iken, dispnenin yalnızca ağır ve yoğun bir egzersiz sonrasında ortaya çıktığı bazı hastalarda da gözlemlendi.

Kadikar ve ark. (145) gerçekleştirdikleri retropsektif çalışmada, sarkoidozlu hastaları kapsamayan çeşitli akciğer hastalıklarında, akciğer transplantasyonu için en uygun zamanı belirledi. Altı dakika yürüme mesafesinin 400m'nin üzerinde olmasını transplant için belirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Diğer interstisyel akciğer hastalıklarında altı dakikalık yürüme mesafesinin 300 metreden kısa olması yüksek mortalite ile birlikte olduğu bildirilmiştir (74,142). Biz de çalışmamızda sarkoidozlu hastaların evreleri ile altı dakika yürüme testi arasındaki ilişkiyi inceledik ve sağlık durumunu değerlendirmede kullanılıp kullanılamayacağına baktık. Bu çalışmada altı dakika yürüme testinin sarkoidozu olan hastalarda takip parametresi olarak ve sağlık durumunu değerlendirmede güvenli bir şekilde kullanılabileceğini gösterdik. Bizim çalışmamızda evre-0 olan hastalarda ortalama yürüme mesafesi 392.00 ± 63.80 metre, evre-I olan hastalarda

428.00±52.87 metre, evre-II olan hastalarda 398.28±96.96 metre ve evre-III olan hastalarda ise 280.00±78.49 metre idi. Çalışmamızda hastalığın evresi birden üçe yükseldikçe yürüme mesafesi azalıyordu. Hastalığın evresi ile yürüme mesafesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlı çıktı ($p < 0.05$). Yirmiiki hastada (%44) yürüme mesafesi 400 metrenin altında idi. Bunların içinden beş olgunun (%10) yürüme mesafesi 300 metrenin altında idi. 300 metrenin altında yürüyen 5 olgudan; iki olgu evre-III, üç olgu evre-II idi. 400 metrenin altında yürüyen 22 olgudan; bir hasta (%4.5) evre-0, üç hasta (%13.6) evre-I, 12 hasta (%54.5) evre-II, altı hasta (%27.3) evre-III idi. Sekiz hastamızın bitiş saturasyonları $< \%90$ bulundu, bunların hepsinin yürüme mesafesi 400 metrenin altında idi. Egzersiz testinin bozulması akciğer hacimlerindeki azalmayı ve özellikle karbon monoksit difüzyon kapasitesindeki azalmayı yansıtmaktadır (141,143,144,146). Altı dakika yürüme mesafesi ile FEV1 L, FVC L ve DLCO mmol/kPa.min karşılaştırıldı ve aralarında iyi derece ilişkili bulundu. Bu sonuçlarımız Baughman ve arkadaşlarının (75) buldukları sonuçlarla benzer idi. TLC L ile iyi derecede ilişkili idi. Aynı zamanda yürüme mesafesi ile bitiş saturasyonu arasında orta derecede ilişki saptandı.

Bu çalışmada DLCO testinin 6 dakika yürüme mesafesi ile çok iyi derecede korele olduğunu tespit ettik. Türkiye literatüründe bu iki test hiç sarkoidozlu hastalarda karşılaştırılmamıştır. Baughman ve ark. (75) da sadece 6 dakika yürüme testinin SGRQ ile FVC L ile korelasyonuna bakmıştır.

Son zamanlarda araştırmacılar kullanılmakta olan tanı ve izlem yöntemlerinin, sarkoidozlu hastalarda gözlenen çoklu organ tutuluşlarını iyi yansıtamadığı kanaatine vardılar. Bu nedenle bu araştırmacılar, sarkoidozlu hastalar için spesifik bir sağlık durumu ile ilişkili anket geliştirme çabasına girişmişlerdir. Sarkoidozda gözlenen semptomlar ile yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı ayrıntılı bir çalışmada Michielsen ve ark.(146) bitkinlik ya da yorgunluk hissinin, yaşam kalitesinde çeşitli açılardan meydana gelen değişimleri önceden göstermek açısından en önemli semptom olduğunu belirlediler . Bunun için çeşitli anketler kullanılmış. Yaşam kalitesi kişinin kendi sağlık durumu hakkındaki subjektif düşüncelerini ifade eder. Bunlardan bazıları; Michielsen ve ark.(146) ile Vries ve ark.(147) Quality of life (QOL), Baughman ve ark.(75) Saint George Solunum Anketinin aktivite ile ilişkili olan

kısmı (SGRQ-A) ve Yorgunluk Değerlendirme Skoru FAS (Fatigue Assessment Score), Cox ve ark.(148) sağlıkla ilgili hayat kalite anketi (HRQL) (bu SGRQ'in kısaltılmış formudur) ve mental sağlık scalası kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda SGRQ kullandık. Baughman ve ark.(75) yaptıkları çalışmada SGRQ'nin FAS ve dispne skorlaması ile yüksek derecede korele olduğu için sadece 6DYM SGRQ üzerinden değerlendirilmiştir. SGRQ hastalığın şiddetini daha etraflı ve duyarlı olarak saptamak amacıyla geliştirilmiştir. SGRQ başlangıçta obstruktif akciğer hastalıkları için geliştirilmiştir. Fakat daha sonra pulmoner hipertansiyon, sarkoidoz, interstisyel akciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve kalp hastalıkları gibi birçok hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır (75,149,150). SGRQ hastalığın hastanın günlük yaşantısını, sağlığını ve mutluluğunu ne ölçüde etkilediğini değerlendirmeye olanak sağlar. Her biri kendi içinde ayrı hesaplanan üç bölümden ve birde toplamdan oluşuyordu; semptom, aktivite, etki ve total. Sıfır mükemmel sağlık durumunu, 100 ise en kötü sağlık durumunu belirtir. Diğer yaşam kalite anketlerine göre daha standardize olduğu düşünülmektedir (101).

Cox ve arkadaşlarının (149) kronik sarkoidozlu hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama SGRQ total skoru 44 olarak tespit edilmiş. Baughman ve ark. (75) çalışmasında sarkoidozlu 117 hastada 20 puan, 84 hastada 40 puan üzerinde rapor edilmiş.

Çalışmamızda ortalama SGRQ semptom 26.55 puan, ortalama SGRQ Aktivite 31.10 puan, ortalama SGRQ Etki 18.16 puan, ortalama SGRQ total 23.17 puan idi. Evrelere göre hesaplandığında ise; SGRQ semptom; evre-0'de 33.07 ± 19.48 , evre-I'de 15.90 ± 15.50 , evre- II'de 26.67 ± 20.65 , evre-III'de 34.12 ± 35.15 puan, SGRQ aktivite evre-0'de 34.48 ± 30.76 , evre-I'de 13.43 ± 11.36 evre-II'de 31.88 ± 28.69 , evre-III'de 53.96 ± 30.62 puan, SGRQ etki evre-0'de 20.82 ± 17.20 , evre-I'de 8.52 ± 5.19 evre-II'de 18.70 ± 15.75 , evre-III'de 29.41 ± 24.51 puan, SGRQ total evre-0'de 26.67 ± 19.43 , evre-I'de 11.08 ± 5.87 , evre-II'de 23.52 ± 17.92 , evre-III'de 38.69 ± 26.71 puan elde edildi. Biz Cox ve ark. ile Baughman ve ark. yaptıkları çalışmalardan daha düşük puanlar elde ettik. Altı dakika yürüme mesafesi ile SGRQ semptom dışında diğer komponentleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Aynı şekilde FVC L, FEV1 L ve DLCO mmol/kPa.min ile SGRQ tüm komponentleri

arasında anlamlı negatif korelasyon vardı.

SGRQ'nın yaş ile korelasyonunda anlamlı sonuç elde edilmedi. Yaş ile yürüme mesafesi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yaş, 6 DYT'inde bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (77).

Sonuç olarak; sarkoidoz en sık akciğerleri tutan sistemik bir hastalıktır. Kadınlarda ve bazı ırklarda daha sık görülmektedir. Sarkoidoz akciğer tutulumu olan hastalarda sağlık durumunun değerlendirilmesinde rutin kullanılan solunum fonksiyon testlerine ilave olarak 6 dakika yürüme testi önerilen bir testtir. Solunum fonksiyon testleri normal olanlarda dahi yürüme mesafesi azalmış çıkabilir. 6 dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Uygulaması kolaydır. Sarkoidozlu hastalara solunum fonksiyonları dışında, hastalığın hastaların günlük yaşantısını ve sağlığını ne ölçüde etkilediğini anlamak için spesifik bir sağlık durumu ile ilişkili bir anket kullanılmasını öneriyoruz.

7. SONUÇLAR

- Patolojik olarak sarkoidoz tanısı olan 50 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 34'ü (%68) kadın, 16'sı (%32) erkek idi.
- Olguların %14'ü hala sigara içiyor, %60'ı hiç içmemiş, %26'sı de içmiş ve bırakmıştı.
- Akciğer grafisi ile Scadding'e göre evrelendiğinde; beş hasta (%10) evre-0, 10 hasta (%20) evre-I, 29 hasta(%58) evre-II, altı hasta (%12) evre-III idi.
- Yirmi altı hastanın sadece pulmoner tutulumu ve 24 hastanın beraberinde başka sistem tutulumları mevcuttu.
- Hastaların pulmoner semptomları sorgulandığında %66 hastada nefes darlığı, %70 hastada öksürük, %36 hastada göğüs ağrısı, %8 hastada balgam, %44 hastada halsizlik, %18 hastada kilo kaybı mevcuttu.
- Ekstra pulmoner semptomlar ise sekiz hastada (%16) eritema nodozum, bir hastada (%2) lupus pernio, iki hastada (%4) üveit, iki hastada (%4) böbrek taşı, bir hastada (%2) nörolojik tutulum ve bir hastada (%2) parotis tutulumu mevcuttu.
- Diğer ekstrapulmoner bulguları; bir hastada ellerde distal falankslarda

retiküler ekspansiyon, iki hasta ellerde ve ayaklarda uyuşma, bir hastada glokom, iki hastada kseroftalmi, iki hastada periferik lenfadenomegali, bir hastada granülomatöz dermatit, bir hastada prurigo nodularis ve dört hastada tanımlanmamış cilt lezyonları oluştuyordu.

- Fizik muayene bulgularında; 15 hastanın (%30) normal fizik muayene bulguları mevcuttu. Altı hastada (%12) ral, 10 hastada (%20) ronkus, sekiz hastada (%16) taşikardi, 17 hastada (%34) cilt lezyonları, bir hastada (%2) çomak parmak vardı.

- Bunların dışında daha az görülen bulgular; skolyoz, ay dede yüzü, ekimoz, ellerde hareket kısıtlılığı, haberdan nodüller, karpal tünel sendromu, gözde makulopati, yüzde telenjiyektazi, kulak önünde şişlik, pretibial ödem, supraklavikular lenf nodu ve aksiller lenf nodu idi.

- Yirmidört hastada normal SFT bulguları mevcuttu. Oniki hastada (%24) $FVC\% < \%80$, 6 hastada (%12) $FEV1/FVC < \%70$, 14 hastada (%28) $DLCO\% < 80$, 12 hastada (%24) $TLC\% < 80$ idi.

- Üç hastada (%6) sadece $DLCO\% < 80$, iki hastada sadece $FVC\% < \%80$, bir hastada hem obstrüktif hem restriktif patern mevcuttu yani mikst tip solunum fonksiyon bozukluğu mevcuttu.

- Ortalama altı dakika yürüme mesafeleri 389.40 m (120.00-570.00), FVC 3.16 L (1.03-5.78), FEV1 2.56 L (0.84-4.78), FEV1/FVC % 80.84 (56.00-94.00), DLCO 7.94 mmol/kPa.min (1.50-14.50), TLC 4.67 L (1.68-10.84), SGRQ semptom 26.55 (0.00-84.17), SGRQ aktivite 31.10 (0.00-93.26), SGRQ etki 18.16 (0.00-64.62), SGRQ total 23.17 (0.00-74.70), bitiş Borg skalası 1.46(0-10) puan idi.

- Altı dakika yürüme mesafesi; FVC L, DLCO mmol/kPa.min, DLCO%, FEV1 L ile iyi derecede, FVC% ve FEV1% ile orta derece ilişkili idi ($p < 0.05$).

- Altı dakika yürüme mesafesi; SGRQ semptom ile zayıf derece ilişkiliydi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. SGRQ etki, SGRQ aktivite, SGRQ total ile negatif orta derecede ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

- Yaş ile 6 dakika yürüme mesafesi arasında negatif orta derecede ilişki vardı. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

- Yaş ile SGRQ semptom, SGRQ etki, SGRQ aktivite ve SGRQ total karşılaştırıldı. Aralarında ilişki yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

- Hastaların ortalama altı dakika yürüme mesafeleri 389.40 m (120.00-570.00) idi.

- Yürüme mesafesi evre-0'da 392.00 ± 63.80 m, evre-I'de 428.00 ± 52.87 m, evre-II'de 398.28 ± 96.96 m, evre-III'de 280.00 ± 78.49 metre idi. Evreler arası yürüme mesafesi karşılaştırıldığında evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p = 0.012$).

- DLCO mmol/kPa.min evre-0'da 8.08 ± 1.07 , evre-I'de 9.76 ± 1.67 , evre-II'de 8.13 ± 2.79 , evre-III'de 3.97 ± 1.49 idi. Evreler arası DLCO mmol/kPa.min karşılaştırıldığında evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p = 0.001$).

- TLC L evre-0'da 4.74 ± 1.17 , evre-I'de 5.02 ± 1.30 , evre-II'de 4.79 ± 1.85 , evre-III'de 3.49 ± 0.97 olarak saptandı. Evre-0 ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p = 0.023$).

- Bitiş saturasyonu% evre-0'da 97.20 ± 2.95 , evre-I'de 95.90 ± 1.60 , evre-II'de 94.17 ± 3.19 , evre-III'de 78.50 ± 1.15 idi. Evreler arası bitiş saturasyonu evre-0 ile evre-III, evre-I ile evre-III, evre-II ile evre-III arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p = 0.014$).

- SGRQ anketi sonuçları ile evreler arası ilişki karşılaştırıldı. SGRQ semptom evre 0'da 33.07 ± 19.48 , evre-I'de 15.90 ± 15.50 , evre-II'de 26.67 ± 20.65 , evre-III'de 34.12 ± 35.15 puan, evreler arası SGRQ semptom karşılaştırıldı sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($p = 0.181$). SGRQ aktivite evre-0'da 34.48 ± 30.76 , evre-I'de 13.43 ± 11.36 , evre-II'de 31.88 ± 28.69 , evre-III'de 53.96 ± 30.62 puan, evreler arası SGRQ aktivite karşılaştırıldığında sadece evre-I ile evre-III istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı ($p = 0.041$). SGRQ etki evre-0'da 20.82 ± 17.20 evre-I'de

8.52±5.19, evre-II'de 18.70±15.75, evre-III'de 29.41±24.51 puan idi. SGRQ etki ve evreler karşılaştırıldı, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.214). SGRQ total evre-0'da 26.67±19.43, evre-I'de 11.08±5.87, evre-II'de 23.52±17.92, evre-III'de 38.69±26.71 puan elde edildi. SGRQ total ve evreler karşılaştırıldı, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.084)

- Solunum fonksiyon testleri normal olanlarda dahi yürüme mesafesi azalmış çıkabilir.

- 6 dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir.

- Sarkoidoz olan hastalarda sağlık durumunun değerlendirilmesinde rutin kullanılan solunum fonksiyon testlerine ilave olarak 6 dakika yürüme testi önerilen bir testtir. Solunum fonksiyon testleri normal olanlarda dahi yürüme mesafesi azalmış çıkabilir. 6 dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Uygulaması kolaydır. Sarkoidozlu hastalarda hastalığın, günlük yaşantılarını ve sağlığını ne ölçüde etkilediğini anlamak için spesifik bir sağlık durumu ile ilişkili bir anket kullanılması öneriyoruz.

SARKOİDOZ ÇALIŞMASINDA HASTA KAYIT FORMU

Adı: Soyadı: Cinsiyet:

Meslek: Yaş: Telefon:

Alt hastalığı: Devamlı kullandığı ilaçlar:

Aile hikatesi: Dosya Numarası:

Geliş şikayeti:

FM:

Pulmoner semptomlar:ND, öksürük,göğüs ağrısı v.s.

Ekstrapulmoner semptomlar:EN, atralji,üveit v.s.

Akciğer Grafisi:

Toraks CT:

SFT: FVC: FVC%: FEV1: FEV1%: FEV1/FVC%:

DLCO:

DLCO%:

TLC:

TLC%:

6 DK yürüme testi:

Başlangıç Sat: Bitiş Sat: Yürüme mesafesi:

Bitiş Borg skoru: Yürüme süresi:

Tanı yöntemi:

Tanı süresi:

Aldığı tedavi:

St. George's Respiratory anketi:

Semptom: Aktivite : Etki: Total:

PPD:

ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SOLUNUM SİSTEMİ ANKETİ)

BİRİNCİ KISIM

Bu bölümde son 1 sene içinde akciğer hastalığınızın ne durumda olduğunu tanımlayacak sorular yer almaktadır.

		Haftanın hemen her günü	Haftanın çoğu günü	Ayda Birkaç gün	Sadece üşüttüğüm zaman	Hiçbir zaman
1	Son bir yıl içindeki öksürme sıklığım:					
2	Son bir yıl içindeki balgam çıkarma sıklığım:					
3	Son bir yıl içindeki nefes darlığı durumum:					
4	Son bir yıl içinde göğsümde hissettiğim hırıltı-hışıltı sıklığı:					
5	Son bir yıl içinde kaç defa çok ciddi veya sizde sıkıntı yaratan göğüs hastalığı geçirdiniz ? (Atak sayısı)	3'den fazla	3	2	1	Hiç
6	En uzun atağınız ne kadar sürdü ? (Eğer ciddi bir atak geçirmediyseniz 7. soruya geçiniz.)	1 hafta veya daha uzun	3 veya daha fazla gün	1 veya 2 gün	1 günden az	
7	Son bir yılda, haftada ortalama kaç gün göğüs hastalığınız ile ilgili hiçbir problem olmadan rahat gün geçirdiniz?	0 gün (Haftanın her günü rahatsız)	1 veya 2 günü rahat geçirdim	3 veya 4 günü rahat geçirdim	Hemen her günü rahat geçirdim	Her gün rahattım
8	Göğsümde hırıltı-hışıltı varsa bu daha ziyade sabahları oluyor.	Evet		Hayır		

İKİNCİ KISIM

BÖLÜM-1

9- Akciğer hastalığınız ile ilgili durumu nasıl değerlendiriyorsunuz ?

1. En önemli problemim
2. Bana fazla problem yaratıyor
3. Bana az problem yaratıyor
4. Hiç problem yaratmıyor

10- Eğer bir işte çalışıyorsanız aşağıdakilerden birini işaretleyiniz.

1. Akciğer hastalığım nedeni ile iş hayatım tamamen sona erdi
2. Akciğer hastalığım nedeni ile işimi yapmam zorlaştı veya işimi değiştirdim
3. Akciğer hastalığım işimi etkilemiyor

BÖLÜM-2

Bugünlerde sizde nefes darlığı yapan hareketlerle ilgili sorulardır. Her madde için size uygun olan “ Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz.

11- Otururken veya yatarken

O Doğru O Yanlış

12- Yıkanırken veya giyinirken

O Doğru O Yanlış

13- Ev içinde dolaşırken

O Doğru O Yanlış

14- Dışarıda düz yolda yürürken

O Doğru O Yanlış

15- Merdiven çıkarken

O Doğru O Yanlış

16- Yokuş yukarı çıkarken

O Doğru O Yanlış

17- Spor yaparken

Doğru O Yanlış

BÖLÜM-3

Bugünlerde olan öksürük ve nefes darlığınızla ilgili soruları içermektedir.

18- Öksürdüğümde canım acıyor

O Doğru O Yanlış

19- Öksürmek beni yoruyor

O Doğru O Yanlış

20- Konusunca nefes nefese kalıyorum

O Doğru O Yanlış

21- Öne eğilince nefes nefese kalıyorum

O Doğru O Yanlış

22- Öksürük veya nefes darlığım nedeni ile uykum bölünüyor

O Doğru O Yanlış

23- Çok kolay yoruluyorum

☐ Doğru

☐ Yanlış

BÖLÜM-4

Bugünlerde akciğer hastalığınızın sizin üzerinizdeki etkileri ile ilgili sorulardır.

24- Öksürüğüm veya solunum sıkıntım topluluk içinde utanmama neden oluyor

☐ Doğru

☐ Yanlış

25- Akciğer şikayetlerim yakın çevremi, (aile, arkadaş, komşu) rahatsız ediyor

☐ Doğru

☐ Yanlış

26- Nefes alamadığım zaman paniğe kapılıyorum veya çok korkuyorum

☐ Doğru

☐ Yanlış

27- Akciğer hastalığımı kontrol altında tutamadığımı düşünüyorum

☐ Doğru

☐ Yanlış

28- Akciğerlerimin daha iyi olacağını ummuyorum

☐ Doğru

☐ Yanlış

29- Akciğer hastalığım nedeni ile işe yaramaz ve güçsüz biri oldum

☐ Doğru

☐ Yanlış

30- Egzersiz yapmaktan kaçınıyorum (tehlikeli olacağını düşünüyorum)

☐ Doğru

☐ Yanlış

31- Her şey için çok fazla efor gerekiyor

☐ Doğru

☐ Yanlış

BÖLÜM-5

Eğer herhangi bir tedavi almıyorsanız bu bölümü atlayınız ve 6. Bölüme geçiniz.

32- Tedavimin faydasını görmüyorum

☐ Doğru ☐ Yanlış

33- İlaçlarımı başkalarının yanında kullanmaktan çekiniyorum

☐ Doğru ☐ Yanlış

34- Tedavimin bazı hoş olmayan yan etkilerini hissediyorum

☐ Doğru ☐ Yanlış

35- Tedavim yaşıntımı büyük ölçüde etkiliyor

☐ Doğru ☐ Yanlış

BÖLÜM-6

Nefes darlığınız nedeni ile hareketlerinizin ne şekilde kısıtlandığı konusundaki soruları içermektedir.

36- Nefes darlığınız nedeni ile yıkanmak veya giyinmek uzun zamanımı alıyor

☐ Doğru ☐ Yanlış

37- Banyo yapamıyorum veya duş alamıyorum ya da bunlar uzun zamanımı alıyor

☐ Doğru ☐ Yanlış

38- Diğer insanlardan daha yavaş yürüyorum veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum

☐ Doğru ☐ Yanlış

39- Ev işi gibi faaliyetler uzun zamanımı alıyor veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum

O Doğru

O Yanlış

40- Bir kat merdiven çıkarken yavaş çıkmak veya dinlenmek zorunda kalıyorum

O Doğru

O Yanlış

41- Acele edersem veya hızlı yürürsem durup dinlenmek veya yavaşlamak zorunda kalıyorum

O Doğru

O Yanlış

42- Yokuş yukarı çıkarken, merdivenden yukarı yük taşıırken, çiçek ekmek gibi kolay bahçe işleriyle uğraşırken, dans ederken veya golf oynarken zorlanıyorum

O Doğru

O Yanlış

43- Ağır yük taşıırken bahçe kazarken, saatte 5-6 km hızla yürürken, yavaş tempoda koşarken, tenis oynarken veya yüzerken zorlanıyorum,

O Doğru

O Yanlış

44- Çok ağır yük taşıırken, ağır işler yaparken, koşarken bisiklete binerken, hızlı yüzerken veya spor yaparken zorlanıyorum

O Doğru

O Yanlış

BÖLÜM-7

Akciğer hastalığınızın günlük yaşamınız üzerinde nasıl etki yaptığını öğrenmek istiyoruz. “Doğru” yanıtı verdiğiniz durumların, nefes darlığınız nedeni ile sizi etkileyen faaliyetler olduğunu unutmayınız.

45- Spor yapamıyorum(oyun oynayamam)

O Doğru O Yanlış

46- Sosyal etkinliklere katılamıyorum (davet, eğlence)

O Doğru O Yanlış

47- Alışveriş için dışarıya çıkamıyorum

O Doğru O Yanlış

48- Ev işi yapamıyorum

O Doğru O Yanlış

49- Yatağımdan, koltuğımdan daha uzak yere gidemiyorum

O Doğru O Yanlış

50- Şimdi, akciğer hastalığınızın sizi nasıl etkilediğini en iyi ifade eden cümleyi işaretleyiniz. Sadece bir seçeneğı işaretleyiniz.

1. Hastalığıma rağmen yapmak istediğim her şeyi yapabiliyorum.
2. Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim bir yada iki şeyi yapamıyorum.
3. Hastalığım nedeni ile yapmak istediklerimin çoğunu yapamıyorum.
4. Hastalığım nedeni ile yapmak istediğim hiçbir şeyi yapamıyorum

8. KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on Sarcoidosis. Am. J.Respir.Care Med, 1999; 160:736-755.
2. Fraser GF. Diagnosis of Disease of the Chest, Fourth Edition, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999; 3:1533-1583.
3. Moller RB, Systemic Sarcoidosis, Fishman AP (ed), Pulmonary Disease and Disorders, Third Edition, New York. McGraw-Hill, 1998; 1:1055-1068.
4. Zissel G, MÜller J. Sarcoidosis: Historical Persperctive and Immünopathogenesis. Respir Med, 1998; 92:126-140.
5. Akkaynak S. Sarcoidosis. Tüberküloz ve Toraks. 1953 ;1(40) :236-250.
6. Morimoto T, Azuma A, Abe S et el. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J, 2008;31:372-379.
7. Rybicki BA, Maajor M, Popovich Jr J, et al. Racial differences in sarcoidosis 5 year study in a health maintenance organisation. Am J Epidemiol, 1997; 145:234-241.

8. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States, 1979–1991. *Am J Med*, 1996; 100: 423–427.
9. Fite E, Fernandez- Figueras MT, Vaquero M, Morera J. High Prevelance of Mycobacterium Tuberculosis DNA in Biopsies From Sarcoidosis Patients From Catolina, Spain. *Respiration*, 2006; 73: 20-26.
10. Dubaniewicz A. Mycobacterium tuberculosis heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis. *Autoimmun Rev*, 2010;9:419-424.
11. Pakes SA, Baker SB. Epidemiology of Sarcoidosis in the Island of Man-1; a Case Controlled Study .*Toraks*, 1987; 42: 420-426.
12. Hills SE, Parkes SB, Baker SB. Epidemiology of Sarcoidosis in the Island of Man- 2; Evidence of Space- time Clustering. *Toraks*, 1987; 42: 420-426.
13. Baughman RP, Lower E, Du Bois R. Seminar Sarcoidosis. *The Lancet*, 2003; 361: 1111–1118 .
14. Erbaycu AE, Uçar ZZ, Çakan A, et al. Seasonal clustering of sarcoidosis in spring in Turkey. *ERJ*, 2004;24:361.
15. Karakaya G, Özçakar B, Kalyoncu AF. Is There a Seasonal Clustering of Onset of Acute Sarcoidosis in Ankara? *Turkish Respiratory Journal*, 2001;2 :7-9.
16. Wasfi Y, Newman LS. Sarcoidosis. In: Mason JR, Murray JF, Broaddus VJ, Nadel JA. *Murray & Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine*. Fourth Edition. Pennsylvania, 2005: 1634-1655.
17. Rybicki B, Ianuzzi MC, Frederick MM, et al and the ACCESS Research Group. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164:2085-2091.
18. Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz. *Solunum; Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı*, 2008;10: 9- 17.

19. Çelik G, Şen E, Ülger AF et al. Human Leucocyte Antigens A and B in Turkish Patients with sarcoidosis. Arch Bronconeumol, 2004;40: 449- 452.
20. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Chronic İnterstisyel Lung Disease. Synopsis of Diseases of the Chest, 2006;445-456.
21. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16: 24-31.
22. Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18: 719-739.
23. Striz I, Wang YM, Kalaycıoğlu O, Costabel U. Expression of alveolar macrophage adhesion molecules in pulmonary sarcoidosis. Chest 1992; 102: 882-886.
24. Seitzer U, Swider C, Stüber F, Suchnicki K, Lange A, Richter E, Zabel B, Müller-Quernheim J, Flad HD, Gerdes J. Tumor necrosis factor alpha promotor gene polymorphism in sarcoidosis. Cytokine ,1997; 9: 787-790.
25. Moller DR. T cell receptor genes in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1998; 15: 158-614.
26. Semenzato G, Agostini C. Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE (eds.) Intertitial Lung Disease. B.C. Decker Inc. London, 1998; 229-251 .
27. Costabel U. Sarcoidosis: Clinical Update. Eur Respir J 2001; 18: 56-68.
28. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16:149-173.
29. Kumar V, Cotran R, Robbins R. Temel Patoloji. 1995;403-405.

30. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. New Engl J Med, 1997;24:1224-1234.
31. Çelik G, Erden F, Alper D. Sarkoidozis. in: Prof Dr Numanoglu N. Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Antıp A.Ş, 2001:505-522.
32. Perez RL, Rivera-Marrero CA, Roman J. Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2007; 30:686-690.
33. Doğanay A, Kumbasar ÖÖ. Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. Birinci Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 5-134.
34. Rossman MD, Daniele RP, Dauper JH. Nodular endobronchial sarcoidosis: A study comparing blood and lung lymphocytes. Chest, 1981;79:427-431.
35. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999;16:149- 173.
36. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med, 2001;164:1885- 1889.
37. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med, 2004; 25: 521- 530.
38. Aladesanmi O. Sarcoidosis: An Update for the Primary Care Physician. Medscape General Medicine, 2004; 6: 1-7.
39. Mitropoulos FA, Floudas CS, Kanakis Ma, Vaiopoulos GA. Cardiac sarcoidosis. Thorac Cardiovasc Surg, 2009;57:187-190.
40. Kim JS, Judson MA, Donnino R et al. Cardiac sarcoidosis. Am Heart J, 2009;157:9-21.
41. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. Prog Cardiovasc Dis, 2010;52:336-346.

42. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*, 2008;133:1426-1435.
43. Sharma S. Cardiac imaging in myocardial sarcoidosis and other cardiomyopathies. *Curr Opin Pulm Med*, 2009;15:507-512.
44. O'Connor TM, Jahangir A, Brady A et al. Characteristics of patients presenting with erythema nodosum and sarcoidosis. *Ir Med J*, 2009;102:181-184.
45. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25:563-570.
46. Rosen Y. Pathology of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007;28:36-52 .
47. Gaskin BJ, Danesh-Meyer HV. Neovascular glaucoma and sarcoidosis. *Eye*, 2005;19:599-601.
48. Lee SY, Lee HG, Kim DS et al. Ocular sarcoidosis in a Korean population. *J Korean Med Sci*, 2009;24:413-419.
49. Hamanaka T, Takei A, Takemura T, Oritsu M. Pathological study of cases with secondary open-angle glaucoma due to sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:17-26.
50. Huart A, Kannan N et all. Sarcoidosis Related Hypercalcemia in 3 Chronic Hemodialysis Patient *Clin Nephrol*, 2006;65:449-452.
51. Hamada K, Nagai S, T Tsutsumi et all. İonized Calcium and 1,25 Dihydroxy Vitamin D Concentration in Serum of Patients with Sarcoidosis. *Eur Respir J*, 1998;11:1015–1020.
52. Utaş C, Doğukan A, Patiroğlu TE, Oymak S, Oymak O. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol*, 1999;51:252-254.

53. O'Riordan E, Willert RP, Reeve R et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at one center. *Clin Nephrol*, 2001;55:297-302.
54. Friedman M, Ali MA, Borum ML. Gastric sarcoidosis: A case report and review of literature. *South Med J*, 2007;100:301-303.
55. Fiorucci F, Conti V, G. Lucantoni et all. Sarcoidosis of the Breast; a Rare Case Re-port and Review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006;10:47-50.
56. Takahashi R, Shibuya Y, Shijubo N et all. Mammary involvement in a Patient With Sarcoidosis. *Intern Med*, 2001;40:769-771.
57. Rose E, Silva JC et all. Isolated Endometrial Polypoid Sarcoidosis in a Post-menoposal patient; Case Report. *Maturitas*, 2006;53:489-491.
58. James DG, Neville E, Siltzbach LE, et al: A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1976;278:321.
59. Berkmen YM, Radiologic aspects of intrathoracic sarcoidosis. *Semin Roentgenol* , 1985;20:356-375.
60. Chiles C, Putman CE: Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Med*, 1992;13:345.
61. Spam RW, Rosenow EC, De Remee RA, et al: Unilateral hilar or paratracheal adenopathy in sarcoidosis: A study of 38 cases. *Thorax*, 1971;26:296-299.
62. Hillerdal GN, Nou E, Osterman K, et al: Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. *Am Rev Respir Dis*, 1984;130:29-31.
63. Symmons DPM, Woods KL. Recurrent sarcoidosis. *Thorax*, 1980;35:879-880.
64. Müller NL, Mawson JB, Mathieson JR, et al. Sarcoidosis: Correlation of extent of disease at CT with clinical, functionel, and radiographic findings.

Radiology 1989;171:613-618.

65. Gruden JF, Webb WR. Identification and evaluation of centrilobular opacities on high-resolution CT. *Semin Ultrasound CT MR*, 1995; 16:435-449.
66. Murdoch J, Müller NL. Pulmonary sarcoidosis: Changes on follow-up CT examination. *AJR Am J Roentgenol*, 1992;159:473-477.
67. Ichikawa Y, Fujimoto K, Shiraishi T, Oizumi K.. Primary cavitory sarcoidosis: High-resolution CT findings. *AJR Am J roentgenol*, 1994;163:745.
68. Riedy K, Fisher MR, Belic N, Koenigsberg DI. MR imaging of myocardial sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*, 1988;151:915-916.
69. Ortapamuk H, Naldoken S. Multisystemic sarcoidosis with uncommon osseous involvement demonstrated by Ga-67 citrate and Tc-99m MDP. *Clin Nucl Med* 2004;29:60-62.
70. Prager E, Wehrsuetz M, Bisail B et al. Comparison of 18F-FDG and 67Ga-citrate in sarcoidosis imaging. *Nuklearnedizin*, 2008;47:18-23.
71. Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, et al: Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest*, 1999;116:1194-1199.
72. McLoud TC, Epler GR, Gaensler EA. A Radiographic Classification for Sarcoidosis. *Physiologic Correlation Invest Radio*, 1982;17:129-138.
73. Medinger AE, Khauori S, Rahatgi PK. Sarcoidosis; The Value of Exercise Test. *Chest*, 2001;121:1004-1005.
74. Baughman RP, Lower EE. Six-Minute Walk Test in Managing and Monitoring Sarcoidosis Patients. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2007;13:439-444.
75. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-Minute Walk Test and Health Status Assessment in Sarcoidosis. *Chest*, 2007;132:207-213.

76. Alhamad EH. Six-Minute Walk Test in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Ann Thorac Med*, 2009;4:60-64.
77. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:111–117.
78. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:1384–1387.
79. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 1982;14:377-381.
80. Özalevli S, Uçan ES. Farklı Dispne Skalalarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Karşılaştırılması. *Türk Toraks Dergisi*, 2004;5:90-94.
81. Rocco Trisolini MD, Lugi Lazzani A. The Value of Flexible Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Sarcoidosis. *Chest*, 2003;124:2126-2130.
82. Yanardag H, Caner M, Kaynak K. Clinical value of Mediastinoscopy in the Diagnose of Sarcoidosis; An Analyse of 68 Cases. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2006;54: 198-201.
83. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, Tanyeri H, Güc U. The value of labial biopsi in the differentiation of tuberculosis from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001;18:191-195.
84. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*, 2005;60:565-582 .
85. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for Pulmonary Sarcoidosis. *Resp Med*, 2008;102:1-9.
86. Baughman RP, Costabel U, Du Bois RM. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*, 2008;29:533-548.

87. Heffner DK. Treatment for Pulmonary Sarcoidosis. *Respir Med*, 2008;102:1674.
88. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Chest*, 1999;116:424-431.
89. Baughman RP, Ianzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis*, 2002;19:285-290.
90. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med*, 1995;155:846–851.
91. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J*, 1999;14:1117-1122.
92. Lower EE, Weiss KL. Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med*, 2008;29:475-492.
93. Baughman RP, Lynch JP. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med*, 2003;253:41-45.
94. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest*, 2003;124:2023-2026.
95. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001;18:70–74.
96. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–1071.
97. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143:282–292.

98. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoid Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999; 16:75–86.
99. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ*, 1961;4:1165–1172.
100. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 1992;145:1321–1327.
101. Guyatt GH, Bernan LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in Chronic lung Disease. *Thorax*, 1987;42:773-778.
102. Mahler DA. How should health related quality of life assesses in patientes with COPD? *Chest* 2000; 117: 54-57.
103. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127:1072-1079.
104. Subramanian I, Flaherty KR, Martinez FJ. Pulmonary function testing in sarcoidosis. In: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis*. New York, NY: Taylor and Francis, 2006;415–433.
105. Yalnız E, Kömürcüoğlu A, Polat GE. Sarkoidozda Klinik, Radyolojik, Laboratuvarlarla İlgili Parametreler ve Tanı Yöntemleri. *Toraks Dergisi* 2003;4:48-52.
106. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*, 2009 Jun;103:907-912.
107. Milman N and Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic Countries 1950-1982: epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis*, 1990;7:50-57.

- 108.Tuncer LY, Sevim T, Mihmanlı ve ark. 48 sarkoidoz olgusunun değerlendirilmesi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Özet kitabı, 1996;20.
109. Çetinkaya E, Yıldız P, Kadakal F ve ark. Sarkoidozda klinik, laboratuvar, fonksiyonel parametreler ve prognoz. Solunum Hastalıkları 2001;12:284-288.
110. Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö ve ark. 1988-1995 yılları arasında izlenen sarkoidozlu olgularda radyolojik bulgular ve tanı yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks, 1997;45:158-161.
111. Sipahi S, Çağatay H. Clinical Features of Sarcoidosis in 379 Patient from Turkey. ERS, 1998:102.
112. Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E ve ark. 147 Sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. Solunum, 2001;3:80-85.
- 113.Çelikoğlu S. Clinical features of sarcoidosis in 379 patients living in Turkey: The results of 30 years experience. Congress of Macedonian Respiratory Society, Invited lecture, 1997;18-21 .
- 114.Karabıykoğlu G, Enacar N. Sarkoidozisli hastalarımızda klinik, radyolojik ve pulmoner fonksiyonlardaki değişimler. Tüberküloz ve Toraks, 1987;35:1-8.
115. Ertuğrul A, Tozkoparan E, Balkan A. Sarkoidozlu hasta sonuçlarımız. Gülhane Tıp Dergisi 2008;50:253-256.
- 116.Tahan V, Özşeker F, Güneylioğlu D et al. Sarcoidosis after use of interferon for chronic Hepatitis C. Dig Dis Sci, 2003;48:169-73.
117. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis (review). Orphanet J Rare Dis, 2007;2:46-53.
- 118.Sharma SK, Mohan A, Guleria JS, et al. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. J Assoc Physicians India, 2001;49:697-704.

119. Bilir M, Çağatay T, Soysal T ve ark. Pulmoner sarkoidozlu olgularda kemik iliği tutulumu. *Klinik Gelişim* 1999;12:832-836.
120. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update review. *Eur Respir J* 2001; 18: 56–68.
121. Costabel U, Guzman J, Drent M: Diagnosis approach to sarcoidosis. *Eur Respir Monograph* 2005,10:259-264.
122. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D ve ark. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. *Toraks Dergisi*, 2004;5:160- 165.
123. Kopp C, Perruchoud A, Heitz M, Dalquen P, Herzog H. Transbronchiale Lungenbiopsie bei Sarkoidose. *Klin Wschr*, 1983;61:451–454.
124. Hoca NT, Çimen F, Köksal D ve et al. Correlation Between Radiographic Stage and Pulmonary Function Tests, Serum Angiotensin Converting Enzyme and Gallium-67 Scintigraphy in Patients with Sarcoidosis. *T Klin J Med Sci*, 2004;24:39-46.
125. Şen N, Ermiş H, Karataşlı M. Sarkoidozda evrelere göre klinik özellikler ve tanı yöntemleri: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Solunum*, 2008;10:89- 96.
126. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA et al. Pleural Effusions in a Series of 181 Outpatients With Sarcoidosis. *Chest*, 2006;129:1599-1604.
127. Mana J, Salazar A, Pujol R, Manresa F. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996;63:298-303.
128. Judson MA. The management of sarcoidosis by the primary care physician. *The Am J Med*, 2007;120:403- 407.
129. Yamato M, Saito N. Effect of 18-month corticosteroid therapy on stage 1 and stage2 sarcoidosis patients. *Ann NY Acad Sci*, 1976;278:7220-7228.
130. Paramothayan NS, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001114.

131. Rizatto G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis*, 1998;15:52-58.
132. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *Q J Med*, 2006;99:307–315.
133. Baughman RP, Lower EE, Lynch JP III. Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin Pulmonol Med*, 1994;1:223–231.
134. Martin WJ II, Iannuzzi MC, Gail DB, Peavy HH. Future directions in sarcoidosis research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:567–571.
135. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med*, 1995;155:846–851.
136. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2001;18:70–74.
137. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–1071.
138. Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174:795–802.
139. Yee AMF, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumour necrosis-alpha therapy. *Ann Intern Med*, 2001;135:27–31.
140. Hatem FS. Six minute Walk Test in Respiratory Diseases: A University Hospital Experience. *Annals of Thoracic Medicine*, 2006;1:16-19.
141. Akkoca O, Celik G, Ulger F et al. Exercise capacity in sarcoidosis: study of 29 patients. *Med Clin (Barc)*, 2005;124:686-689.

142. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance–saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2006;100:1734–1741.
143. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1996;13:43-49.
144. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2005; 22:147-153.
145. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1997;16:313–319
146. Michielsen HJ, Peros-Golubicic T, Drent M, de Vries J. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. *Respiration*, 2007;74:401–405.
147. de Vries J, Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Visser MP, Drent M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2004;21:127-136.
148. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, et al. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest*, 2004;125:997–1004.
149. Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*, 1995;107:323-329.
150. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006;1-6.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Canan BOL'a ait **“Sarkoidozlu hastalarda altı dakika yürüme testi ve yaşam kalite anketi ile sağlık durumunun değerlendirilmesi”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : / / 2009

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza