

## SARKOİDOZ: TANI, TEDAVİ VE TAKİPTE 20 YILLIK DENEYİM

### SARCOIDOSIS: 20 YEARS OF EXPERIENCE IN DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP

**Eylem TUNÇAY**<sup>1</sup> (0000-0002-5046-1943), **Murat YALÇINSOY**<sup>2</sup> (0000-0003-3407-7359),  
**Sinem GÜNGÖR**<sup>1</sup> (0000-0002-1163-125X), **Pakize SUCU**<sup>3</sup> (0000-0003-0063-3097),  
**SümeYYe APLARSLAN BEKİR**<sup>1</sup> (0000-0002-3542-8133),  
**Fatma TOKGÖZ AKYIL**<sup>4</sup> (0000-0002-3793-9834), **Dilek YAVUZ**<sup>5</sup> (0000-0002-6230-9746),  
**Bülent ALTINSOY**<sup>5</sup> (0000-0002-2481-0978), **Cüneyt SALTÜRK**<sup>6</sup> (0000-0001-7459-9210),  
**Zeynep Ferhan ÖZŞEKER**<sup>7</sup> (0000-0002-3387-4818)

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>Arnavutköy Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Çanakkale, Türkiye

<sup>5</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Zonguldak, Türkiye

<sup>6</sup>Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

<sup>7</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

**Anahtar sözcükler:** Sarkoidoz, tanı, klinik, takip

**Keywords:** Sarcoidosis, diagnosis, clinic, follow-up

Geliş tarihi: 17 / 04 / 2019

Kabul tarihi: 16 / 07 / 2019

### ÖZ

**Amaç:** Sarkoidoz, sebebi bilinmeyen, birden fazla sistemi tutan, granülatöz bir hastalıktır. Tanı koyma aşamaları, uzun ve kısa süreli takibi günlük pratikte uğraştırıcıdır ve deneyim gerektirir. Çalışmamızda kliniğimizde 20 yıldır takip ettiğimiz sarkoidoz olgularının, tanı, tedavi ve takip sonuçları incelenmiştir.

**Yöntem ve Gereç:** Çalışmamızda 1994-2014 yılları arasında 3. basamak göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilmekte olan sarkoidoz olgularının demografik özellikleri, ilk başvuru şikâyetleri, tüberkülin cilt testi, biyokimyasal parametreleri, radyolojik özellikleri, evreleri, solunum fonksiyon testi ve DLCO ölçümleri, tanı, tedavi ve uzun /kısa dönem takip sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** 338 hastanın 241'i (%71,3) kadın, 97'si (%28,7) erkek idi. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 42,6±11,6 (17-75) idi. Hastalarımızın

### ABSTRACT

**Aim:** Sarcoidosis is a granulomatous disease with unknown origin. Long and short-term follow-up and diagnosis of sarcoidosis are challenging in daily practice and require experience. In our study, the diagnosis, treatment and follow-up results of patients with sarcoidosis followed for 20 years were examined.

**Material and method:** Sarcoidosis patients followed in tertiary chest diseases clinic between 1994-2014 were evaluated. Demographic features, referral complaints, tuberculin skin test, biochemical parameters, radiological features, PFT and DLCO measurements, diagnosis, treatment, long-short term follow-up results were evaluated.

**Results:** Of the 338 patients, 241 (71.3%) were female. The mean age at the time of diagnosis was 42.6±11.6 (17-75) years. While 48 (14.2%) patients were diagnosed based on clinical, laboratory and

48'inin (%14,2) sarkoidoz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla konulurken diğer hastalarda invaziv girişimler yapıldığı görüldü. En sık kullanılan invaziv yöntemler transbronşiyal biyopsi (%42,6), mediastinoskopi veya transbronşiyal biyopsi (sırasıyla %40,8 ve %13,9) ve bronş mukoza biyopsisi (forceps biyopsi) (%35,2) idi. Hastaların 262'sinin (%75,6) tedavisiz izlendiği, 76'sine (%22,4) değişik dönemlerde tedavi verildiği görüldü. Hastaların 22'sinde (%6,2) tanı sonrası dönemde relaps olduğu görüldü. Tedavi verilmeden izlenen ve tedavi verilen hastalarda relaps gözlenme oranlarının sırasıyla 3 hasta (%2,5) ve 19 hasta (%42) olduğu görüldü ( $p < 0,01$ ).

**Sonuç:** Farklı organları tutan ve farklı klinik prezentasyonları olan bu hastalık, büyük oranda spontan remisyonla seyrederek ancak ileri evre hastalıkta mortalite ve morbidite fazladır. Ayrıca çalışmamızda da gördüğümüz gibi ileri evre hastalarda tedavi almalarına rağmen relaps sıklığı fazladır. Klinik pratikte sarkoidoz olgularının tanısının erken konarak yakın takip edilmesi ve ileri evre hastaların relaps, mortalite ve morbidite açısından yakın takibi büyük önem taşımaktadır.

### GİRİŞ

Sarkoidoz, etiyojisi tam olarak aydınlatılmayan, tutulan bölgelerde non-kazeifiye inflamasyonla karakterize ve en sık akciğerleri tutan multisistemik bir hastalıktır. Yıllık insidansı 100.000'de 0,1-109 aralığında değişen oranlarda bildirilmekte olup ülkemizde 100.000'de 4 dür (1-3). Daha çok genç yaşlarda görülmekle birlikte 50 yaş üzeri bayanlarda ikinci bir artış rapor edilmektedir (4). Farklı cinsiyet, etnik köken ve coğrafik dağılım göstermektedir. Çoğu çalışma kadınlarda yüksek insidans bildirmektedir. Ayrıca Amerika'da yapılan çalışmalarda siyah ırkta, Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda ise kuzey ülkelerde daha sık olduğu bildirilmektedir (5,6).

Sarkoidoz, rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi sistemik belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtiler ile de karşımıza çıkabilmektedir. En sık %90 oranında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir (7,8).

radiological findings, invasive procedures were performed to the rest. The most commonly used invasive methods were transbronchial biopsy (42.6%), mediastinoscopy or transbronchial biopsy (40.8% and 13.9%, respectively) and bronchial mucosal biopsy (forceps biopsy) (35.2%). 262 (75.6%) of the patients were followed without treatment and 76 (22.4%) were treated in different periods. 22 (6.2%) patients had relapse in the post-diagnosis period. The patients followed-up without and with treatment, relapse rates were 3 patients (2.5%) and 19 patients (42%), respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Sarcoidosis affects different organs and has different clinical presentations; besides spontaneous remission is occurred in the most of patient. However, mortality and morbidity are high in advanced disease. As determined in present study frequency of relapse is high in patients with advanced stage. Early diagnosis of sarcoidosis, close follow-up of patients with advanced disease in terms of relapse, mortality and morbidity, are important in clinical practice.

En sık görülen solunumsal semptomlar nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ve hışıltılı solunumdur (5). Hastalığın tanısı uyumlu bir klinik-radyolojik görüntü ve non-kazeifiye granülomlarının histolojik kanıtlanmasına ek olarak diğer granüloamatöz hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır (9).

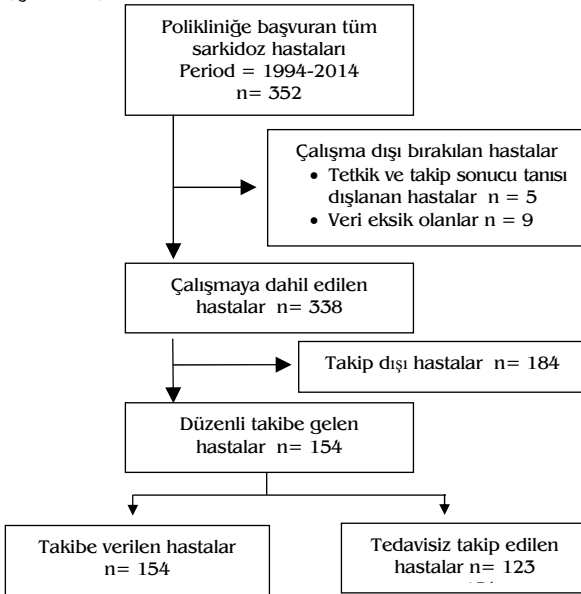
Hastalığın seyrinin heterojen olması ve tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin olmamasından tedavi endikasyonları sarkoidozun tartışmalı konularındandır (10,11). Sarkoidoz genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu bir hastalıktır. Tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen son 2 dekatta mortalitenin arttığı bildirilmektedir (12). Ölüm genellikle solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere %1-5 arasında değişmektedir (13). Çalışmamızda, 1994-2014 yılları arasında merkezimize başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların demografik verilerinin, tanı, tedavi ve klinik izlem süreçlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma gözlemsel retrospektif kohort çalışma olarak planlandı. 1994- 2014 yılları arasında üçüncü basamak göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen sarkoidoz olguları çalışmaya alındı. Etik kurul onamı Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (89513307/1009/316) alındı. Retrospektif çalışma olarak planlandığından hastalardan aydınlatılmış onam alınmadı ancak hasta kimlik bilgileri veri dökümü ve analizi esnasında gizli tutularak silindi.

### Hastalar

Merkezimize 1994-2014 yılları arasında başvuran ve sarkoidoz tanısı ile takibe alınan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Toplam 352 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Sarkoidoz tanısında, histopatolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen granülomların gösterilmesi ve/veya klinik radyolojik uygunluk esas alındı. Verileri eksik olan, sarkoidoz tanısı ile sarkoidoz polikliniğine yönlendirilen ama yapılan ileri tetkik sonucu tanısı dışlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca poliklinik kontrolleri sırasında, tedavi ve takip sonuçları olmayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Akış Şeması

### Hasta Verileri

Hastalara ait demografik veriler, başvuru semptomları, ek hastalıkları, aile hikayeleri, sigara kullanma öyküleri, laboratuvar verileri (serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), kan ve idrar kalsiyum düzeyleri, tüberkülin deri testi (PPD) değerleri, solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) değerleri, radyolojik bulguları (Akciğer grafisi, akciğer tomografisi, Galyum sintigrafisi), tanı yöntemleri, hastalık evreleri, ekstrapulmoner tutulumları, tedaviye yanıt, relaps ve remisyon durumları hasta dosyalarından kaydedildi.

### Tanımlamalar

#### Sarkoidoz Tanısı

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile histolojik olarak tipik kazeifikasyon göstermeyen epitelooid hücreli granülomların gösterilmesi ve granümatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu (9).

Histolojik tanı için biyopsi alınmasına izin veremeyen ve/veya Löfgren sendromlu olgularda klinik ve radyolojik uyumluluk ve diğer hastalıkların dışlanması yanı sıra tetkiklerindeki (Galyum sintigrafisi, bronkoalveoler lavaj (BAL) bulguları) uyumluluklar ve takiplerinde sarkoidoz dışı bir hastalık saptanmaması dikkate alındı.

Akciğer dışı organ tutulumu açısından tüm olgulara ekokardiyografi, abdominal ultrason, cilt ve göz muayeneleri yapıldı.

#### Tanısal Testler

Serum ACE düzeyi (BEN Biochemical Enterprise, Italy); kinetik metod ile ölçüldü, 8-52U/L arası değerler normal olarak kabul edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); bir tüpe konulan eritrositlerin birim zamanda çökme hızları ölçülerek bulundu, kadınlarda 20mm/saat, erkeklerde 15 mm/saat üzeri yüksek olarak değerlendirildi.

Serum kalsiyum düzeyi; oto-analizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 10,6 mg/dl ve üzeri yüksek olarak kabul edildi. Yirmi dört

saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, oto-analizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 300 mg/L'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Tüberkülin Deri Testi, beş tüberkülin ünitesi (0,5 mL) tüberkülin solüsyonunun (PPD) ön kolun ön yüzüne 27 numaralı iğne ile intradermal uygulanması şeklinde yapıldı. Enjeksiyon yapıldıktan sonra 72. saatte endürasyon ölçüldü. Endürasyon çapı 0-4 mm arasında olanlar negatif olarak kabul edildi (14).

Solunum Fonksiyon Testi oturur pozisyonda SensorMedics Vmax 20 spirometrisi (Sensor Medics Corp., Yorba Linda, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Birinci saniyedeki zorlu soluk verme hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) için hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi kaydedildi. DLCO için ayrıca hastanın hemoglobin ile düzeltilmiş değerleri alındı.

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) / Zorlu vital kapasite (FVC) <%70, vital kapasite (VC)>%80 olması obstrüktif patern olarak değerlendirildi, FEV1/FVC'nin %61-69 olması hafif, %45-60 arası olması orta, <%45 olması ağır obstrüksiyon olarak sınıflandırıldı (15,16).

FEV1/FVC>%70, VC ve FEV1 <%80 olması restriktif patern olarak değerlendirildi, VC'nin %66-80 olması hafif, %51-65 olması orta, <%51 olması ağır restriksiyon olarak sınıflandırıldı. FEV1/FVC <%70, FEV1 ve VC <%80 olması mikst patern olarak kabul edildi (15,16).

DLCO'nun beklenen değerlerin %80'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak kabul edildi. DLCO'daki, azalma %61-80 arası ise hafif, %41-60 arası ise orta, <%41 ise ağır olarak sınıflandırıldı (2,6).

Radyolojik sınıflama Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı; Evre 0: PA akciğer grafisi normal, Evre 1: bilateral hiler adenopati, Evre 2: bilateral hiler adenopatiyle beraber parankimal infiltrasyon, Evre 3: hiler adenopati olmaksızın parankimal infiltrasyon, Evre 4: Pulmoner fibrozis (9).

### *Sarkoidoz Tedavisi ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi*

Klinik yanıt; pulmoner semptomlarda ve varsa ekstrapulmoner organ tutulumuna bağlı görülen semptomlarda düzelme veya azalma olarak tanımlandı.

Laboratuvar yanıtı; başlangıç değerlerine göre kan ACE, kan ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, sedimentasyon değerlerinde azalma, SFT değerlerinde FVC'de %10, DLCO'da %15'lik düzelme olarak tanımlandı (7).

Tedavi öncesi akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografisine (BT) göre tedavi sonrası gerileme veya tam düzelme izlenmesi ise radyolojik yanıt olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtının olduğunun kabul edilmesi klinik, laboratuvar veya radyolojik yanıt parametrelerinden en az ikisinde düzelme olması şartı arandı.

Yeni ortaya çıkan semptomlar veya mevcut semptomlarda artış, aktivite belirteçleri olan kan ACE, kan ve idrar kalsiyumu, sedimentasyon değerlerinde yükselme, FVC ve DLCO'da düşme, akciğer grafisi ve/veya akciğer tomografisinde yeni ortaya çıkan bulgular veya mevcut bulgularda artış izlenmesi relaps olarak değerlendirildi.

Asemptomatik evre I olgular; akciğer dışı tutulum olmadıkça tedavi edilmedi. Evre II ve III olgular hafif veya orta derecede semptomlu ise yakın izlem yapılarak spontan remisyon olasılığı göz önüne alındı. Semptomatik, solunum fonksiyon testi bozuk, radyolojik olarak yaygın infiltrasyonu olan olgular ve/veya tedavi endikasyonu olan akciğer dışı organ tutulumlu olgularda da tedavi başlandı. Tedavide; uygun vakalarda kortikosteroidler (metilprednisolon, prednisolon, deflazakort), klorokin, metotreksat, pentoksifilin kullanıldı. Kortikosteroid tedavi kararı verilen olgulara Judson ve arkadaşlarının altı basamaklı tedavi planı uygulandı (17). Kortikosteroid tedavi süresi toplam bir yıl olarak programlandı. Bu gruptaki hastaların takiplerinde progresyon veya relaps gözleendiğinde tedavi süreleri

yeniden planlandı. Takibe alınan olguların (ilk yıl 3 ay ara ile ikinci yıl 6 ay ara ile, sonraki yıllar yılda bir kez; takiplerde yakınması olan veya radyolojik/fizyolojik progresyon görülenler sık ara ile) prognozları değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde; progresyon, hastalığın remisyon olmadan kötüleşmesi; relaps, kortikosteroid tedaviye bağlı parsiyel/tam remisyonu takiben tedavi kesildikten sonra ilk 3 yıl içinde hastalığın tekrarlaması; rekürrens, spontan remisyonundan sonra veya kortikosteroid tedavi kesildikten sonraki 3 yıldan sonra sarkoidozun yeniden görülmesi, remisyon; spontan olarak veya kortikosteroid tedavinin sonlandırılmasını takiben en az 1 ay klinik ve radyolojik düzelme olarak yorumlandı (18).

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için taşınabilir SPSS 20.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri değerlendirmek için tanımlayıcı analiz kullanıldı. Çalışmada gruplar, parametrik olmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve veriler ortanca, çeyrekler arası oran (ÇAO) ile gösterildi. Düzgün dağılım gösteren değerlerde parametrik testler kullanıldı; sürekli değişkenler için Student's t-testi kullanılarak değerler ortalama ve standart sapma (SS) ile gösterildi.

### BULGULAR

Toplam 338 hastanın 241'i (%71,3) kadın, 97'si (%28,7) erkek idi. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması  $42,6 \pm 11,6$  (17-75) idi. Tanı sürecinde hastaların tümüne akciğer grafisi çekilmiş olup, evrelendirmeler akciğer grafisine göre yapılmıştır. Olguların sadece 6 (%1,8) tanesinin bilgisayarlı akciğer tomografisi yoktu. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalarımızın tanı anındaki yakınmaları ve klinik bulguları göz önüne alındığında; öksürüğün (%44,4) ve dispnenin (%30,5) en sık görülen yakınmalar olduğu görüldü. İlk solunumsal yakınma en sık öksürük (%37,4) iken, en sık solunum dışı şikayetin sırt ağrısı (%11,3) olduğu görüldü. Tanı anında kay-

dedilen klinik bulgu ve yakınmalar, görülme sıklığına göre Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri

Özellikler	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	241 (71,3)
Erkek	97 (28,7)
Yaş (ortalama $\pm$ SS), yıl	$42,6 \pm 11,6$ (17-75)
Yaş gruplarına göre dağılım, n(%)	
20-29 yaş	50 (14,8)
30-39 yaş	91 (26,9)
40-49 yaş	95 (28,1)
> 50 yaş	102 (30,2)
Tanı anındaki Evre, n(%)	
Evre 0	14 (4,1)
Evre 1	221 (65,4)
Evre 2	83 (24,6)
Evre 3	20 (5,9)
Tanı anındaki sigara kullanımı, n(%)	
Non-smoker	22 (6,5)
Ex-smoker	55 (16,3)
Smoker	
Aile hikayesi, n(%)	2 (0,6)
Geçirilmiş Tüberküloz, n(%)	
Akciğer tüberkülozu	12 (3,6)
Akciğer dışı tüberküloz	10 (3,0)
Akciğer dışı tüberküloz	2 (0,6)
VKİ (ortalama $\pm$ SS), kg/m <sup>2</sup>	$27,3 \pm 5,5$
Kısaltmalar: SS, Standart sapma; VKİ, Vücut kitle indeksi.	

Hastalarımızın 48'inin (%14,2) sarkoidoz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak konulurken diğer hastalarda doku tanısına yönelik bazı invaziv girişimler yapıldığı görüldü. Hastalara yapılan invaziv girişimler ve tanı oranları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tanı anındaki aktivite belirteçleri incelendiğinde; ACE düzeyi bakılan hastaların %50,9'unda düzeylerin normalden yüksek ve ortanca değer 56 (3-348) olduğu görüldü. Hastaların SFT'de, %14,2'sinde restriktif, %7,4'ünde obstrüktif ve %4,1'inde mikst paternin hakim olduğu görüldü. Hastaların %32,5'unda DLCO değerlerinde azalma olduğu kaydedildi. SFT parametrelerinin hastalık evresinin artmasıyla

## SARKOİDOZ: TANI, TEDAVİ VE TAKİPTE 20 YILLIK DENEYİM

azaldığı, bu azalmanın FEV1, FVC ve DLCO'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla  $p=0,01/0,002/0,002$ ) görüldü.

Sarkoidoz tanısı alan hastalarımızın 341'inde (%96,6) akciğer tutulumu gözlenirken, %35,1'inde akciğer dışı organ tutulumlarının olduğu ve en sık ekstrapulmoner tutulumun cilt tutulumu (%20,1) olduğu görüldü.

Tüm izlem süreçleri göz önüne alındığında, hastaların 262'sinin (%75,6) tedavisiz izlendiği, 76'sinin (%22,4) ise değişik dönemlerde tedavi verildiği görüldü. Evre 0 olan hastaların 3'üne tedavi başlanmıştır. Bu hastaların ikisine tanı anında tedavi başlanmıştır. Bir hastada cilt lezyonları, diğerinde ise artrit nedeni ile tedavi verilmiştir. Üçüncü hasta da ise takipte semptomlarının artması, akciğer grafisinde progresyon ve evre 0'dan evre 2 olması nedeni ile tedavi başlanmıştır. Evrelere göre tedavi verilme oranları Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların yakınma ve klinik bulguları

Klinik bulgu ve şikayetler	n (%)
Öksürük	150 (44,4)
Dispne	103 (30i5)
Cilt bulgusu	68 (20,1)
Eritema Nodosum	38 (11,2)
Eritema Nodosum Dışı	30 (8,9)
Halsizlik-yorgunluk	54 (16,0)
İştahsızlık-kilo kaybı	55 (16,3)
Eklem yakınmaları	47 (13,9)
Kas-iskelet yakınmaları	47 (13,9)
Sırt ağrısı	42 (12,4)
Kemik ağrısı	3 (0,9)
Kas ağrısı	2 (0,6)
Göğüs ağrısı	39 (11,5)
Balgam	33 (9,8)
Gece Terlemesi	29 (8,6)
Göz bulgusu	9 (2,7)
Gastrointestinal şikayetler	
Karın ağrısı	3 (0,9)
Bulantı-kusma	2 (0,6)
Ateş	14 (4,1)
Hemoptizi	7 (2,1)
Baş ağrısı	5 (1,5)

**Tablo 3.** Hastalardan doku tanısına yönelik yapılan invaziv girişimler ve biyopsiler ve tanı gelme oranları

Yapılan invaziv işlem	n (%)	Tanı gelme oranı n (%)
Bronş mukoza biyopsisi	119 (35,2)	19 (15,9)
Trans bronşiyal biyopsi (TBB)	144 (42,6)	48 (33,3)
Trans bronşiyal iğne biyopsisi (TBIAB)	47 (13,9)	7 (14,9)
Periferik LAP biyopsisi	16 (4,7)	12 (75,0)
Skalen LAP biyopsisi	19 (5,6)	11 (57,9)
Mediastinoskopi	138 (40,8)	135 (97,8)
Mediastinostomi	2 (0,6)	2 (100)
Açık akciğer biyopsisi	4 (1,2)	4 (100)
VATS	2 (0,6)	1 (50,0)
Cilt biyopsisi	39 (11,5)	33 (84,6)
Parotis biyopsisi	7 (2,1)	2 (28,6)
Minör tükürük bezi biyopsisi	11 (3,3)	4 (36,7)

Kısaltmalar: TBB, Transbronşiyal biyopsi; TBIAB, Transbronşiyal iğne biyopsisi; LAP, Lenfadenopati; VATS, Video yardımlı torakoskopik cerrahi.

**Tablo 4.** Sarkoidoz hastalarının evrelere göre tedavi \* oranları

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Tedavi alanlar, n(%)	3 (21,4)	30 (13,6)	33 (39,8)	10 (50,0)
Tedavi almayanlar, n(%)	11 (78,6)	191 (86,4)	50 (60,2)	10 (50,0)

\* Tedavi: Kortikosteroid (deflazokort, prednizolon, metilprednizolon), klorokin, methotreksat, pentoksifilin

Tedavi verilen hastaların 52'sine (%14,7) tanı anında tedavi başlandığı ve bu hastaların tümüne kortikosteroid tedavisi verildiği (30'üne deflazokort, 4'üne prednizolon, 18'sine metilprednizolon), steroid tedavisine ek olarak 3 hastada methotreksat, 3 hastada klorokin, 4 hastada pentoksifilin kullanıldığı görüldü. Kortikosteroid tedavi süresinin 1 ay ile 24 ay arasında değiştiği, ortalama tedavi süresinin  $9,1 \pm 4,7$  ay olduğu görüldü.

İzlem süreleri boyunca hastalardan 22'sinde (%6,2) tanı sonrası dönemde relaps olduğu görüldü. Tanı sırasında tedavi verilmeden izlenen ve tedavi verilen hastalarda relaps gözlenme oranlarının sırasıyla 3 hasta (%2,5) ve 19 hasta (%42) olduğu görüldü ( $p < 0,01$ ). Relaps görülmesi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmazken, ileri evrelerde başvuran hastalarda relaps görülme sıklığının erken evrelere kıyasla daha fazla olduğu görüldü ( $p = 0,04$ ).

Takiplere devam eden ve tedavisiz izlenen 115 hastadan 50'sinin (%43,5) izlemde spontan remisyona girdiği gözlemlendi.

İki hastanın izlemde eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan hastalardan birinin; takiplerinde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı aldığı ve pnömoni ile kaybedildiği, diğerinin ise evre 3 sarkoidoz tanısı alan, akciğer parankiminde bulunan kavitenin plevraya açılması sonucu ampiyem geliştiği ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü.

## TARTIŞMA

Sarkoidoz klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tanımlanan ancak etiyojisi tam olarak aydınlatılamayan, sistemik, granülomatöz bir hastalıktır. Hastaların %57'sinin tedavisiz izlendiği, %43'üne ise tedavi verildiği görüldü. Tanı sonrasında hastaların %18'inde relaps görüldüğü, tedavisiz izlenen 46 hastanın ise %30'unun spontan remisyona girdiği saptandı. Çalışmamızda izlem süreleri boyunca hastalardan %6,2'de tanı sonrası dönemde relaps olduğu görüldü. Tanı sırasında tedavi verilmeden izlenen olgularımızda relaps daha düşük görülürken; tedavi verilen hastalarda

daha fazla idi. Bununla birlikte relaps ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulamadık, ancak ileri evrelerde başvuran hastalarda relaps görülme sıklığının erken evrelere kıyasla daha fazla olduğu görüldü.

Hastalık en yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci bir artış yapmaktadır (8,19). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve 2 yıl boyunca yeni tanı alan olguların kaydedildiği ACCESS çalışmasında olguların 35-45 yaş aralığında yoğunlaştığı, hastaların yaklaşık 1/3'ünün 50 yaş üzerinde olduğu ve kadın/erkek oranı 1,77 olduğu rapor edilmiştir (17). Bazı serilerde genç yaşlarda kadın erkek oranı eşit olarak bildirilse de (20,21), ülkemiz verilerinin değerlendirildiği Müsellim ve ark. (3) yaptığı epidemiyolojik çalışmada ve Aykan ve ark'nın (15) 100 olguluk sersinde sırasıyla 2,08 ve 1,77 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, ülke verileri ile benzer (kadın/erkek: 2,48) olduğu görülmüştür. Hastalarımız tanı yaşlarına göre gruplandırıldığında 30-49 yaşlar arasında birikim olmakla birlikte en büyük pikin 50 yaş üzeri grupta olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın büyük çoğunluğunun hiç sigara kullanmadığı (233, %68,9) görülmüştür. Türkiye'de normal popülasyonda erkeklerin sigara içme oranının %62,8, kadınların ise %24,3 olduğu dikkate alınır; hem erkek hem kadın sarkoidozlu hastalarımızda sigara içme oranının genel popülasyona oranla düşük olduğu sonucuna varılabilmektedir. Douglas ve ark. (22) 1987'de, Harf ve ark. (23) 1986'da, yaptıkları çalışmalarında ve Müsellim ve ark'nın (3) 2009'da yayınlanan Türkiye çalışmasında sarkoidozlu hastalarda sigara içme oranlarının düşük olduğu vurgulanmıştır. ACCESS çalışmasında da sigara kullanımı ve sarkoidoz arasında negatif ilişki varlığı belirtilmiştir (24). Öte yandan Gupta ve ark. (25) yayınladığı vaka kontrol çalışmalarında ise böyle bir ilişkinin olmadığı savunulmuştur.

Ekstrapulmoner tutulum oranları Müsellim ve ark'nın çalışmasında %40,6, ACCESS çalışmasında ise %36 olduğu görülmektedir (9,26). Bizim hastalarımızda da literatürle benzer

oranda ekstrapulmoner tutulum olduğu, en sık ekstrapulmoner tutulumunda eritema nodosum dahil olmak üzere cilt tutulumu olduğu görüldü.

Sarkoidoz hiçbir yakınması olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtilerle de ortaya çıkabilir (1,3). Sarkoidozlu hastalarda en sık görülen klinik bulgular dispne, kuru öksürük ve göğüs ağrısıdır. Müsellim ve ark'nın (3) çalışmasında en sık yakınmanın %53,2 ile öksürük olduğu ve bunu sırasıyla dispne (%40,3) ve göğüs ağrısının (%22,5) izlediği, cilt bulgularının hastaların %30,7' sinde bulunduğu rapor edilmiştir. Aykan ve ark'nın (15) çalışmasında ise en sık görülen klinik yakınmanın dispne olduğu (%69), bunu öksürük (%57) ve cilt bulgularının (%32) izlediği görülmüştür. Bizim hastalarımızda en sık görülen klinik yakınmanın öksürük olduğu, bunu dispne ve cilt bulgularının izlediği görülmüştür.

Sarkoidozun radyolojik tanı, takip ve evrelemede akciğer grafisi yeterlidir ve önemli rol oynamaktadır. Genellikle Sarkoidoz olgularında akciğer tomografisi %20-30 sıklıkta istenmektedir (27, 28). Bizim hastalarımızda da takipler akciğer grafisi ile yapılmaktadır. Bunun yanında hastalarımızda akciğer bilgisayarlı tomografi istenme sıklığı %98,2 olarak bulunmuştur ve bu oranın literatüre göre yüksek olduğu görülmüştür. Günlük pratikte tomografi isteme sıklığındaki artış, hastalığın ilerleyen seyrinde gelişen komplikasyonların takibinde bilgisayarlı tomografinin, akciğer grafisine göre daha fazla kolaylık sağlamasına bağlı olabilir. Hastalar akciğer grafilerine göre sınıflandırıldıklarında, en sık evre 1 ve 2 saptanırken; evre 4 sarkoidoz olgumuz hiç yoktu. Evre 4 olguların saptanmaması dışında elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur (9,29,30).

Ülkemizde akciğer tüberkülozunun sık görülmesi ve bu sarkoidozla klinik ve radyolojik olarak benzerlik göstermesi nedeniyle çoğu kez histopatolojik ayırıcı tanı yapmak gerekmektedir. Tigin ve ark. yaptığı çalışmada

sarkoidoz ön tanısı ile mediastinoskopi yapılan 15 hastanın tamamında tanı koyulmuştur. Sonuç olarak mediastinoskopi daha az invaziv yöntemlerle tanısı konulamayan mediastinal lezyonlarda etkili bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (31). Çalışmamızda TBB'den sonra, en sık tercih edilen işlem mediastinoskopi olmuş ve sarkoidoz tanısı literatürle uyumlu olarak en fazla mediastinoskopi ile koyulmuştur. Günümüzde endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA) ile mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi sık kullanılmaya başlanmıştır. Mediastinoskopiye alternatif daha az invaziv işlem olarak kullanılmaktadır (32,33). Bizim hastalarımızda çalışmaya alınan tarihlerde merkezimizde EBUS olmadığı ve yaygın kullanılmadığı için kullanılmamıştır.

Teirstein ve arkadaşlarının çalışmasında gizli biyopsi alanlarını saptamak için 137 sarkoidoz olgusuna toplam 188 tüm vücut FDG-PET görüntülemesi yapılmış bu görüntüleme metodunun biyopsi alanlarını saptamada faydalı olduğunu göstermişlerdir (34). Çalışmamızda biyopsi alanlarını belirlemek veya tanı koymak amacıyla FDG-PET çekimi maliyet ve etkinliğinin belirsizliği nedeniyle rutin olarak yapılmamıştır.

SFT ölçümleri başlangıç akciğer fonksiyonlarının saptanmasında ve akciğer hastalarının iyileşme veya kötüleşmesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu nedenle de tüm hastalarda yapılması gereklidir. SFT bozukluğu evre 1 olgularda %20'sinde görülürken evre ilerledikçe %40-70'inde görülür. En erken ve en sık görülen SFT bozukluğu DLCO ve VC bozukluğudur (9,35). Hastalarımızın %32,5'unda DLCO değerlerinde azalma olduğu saptandı. Ayrıca SFT parametrelerinin hastalık evresinin artmasıyla azaldığı ve bu azalmanın FEV<sub>1</sub>, FVC ve DLCO'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Serum ACE yüksekliği klinik olarak aktif hastalığı bulunan olguların %40-90'ında saptanmaktadır. Yüksek ACE düzeyi akciğerdeki hastalık aktivitesini göstermenin yanı sıra total granülom yükünü de gösterebilir (27). Tanı anındaki aktivite belirteçleri incelendiğinde;



çalışmamızda ACE düzeyi bakılan hastaların %50,9'unda düzeylerin normalden yüksek olduğu görüldü.

Hastalığın yüksek spontan remisyon oranları ve tedavinin yan etkilerinden dolayı, asemptomatik veya hafif seyirli vakaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Bu nedenle tedavi sadece semptomatik, organ fonksiyonları bozulmuş ve progresyon olan olgulara düşünülmalıdır. Geniş vaka serilerinde tedavisiz izlenen hastalardaki spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda spontan remisyon oranı daha düşük (%43,5) gözlemlendi.

Sarkoidozda; nörosarkoidoz, kardiyak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır (36). Çalışmamızda hastaların %75,6'nın tedavisiz izlendiği, %22,4 ise değişik dönemlerde tedavi verildiği görüldü.

Güncel olarak sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaç sistemik kortikosteroidlerdir (36). Kortikosteroid olarak hastaların büyük çoğunluğunda metilprednizolon kullanılırken, bazı hastalarda deflazokort veya fluokortolon'un tercih edildiği görülmüştür. Literatür verilerinde de deflazokortun osteoporoz yan etkisinin daha az olması nedeniyle tercih edilebileceği önerilmektedir (37,38). Çalışmamızda, tedavi verilen hastaların %14,7'sine tanı anında tedavi başlandığı ve literatürler uyumlu olarak bu hastaların tümüne steroid tedavisi verildiği (30'üne deflazokort, 4'üne prednizolon, 18'sine metilprednizolon) görüldü. Ayrıca kortikosteroid tedavisine ek olarak 3 hastada metotreksat, 3 hastada klorokin, 4 hastada pentoksifilin kullanıldığı görüldü.

Sarkoidoz olgularında kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra nüks sıklığı %13,5-%74 arasında değişen yüzdelerle bildirilmiştir (36,37). Erbaycu ve ark'nın çalışmasında nüks oranı; kortikosteroid tedavisi almış olan grupta %8 ve tedavi almayan olgu grubunda %14,6 olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (18). Çalışmamızda izlem süreleri boyunca

hastalardan %6,2'de tanı sonrası dönemde relaps olduğu görüldü. Tanı sırasında tedavi verilmeden izlenen olgularımızda relaps (%2,5) daha düşük görülürken; tedavi verilen hastalarda (%42) daha fazla görüldü. Gottlieb ve ark. çalışmasında, kortikosteroid ile remisyona sokulan hastaların %74'ünde tekrar relaps gözlemlendiği saptanmıştır (39). Relaps oranlarının literatürde farklılık göstermesinin nedeni, farklı çalışmalarda tedavi alan ve almayan grupların aynı ağırlıkta ve özellikle olmamasından kaynaklanmış olabilir. Oranlar farklılık gösterse de çalışmalar tedavi verilen hastalarda relaps sıklığının daha fazla olduğu hipotezini desteklemektedir. Relaps görülmesi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulamadık, ancak ileri evrelerde başvuran hastalarda relaps görülme sıklığının erken evrelere kıyasla daha fazla olduğunu saptadık.

Sarkoidoz mortalitesinin %1-5 arasında değiştiği rapor edilmektedir (9). Sarkoidoza bağlı en sık ölüm, progresif solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmaktadır (40,41). Bizim çalışmamızda ise iki hastanın izlemde eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan hastalardan birinin; takiplerinde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı aldığı ve pnömoni ile kaybedildiği, diğerinin ise evre 3 sarkoidoz tanısı alan, akciğer parankiminde bulunan kavitenin plevraya açılması sonucu ampiyem geliştiği ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü.

Çalışmanın sınırlamaları ise, retrospektif olarak planlanması ve tek merkezli olması idi. Tek merkezli çalışma olması nedeniyle elde edilen bulgular tüm sarkoidoz popülasyonuna genellenememektedir. Ancak bu hastalar mevcut sarkoidoz polikliniğinde aynı protokolü uygulayan ekip tarafından takip edildiklerinden hasta grubuna uygulanan takip ve tedavi yaklaşımları farklılık göstermemektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak sarkoidoz, büyük oranda spontan remisyonla seyreden iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen özellikle ileri evre hastalarda relaps görülme sıklığı fazladır. Hastalık yükü fazla olan ileri evre sarkoidoz

olgularında relapsı erken fark etmek hastalığın seyrini ve prognozunu saptamak açısından da büyük önem taşımaktadır.

**Teşekkür:** Yazarlar, bu makaledeki katkı ve destekleri için Sayın Dr. Esen Akkaya'ya teşekkür ederler.

### KAYNAKLAR

1. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliank MJ, Lannuzzi ML. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-41.
2. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1690-99.
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, etinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yentürk E, Uzun O, Sağlam L, Çelik G, Okumuş G, Annakkaya AN, Altıay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turктаş H, Uzel I. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103: 907-12.
4. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, Maheshwari A, Noguchi TI. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11(1): 26-31.
5. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
6. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840-5.
7. Moller DR, Chen ES. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP, Elias JA (eds). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill Education; 2015: 1125-43.
8. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 521-30.
9. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
10. Spagnolo P. Sarcoidosis: a critical review of history and milestones. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49(1): 1-5.
11. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Solomon JJ, Sprunger D, Brown KK. Sarcoidosis related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(11): 1524-30.
12. de Boer S, Wilsher M. Review series: Aspects of interstitial lung disease. *Sarcoidosis. Chron Respir Dis*. 2010; 7(4): 247-58.
13. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14: 735-7.
14. Bouros D, Zeros, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of tuberculin reaction (Mantoux test) *Chest* 1991; 99: 416-9.
15. Aykan SF, Türктаş H, Köktürk N, Akten YS. Retrospective Evaluation of 100 Patients with Sarcoidosis in Gazi University, Turkey. *Turk Thorac J* 2014; 15: 155-61.
16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. ATS/ERS Task Force: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
17. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115 (4): 115-652.
18. Erbaycu AE, Uçar ZZ, Çakan A, Özsöz A. Sarkoidozda remisyon ve nüks: Sistemik kortikosteroid tedavi ile ve tedavisiz takip sonuçları. *Solunum* 2006; 8 (1): 18-22.
19. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49(1): 54-62.
20. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61(11): 980-5.

21. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011; 139 (1): 174-82.
22. Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, Petrie GR, Choo-Kang YF, Prescott RJ, Crompton GK. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 1986; 41: 787-91.
23. Harf RA, Ethevenaux C, Gleize J, Perrin-Fayolle M, Guerin JC, Ollagnier C. Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis. Results of a case-control study. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 625-31.
24. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Brestniz EA, Terrin ML, Moller DR, Barnard J, Baugman RP, DePalo L, Hunninghake G, Johns C, Judson MA. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085-91.
25. Gupta D, Singh AD, Agarwal R, Agarwal AN, Joshi K, Jindal SK. Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 19-26.
26. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 75- 86.
27. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 56-68.
28. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin RevAllergy Immunol.* 2015; 49 (1): 54-62.
29. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
30. Mihailovic-Vucunic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 459-73.
31. Ribeiro C, Oliveira A, Neves S, Campainha S, Nogueira C, Torres S, Brito MC, Almeida J, e Sá JM. Diagnosis of sarcoidosis in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration era. *Rev Port Pneumol.* 2014;20 (5): 237-41.
32. Tigin HC, Kıyık M, Mutlu N, Artan E, Karadeli T, Durmaz A, Özyurt H, Çıkrıkçıoğlu S. Pulmoner sarkoidozda tanı yöntemleri. *Solunum* 2008; 10: 85-88.
33. Dhooria S, Sehgal IS, Gupta N, Bal A, Prasad KT, Aggarwal AN, Ram B, Agarwal R. A Randomized Trial Evaluating the Effect of 10 versus 20 Revolutions Inside the Lymph Node on the Diagnostic Yield of EBUS-TBNA in Subjects with Sarcoidosis. *Respiration* 2018; 96(5): 464-71.
34. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137patients with sarcoidosis. *Chest* 2007; 132(6): 1949-53.
35. Lynch JP, 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 53-74.
36. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008; 335: 26-33.
37. Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1993; 6: 116-9.
38. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, Merchant R, Wilson J, Galvin J, Schwartz D. Outcome of treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-8.
39. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31.
40. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 501-18.
41. Tachibana T, Iwai K, Takemura T. Sarcoidosis in the aged: review and management. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 465-71.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Murat YALÇINSOY  
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları,  
 Malatya  
 e-mail: mrtyalcinsoy@yahoo.com

---