

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZ TANI VE TAKİBİNDE BRONKOALVEOLAR
LAVAJ VE SERUM PENTRAXİN 3 DÜZEYİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. GUNEL JEYRANOVA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NİLGÜN YILMAZ DEMİRCİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2025**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZ TANI VE TAKİBİNDE BRONKOALVEOLAR
LAVAJ VE SERUM PENTRAXİN 3 DÜZEYİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. GUNEL JEYRANOVA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NİLGÜN YILMAZ DEMİRCİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2025**

TEŞEKKÜR

*Bu tez çalışmasının yolculuğu boyunca, akademik hayatıma kattığı bilgi ve değerlerle bana rehberlik eden; sabrı, desteği ve teşvikiyle her adımda yanımda olan, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum **tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün Yılmaz DEMİRCİ**'ye en derin şükranlarımı sunarım.*

*Asistanlığım süresince mesleki duruşları, bilgi birikimleri ve örnek kişilikleriyle bana ilham veren **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına;***

*Tez çalışmam süresince Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirdiğim analizlerde bilgi ve tecrübeleriyle bana büyük destek veren **Arş. Gör. Dr. Elvin Malikov'a** ve laboratuvar olanaklarını kullanmamı sağlayan, yönlendirme ve katkılarıyla çalışmama değer katan **Prof. Dr. Canan Yılmaz'a***

*Tezimin yürütülmesi sırasında emeğini ve desteğini esirgemeyen, her zaman güler yüzleriyle süreci kolaylaştıran **bronkoscopi hemşireleri Seher Çetin'e, Ayşe Sarıhan'a** ve **bronkoscopi ünitesi çalışanlarına;***

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ve dayanışmalarıyla güç bulduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, özellikle, **Nazrin'e, Azime'ye** ve **Sevda'ya, Serra'ya** ayrıca tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;*

*İstatistiksel analizlerde kıymetli emeğini paylaşan **Uzm. Dr. Zeynep Yalçınkaya'ya;***

*Ve elbette, üzerimde emekleri tarifsiz olan, üç çocuğunu büyütürken üç fakülte bitiren **canım anneme** ve **babama**, her zaman yanımda olan **kardeşlerime**, sevgisini ve desteğini ilk günden bu yana hissettiren sevgili nişanlım **Han'a;***

*Araştırmanın yürütülmesinde sağladığı mali destek sağlayarak çalışmanın bilimsel olarak tamamlanmasına **Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (BAPSİS, Proje ID:9180)**'e*

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Gunel JEYRANOVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

GRAFİKLER LİSTESİ

SİMGELER VE KISALTMALAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Sarkoidoza Tarihsel Bakış ve Tanımı	6
2.2 Sarkoidoz Epidemiyolojisi	7
2.3 Sarkoidoz Etyolojisi	8
2.3.1 Genetik faktörler	8
2.3.2 Enfeksiyöz ve diğer nedenler	12
2.4 Sarkoidoz Histopatogenezi	15
2.5 Sarkoidoz Klinik Prezantasyonu	19
2.5.1 Akciğer tutulumu	19
2.5.2 Deri tutulumu	21
2.5.3 Göz tutulumu	22
2.5.4 Karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem	23
2.5.5 Kas-iskelet sistemi	24
2.5.6 Kardiyak tutulum	25
2.5.7 Nörolojik tutulum	26
2.5.8 Renal tutulum	26

2.5.9 Kulak-burun-boğaz tutulumu	27
2.5.10 Küçük lif nöropatisi (KLN)	28
3. TANI	30
3.1 Tanıda Görüntüleme Yöntemleri	32
3.2 Sarkoidoz Tanısında Biyobelirteçler	35
3.2.1 Serum aniyotensin dönüştürücü enzim (ACE)	35
3.2.2 Çözünebilir IL-2 Reseptörü (sIL-2R)	36
3.2.3 BAL sıvısında CD4/CD8 oranı	36
3.3 Tanıda Bronkoskopik Girişimler	37
4. TEDAVİ	44
4.1 Pulmoner Sarkoidoz	45
4.2 Kutanöz Sarkoidoz	48
4.3 Kardiyak Sarkoidoz	50
4.4 Nörosarkoidoz	51
4.5 Yorgunluk	52
4.6 Küçük Lif Nöropatisi (KLN)	53
5. PROGNOZ	54
6. PENTRAKSİN 3 (PTX3)	55
6.1 PTX3 Yapısı	55
6.2 PTX3 Ekspresyonu ve Düzenleyici Mekanizmalar	56
6.3 PTX3 ve Apoptotik Hücreler: Otoimmünitenin Gelişimi	56
6.4 PTX3: Biyolojik Fonksiyonları ve Klinik Yansımaları	57
6.5 Sarkoidoz ve PTX3	58
7. GEREÇ VE YÖNTEM	60
7.1 Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Gruplar	60
7.2 Veri Toplama ve Uygulama Yöntemi	61
7.3 Biyokimyasal Analizler	64
7.4 İstatistiksel Analiz	64
8. BULGULAR	66
9. TARTIŞMA	83
9.1 Serum PTX3 Düzeyleri ve Kontrol Grup PTX3 Karşılaştırılması	84
9.2 Serum PTX3 Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi	85

9.3 Serum PTX3 ile CRP ve Diğer Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon	86
9.4 BAL PTX3 Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi	88
9.5 PTX3 Düzeylerinin Solunum Fonksiyon Testleri ile İlişkisi	88
9.6 Radyolojik Bulgularla PTX3 Düzeyleri Arasındaki İlişki	90
9.7 BAL PTX3 Düzeyiyle İlgili Korelasyon Sonuçları	91
10. SONUÇ	94
11. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	97
12. KAYNAKLAR	99
13. ÖZET	114
14. SUMMARY	115

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Sarkoidoz ile ilişkili seçilmiş enfeksiyöz ajanlar.	13
Tablo 2. Sarkoidozla ilişkili enfeksiyöz olmayan çevresel risk faktörleri.	14
Tablo 3. Radyolojik Scadding evrelemesi	34
Tablo 4. Çeşitli bronkoskopik tekniklerin tanısal verimi	39
Tablo 5. Sarkoidoz ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırması.....	66
Tablo 6. Sarkoidoz hastalarının meslek, sigara kullanımı ve kronik hastalıklarına göre dağılımı	67
Tablo 7. Kontrol grubunun demografik verileri, sigara kullanımı ve kronik hastalıklarına göre dağılımı	68
Tablo 8 . Hastaların evrelere göre sayısı	
Tablo 9. Hastaların tanı anındaki serum ve BAL PTX3 düzeyleri ile 6. ve 12. ay serum PTX3 ve Kontrol grubu PTX3 düzeyleri.....	69
Tablo 10. Sarkoidoz ve kontrol gruplarının serum PTX3 değerlerinin karşılaştırması.....	69
Tablo 11. Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ayda ölçülen CRP, sedimentasyon, ACE ve idrar kalsiyum düzeyleri	72
Tablo 12. Takip sürecinde hastaların klinik, radyolojik ve tedaviye yönelik durumlarının özeti.	73
Tablo 13. Hastaların serum ve BAL PTX3 değerlerinin sarkoidoza ilişkin bazı laboratuvar değerleri ile korelasyonlarının dağılımı.....	74
Tablo 14. Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay SFT parametreleri	75
Tablo 15. Hasta grubunda Serum ve BAL PTX3 değerlerinin SFT parametreleri ile korelasyonlarının dağılımı	76
Tablo 16. Sarkoidoz grubunda takipteki progresyon, spontan regresyon, ekstrapulmoner tutulum, radyolojik bulgular ve BAL lenfositik özellik durumuna göre serum ve BAL PTX3 değerlerinin karşılaştırması	79
Tablo 17. Sarkoidoz hastalarında serum PTX3 ile bazı laboratuvar değerlerinin zamana göre değişimi	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çevresel maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisini açıklamaya yönelik olası mekanizmaların şematik gösterimi.....	11
Şekil 2. Sarkoidozda rol oynayan çeşitli bağışıklık hücrelerinin önerilen rolü....	18
Şekil 3. Sarkoidoz tanı algoritması.....	32
Şekil 4. Pulmoner Sarkoidozda Tedavi Yaklaşımı.....	48
Şekil 5. Çalışma akış şeması.....	62
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında serum PTX3 düzeyi	69

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. FEV ₁ ile serum PTX3 düzeyleri arasındaki negatif korelasyon dağılım grafiği.....	77
Grafik 2. FVC ile serum PTX3 arasındaki negatif korelasyon dağılım grafiği	77
Grafik 3. Serum PTX3 düzeyinin zaman içinde değişimi	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

6 DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AG	: Akciğer Grafisi
AM	: Alveolar makrofaj
APC	: Antijen sunan hücre
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHA	: Bilateral Hiler Lenfadenopati
BHL	: Bilateral Hiler Lenfadenopati
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CB	: Cerrahi biyopsi
cTBNA	: Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu
DH	: Dendritik hücre
EBB	: Endobronşiyal biyopsi
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EBUS-TBNA	: Endobronşiyal USG eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EUS-TBNA	: Endoskopik USG eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HS	: Heerdfordt sendromu
IFN-γ	: İnterferon gama
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IL-17	: İnterlökin 17

IL-2	: İnterlökin 2
İİSBR	: İlaçla ilişkili sarkoid benzeri reaksiyon
İKNİ	: İmmün kontrol noktası inhibitörleri
KBB	: Kulak Burun Boğaz
KLN	: Küçük Lif Nöropatisi
KS	: Kardiyak Sarkoidoz
LS	: Löfgren sendromu
mKatG	: Mikobakteriyel kökenli katalaz-peroksidaz
MMP	: Matriks metalloproteinaz
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PF	: Pulmoner Fibrozis
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör γ
PPD	: Purifiye Protein Derivesi
PTX-3	: Pentraksin 3
QSART	: Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi
RKE	: Depo Kortikotropin Enjeksiyonu
ROSE	: Rapid on Site Evolation
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
sIL-2R	: Solubl İL-2 Reseptörü
TBB	: Transbronşiyal biyopsi
TBC	: Tüberküloz
TBKB	: Transbronşiyal kriyobiyopsi
Th1	: T helper 1
Th17	: T helper 17
Th2	: T helper 2
TLR	: Toll like reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
Treg	: T regülatör hücreler
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
WASOG	: Dünya Sarkoidoz ve Diğer Granümatöz Hastalıklar Derneği

YKK : Yaşam Kalitesi Kaybı
YRBT : Yüksek Rezölasyonlu Bilgisayarlı Tomografi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olup oldukça geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Hastalık, vücuttaki hemen her organı etkileyebilmekle birlikte en sık akciğerler, lenfatik sistem, deri ve gözler ya da bu organ sistemlerin kombinasyonlarını tutar. Hastalığın ayırt edici özelliği, nonkazeifiye granülomların oluşumudur (1). Klinik tablo etnik kökene, hastalığın süresine, organ tutulumunun yeri ve kapsamı ile artıp azalma eğilimi gösteren granüloamatöz sürecin aktivitesine bağlıdır (2).

Sarkoidozun tanısı genellikle gecikir çünkü hastalık kendini çok çeşitli, özgül olmayan ya da atipik bulgularla gösterebilir. Bir meta-analizde, sarkoidoz tanısının ortalama 7,93 ay geciktiği görülmüştür. Aynı çalışmada tanı gecikmesiyle ilişkili faktörler üç ana grupta toplanmıştır; sarkoidozun karmaşık ve nadir klinik özellikleri, sağlık sistemiyle ilgili etkenler ve hastaya bağlı bireysel faktörler (3).

Sarkoidoz tanısı üç temel kriter üzerine kuruludur: uyumlu bir klinik tablo, nonkazeifiye granülomlara dair histopatolojik kanıt ve alternatif bir tanının dışlanmasıdır (4). Çoğu hastada tanı için histopatolojik doğrulama gereklidir. Histopatolojik gerekliliğin istisnaları, diğer olası nedenlerin dışlanması sonrasında, genellikle bilateral hiler adenopatinin varlığının yeterli kabul edildiği evre I pulmoner sarkoidoz ve Löfgren sendromu (eritema nodozum, ateş ve artrit eşliğinde bilateral hiler adenopati) ve Heerfordt sendromudur (ateş, fasiyal sinir paralizisi, üveit, paroidit) (5-7) . Etkilenen her organdan doku biyopsisi alınması

gerekmez; çünkü en az bir organda nonkazeifiye granülomun varlığı genellikle tanı için yeterli kabul edilir. Diğer organlardaki klinik belirti ve semptomlar uyumluysa sarkoidoz tutulumu varsayılabilir (6). Bu nedenle, genellikle kolay erişilebilir lezyonlar örneğin-cilt döküntüleri, konjonktival nodüller, büyümüş lenf nodları ve büyümüş lakrimal bezler- biyopsi için öncelikli tercih edilmektedir (5). Biyopside nonkazeifiye granülomun varlığı sarkoidozun patognomonik özelliği değildir, çünkü diğer bazı hastalıklar da benzer histopatolojik değişikliklere neden olabilir (5, 7).

Hiler ve mediastinal lenf nodları hastaların %95'inden fazlasında tutulduğu için biyopsi açısından önceliklidir. Ayrıca bu alanlar genellikle karaciğer ve böbrekler gibi diğer iç organlara kıyasla daha ulaşılabilir ve komplikasyon riski daha düşüktür (8, 9).

Tanı için bronkoskopik yöntemlerin kullanılması açık akciğer biyopsisi ve mediastinaskopi ihtiyacını azaltmıştır. Çoğu olguda farklı biyopsi tekniklerinin kullanılabildiği FOB, tercih edilen tanısal yöntem olarak önerilmektedir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında lenfositöz bulunması oldukça duyarlıdır; ancak özgüllüğü düşüktür. Buna karşılık, CD4/CD8 oranındaki artış daha az duyarlılığa sahip olsa da sarkoidoz için yüksek derecede özgüllük taşımaktadır.

Tanıda ek olarak; solunum fonksiyon testleri, çeşitli laboratuvar analizleri ve toraks dışı önemli organ tutulumlarının değerlendirilmesi de yapılmalıdır. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek için en iyi yöntem, hala geleneksel klinik değerlendirmelerdir. Bu değerlendirme; hastalığın başlangıcı, kötüleşmesi ya da sarkoidoza bağlı semptom veya bulguların devamına dayanmaktadır (2, 10).

Tedavi yaklaşımı klinik prezentasyona göre değişir; bazı olgular tedavisiz izlenirken, ileri olgularda sitotoksik ve biyolojik ajanlar kullanılabilir (6, 10).

Pentraxinler, özgün yapısal özellikler taşıyan bir protein ailesidir ve bu ailede C-reaktif protein (CRP), serum amiloid P komponenti (SAP) ve daha yakın dönemde tanımlanan, endotelial hücrelerden türetilmiş homolog bir molekül olan TSG14/PTX3 yer almaktadır. Pentraxin-3 (PTX3), inflamatuvar hücreler ve endotel hücreleri, alveolar makrofajlar, epiteloid hücreler başta olmak üzere birçok hücre tarafınca sentezlenen multimerik bir proteindir (11). Nötrofiller, inflamasyon sırasında erken PTX3 salınımı sağlar ve yaşam süreleri uzayarak enfeksiyonla savaşta görev alırlar. Ancak bu mekanizma kronik inflamasyonda zararlı olabilir (12).

Kardiyovasküler hastalık, akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİRS), eozinofilik granümatöz polianjitis sendromu, granümatöz polianjitis sendromu, mikroskobik polianjitis, romatoid artrit, sistemik skleroz, psöriazis, sepsis, septik şok, A. fumigatus enfeksiyonu, tüberküloz dahil olmak üzere çok çeşitli bulaşıcı hastalıklara sahip hastalarda serum PTX3'ün artışı bildirilmiştir (12-14).

Hayvan-modelleriyle yapılan bir çalışmada, eksojen lipopolisakkarit enjeksiyonunun akciğer epitel hücrelerinde PTX3 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (15). Başka bir deneysel çalışmada, düşük PTX3 ekspresyonuna neden olan genetik varyantların (h2/h2), sarkoidozda daha büyük granülom yapıları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. PTX-3 eksikliği, kompleman aktivasyonu ve granülom oluşumu arasında yeni bir moleküler bağlantı

olabileceği ve aynı zamanda PTX3'ün inflamasyonu düzenleyici rolü olduğu düşünülmüştür. (16)

Henüz bildiri aşamasında olan prospektif bir çalışmada yeni tanı veya nüks sarkoidozlu olgularda kanda serum amiloid-A ve PTX-3 düzeyine bakılmış, PTX3 düzeyleri tüm gruplarda normal sınırlar içinde kalmıştır. Yeni tanı almış 40 yaş altı hastalarda PTX3 düzeyi 1.05 ± 0.09 ng/mL, 40 yaş üstü hastalarda ise 1.0 ± 0 ng/mL olarak bulunmuştur. Tekrarlayan sarkoidoz grubunda da PTX3 düzeyleri normal sınırlarda seyretmiştir. Buna karşılık SA-A düzeyleri, yeni tanı almış 40 yaş üstü grupta belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (15.9 ± 0.7 ng/mL). Tekrarlayan sarkoidoz grubunda her iki yaş grubunda da SA-A düzeyleri normalin üzerindeydi (sırasıyla 13.7 ± 1.6 ve 14.2 ± 1.7 ng/mL) (17).

Biyobelirteçlerin birçok hastalığın tanısı ve prognozunun belirlenmesinde önemli katkılar sağladığı gösterilmiş; bu doğrultuda, yıllar içinde tanı koyma, hastalık seyri hakkında öngöründe bulunma ve tedavi kararlarını yönlendirme amacıyla çeşitli biyobelirteçler önerilmiştir. Günümüzde sarkoidozda en sık kullanılan biyobelirteçler, serum ve BAL örneklerinden elde edilenlerdir; ancak bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllük düzeyleri, tek başlarına tanı koymak ya da hastalığın seyrini değerlendirmek için yeterli değildir (18).

Sarkoidozun tanısı, evrelemesi ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek biyobelirteç seçenekleri sınırlıdır. PTX-3 düzeylerinin bu süreçteki potansiyel rolünü araştıran çalışmalar oldukça azdır. PTX-3'ün, granülom oluşumu ve inflamatuvar süreçlerdeki immün düzenleyici etkileri göz önüne alındığında, bu çalışmada granülomatöz bir hastalık olan sarkoidoz

tanısıyla izlenen olgularda BAL sıvısı ve serumda PTX-3 düzeylerinin değerlendirilmesi; bu düzeylerin hastalığın tanısı, aktivitesi ve şiddetiyle olan olası ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sarkoidoza Tarihsel Bakış ve Tanımı

Tarihte ilk sarkoidoz vakası 1877'de Jonathan Hutchinson tarafından Londra'daki (Birleşik Krallık) King's College Hastanesi'nde bildirilmiştir (19). 1889'da Ernest Besnier, kronik sarkoidozun kutanöz belirtilerini lupus pernio olarak tanımlamıştır. Daha sonra Caesar Boeck, bu lezyonların sarkomaya benzer olduğunu ancak iyi huylu olduğunu varsayarak sarkoid terimini ilk kez kullanmıştır.

Hindistan'da, ilk sarkoid vakası 1956'da Calcutta'daki Tropikal Tıp Okulu Dergisi'nde yayınlanırken, 1923'te iki etkilenen kız kardeşte ilk Ailevi sarkoidoz vakası kaydedildi (20). Önceki epidemiyolojik veriler, sarkoidoz hastalarının en az %90'ında akciğerlerde belirtiler gösterdiğini ileri sürmüştür (8, 21). Akciğerlere ek olarak, cilt, karaciğer, dalak, lenf düğümleri, üst solunum yolu, kalp ve sinir sisteminin de bu hastalıktan etkilendiği ve %10-30 arasında bir tutulum oranına sahip olduğu gösterilmiştir (8, 21, 22). Sarkoidoz dünya çapında tüm ırk ve etnik gruplarda bildirilmiştir; hiçbir ırk, cinsiyet veya yaş bu hastalıktan korunmuş değildir (8, 23).

Sarkoidozun klinik prezentasyonu ilgili organ tutulumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastalık asemptomatikten ölümcül vakalara kadar uzanan çok çeşitli klinik yelpazede kendini gösterebilir. Etiyolojisi hala kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazı çalışmalar aktive edilmiş makrofajlar tarafından işlenen tanımlanmamış bir antijenin T hücreleri ve

makrofajlar tarafından düzenlenen bir immün yanıtı tetiklediğini bildirmiştir. Bunun sonucunda aktive edilmiş hücreler tarafından sarkoidozun ilerlemesinde rol oynayabilecek sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri salınır (24, 25). Pek çok çalışma, sarkoidozun yalnızca bilinmeyen antijenlerden kaynaklanmadığını; aynı zamanda genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin ve bazı durumlarda bu hastalığın otoimmün aktivasyondan kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir (26, 27).

2.2 Sarkoidoz Epidemiyolojisi

Sarkoidozun yaygınlığı ve insidansı, hastalığın asemptomatik olabilmesi nedeniyle tanı konamayan olguların sayısının belirlemesindeki güçlükler dünya genelinde kesin olarak bilinmemektedir. Hastalık, ırk veya etnik kökene bakılmaksızın her yaştan bireyi etkilenebilmekle birlikte, en yüksek insidans 20-39 yaş aralığındaki kişilerde görülür. Ayrıca kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve kırsal topluluklarda daha yaygın olduğu bildirilmektedir (28).

Sarkoidozun yıllık görülme sıklığı bölgelere göre değişmekte olup 100.000' de 1-15 arasında bildirilmektedir. Doğu Asya ülkelerinde bu oran en düşük seviyede olup 100.000'de 0,5-1 olarak saptanmıştır (29, 30). Kuzey Amerika ve Avustralya'da oranlar daha yüksek 100.000'de 5-10 ve Kuzey Avrupa (özellikle İskandinav ülkeleri) ise en yüksek insidans oranlarına sahiptir (11-15,31,32). Sarkoidozun insidans ve prevalansı Güney Avrupa'da Kuzey'e kıyasla daha düşüktür. Bu oranlar, genetik farklılıklar, çevresel etkenler ve tanı yöntemlerindeki değişkenlik nedeniyle aynı ülke içinde bile farklılık

gösterebilmektedir. Birçok bölgede sarkoidozun gerçek sayısının hâlâ bilinmemesi; tüberküloz gibi benzer hastalıklarla karışabilmesi, tanı olanaklarının ve teşhis yetersizliği ile beraber yeterli kayıt sistemlerinin bulunmamasına bağlıdır.

Sarkoidoz tanısı için genellikle ortalama yaş 50`dir. Bazı çalışmalarda, özellikle cinsiyete bağlı olarak yaş dağılımının bimodal olduğu gösterilmişse de, bu durum diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (31). Birçok çalışmada kadın-erkek oranının 1:1 olduğu bildirilse de, 20-45 yaşlarında teşhis edilen erkek sayısı kadın sayısından daha fazladır; kadınlarda ise görülme sıklığı daha geç, 50-65 yaşlarında zirve yapmaktadır (32).

İrk ve etnik köken, sarkoidoz için genetik riskin yetersiz göstergeleridir, çünkü çoğu zaman sağlık alanındaki sosyal eşitsizlikleri yansıtabilir (33, 34). Ayrıca mevcut verilerin büyük kısmı homojen popülasyonlar üzerinde yapıldığından, ırkın sarkoidozdaki rolüne dair bilgi birikimi sınırlıdır.

2.3 Sarkoidoz Etiyolojisi

2.3.1 Genetik faktörler

Çevresel maruziyetlerin sarkoidoz gelişimiyle dört temel yolla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin çevresel antijenleri tanınması ve işlemesidir. Bu işlenmiş antijenler daha sonra insan lökosit antijen (HLA) Sınıf II molekülleri aracılığıyla, çoğunlukla CD4+ T lenfositlere sunulur (35).

Sarkoidozun patogenezinde, özgöl bir antijenin HLA sınıf II molekülleleriyle sunulması ve bu kompleksin CD4⁺ T lenfosit reseptörleri tarafından tanınması temel bir rol oynamaktadır. Bu etkileşim, T hücrelerinin Th1/Th17 fenotipine yönelmesine neden olur; ardından hücreyel göç, çoğalma ve farklılaşma süreçleri tetiklenerek sarkoid granölomları oluşur. Bu immün yanıt mekanizmasının, bilinen antijenlere bağılı diğer granölomatöz akciğer hastalıklarında da benzer şekilde işlediğı düşünölmektedir. Bu nedenle, sarkoidozda bağışıklık sisteminin anormal değöl, belirli bir antijene karşı kontrollü ancak kalıcı bir yanıt verdiğı ileri sürölmektedir (36-38).

Bu mekanizmayı destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Çeşitli HLA gen alelleri sarkoidoz gelişimiyle, sarkoidoz gelişiminden korunmayla ve belirli hastalık fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir (39). Hastalığın yalnızca bir organı tuttuğı durumlarda en sık akciğer ve cilt etkilenmektedir (40). Bu iki organ, antijenlerin yakalanması ve adaptif immün yanıtların başlatılması açısından daha elverişlidir (41, 42). Bu nedenle, sarkoidozda granölom oluşumunu başlatan antijenlerin vücuda giriş noktalarının çoğunlukla akciğer ve cilt olduğı düşünölmektedir. Diğer organların tutulmaları ise antijenin yayılması veya duyarlanmış T hücre yanıtı gibi ek inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olabilir (40, 43). Bazı çalışmalar, çeşitli HLA alelleri ve sarkoidoz fenotipleri arasındaki ilişkilerin evrensel olmadığını, daha çok etnik kökene özgöl olabileceğini göstermektedir (39, 44).

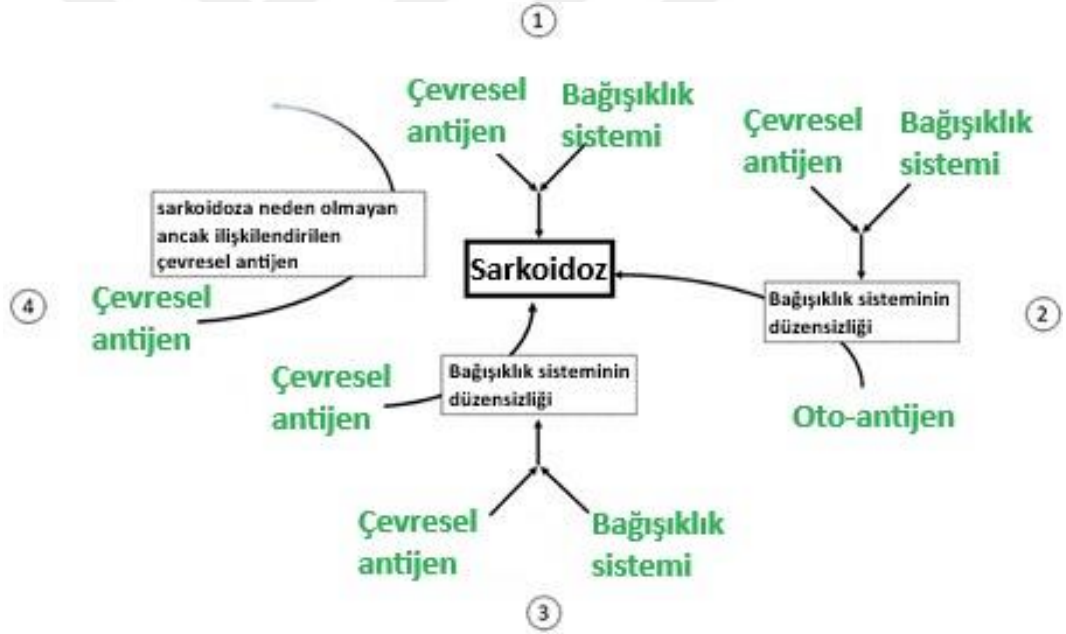
Çevresel antijenlerin sarkoidozda granölomatöz yanıtı yol açmasının ikinci olası mekanizması, anormal bağışıklık yanıtı ile ortaya çıkan

otoimmünitedir (45-49). Sarkoidozda otoimmünite, vücudun kendi dokularına karşı yanlışlıkla bağışıklık yanıtı geliştirmesiyle ortaya çıkabilir. Bu durum “moleküler taklit” adı verilen bir mekanizmayla açıklanır: Vücuda giren bazı yabancı antijenler, kendi hücrelerimize benzeyen yapılar taşıyabilir. Bağışıklık sistemi bu yabancı antijenlere saldırırken, benzerliği nedeniyle kendi dokularını da hedef alabilir. Örneğin sarkoidozda ilk olarak bir organda granülom oluşumuna yol açan yabancı bir antijen, otoimmünite aracılığıyla diğer organlarda da granülomlara neden olabilir. Bu durum, hastalığın sistemik yayılımı için antijenin her dokuda bulunması gerekmediği görüşünü destekler. Bu görüşü destekleyen en güçlü kanıt, kendiliğinden iyileşebilen LS görülmüştür. Bu sendromda, araştırmacılar bağışıklık sisteminin “vimentin” adlı endojen proteine karşı tepki verdiğini tespit etmiştir (50-53).

Üçüncü mekanizma, bağışıklık sistemini doğrudan etkilemekten ziyade onu uyarak ya da kontrol mekanizmasını bozarak başka bir antijene karşı daha duyarlı hâle getirmesidir. Bu durum, bağışıklık sistemini doğrudan sarkoidoza yol açacak şekilde değil, hastalığa yatkınlığı artıracak şekilde etkiler. Bu mekanizma, bazı kanser tedavilerinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKNİ) neden olduğu “ilaçla ilişkili sarkoid benzeri reaksiyonlara” (İİSBR) benzetilebilir (54). İKNİ-i, tümöre karşı bağışıklık yanıtını artırırken aynı zamanda istenmeyen bağışıklık cevaplarına da neden olabilir. Bu istenmeyen yan etkilerden biri İİSBR olup, bazı çalışmalarda immün yan etkilerin %10’undan daha azını oluşturduğu bildirilmiştir (55). Bu da İKNİ’nin doğrudan sarkoidoza yol açmasa da,genetik

yatkın bireylerde hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak, çevresel etkenlerle sarkoidoz arasında bir ilişki görülse de, bu her zaman nedensellik anlamına gelmez. Yani bir çevresel ve mesleki maruziyetin sarkoidozla birlikte görülmesi, rastlantısal bir durum da olabilir. Bu nedenle, çevresel faktörlerin sarkoidoz gelişimindeki rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Şekil 1’de bu ilişkiyi açıklayabilecek olası mekanizmalar sunulmuştur.



Şekil 1. Çevresel maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkisini açıklamaya yönelik olası mekanizmaların şematik gösterimi: (56)

1. Yol- Doğrudan Antijenik Uyarı; Çevresel maruziyet bir antijen gibi davranarak bağışıklık sistemini uyarır ve bu durum doğrudan sarkoidoza neden olur. Bu durumda bağışıklık sistemi normal çalışmakta ve antijene uygun bir yanıt vermektedir.

2. Yol- Bağışıklık Disregülasyonu; Antijen bağışıklık sistemiyle etkileşerek bir bağışıklık disregülasyonu oluşturur. Bu bozulmuş immün denge sonucu, bağışıklık sistemi anormal şekilde çalışmaya başlar ve sarkoidoz gelişir.

3. Yol – Adjuvan Etkili Ön Hassasiyet; Çevresel etken, klasik bir antijen gibi değil, bağışıklık sistemini dolaylı olarak etkileyen bir adjuvan gibi davranır. Ancak bu adjuvan bağışıklık sistemini sarkoid benzeri yanıtı hazır hale getirir, böylece başka bir antijen ya da uyaran devreye girdiğinde sarkoidoz oluşabilir. Bu mekanizma, İKNI bağlı İİSBR benzerdir.

4. Yol – Raslantısal Birliktelik; Çevresel maruziyet yalnızca sarkoidozla birlikte görülen bir durumdur; ancak hastalığın nedeni değildir. Yani bir ilişki vardır ama bu ilişkide nedensellik yoktur . (56)

2.3.2 Enfeksiyöz ve diğer nedenler

Bugüne kadar yayımlanmış çeşitli çalışmalar, bazı meslek grupları ve çevresel maruziyetlerin sarkoidoz ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (57-62). Bu risk grupları arasında itfaiyeciler (63, 64), sağlık personeli (57, 65, 66), ordu mensupları (67), kereste endüstrisi çalışanları (68, 69) ve kıyı ya da kırsal kesimde yaşayan bireyler yer almaktadır (68-71).

Sarkoidozun olası nedeni olarak bazı enfeksiyöz ajanlar da düşünülmektedir. Bulaşıcı etkenleri değerlendiren 2 meta-analizde sarkoidoz ve mikobakteriler arasında etyolojik bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (72, 73). Moleküler teknikler, bazı sarkoidoz olgularında mikobakteriyel bileşenleri belirlemiş, ancak bu bulgular tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır (74-77).

Mikobakteriyel kökenli katalaz-peroksidaz proteini (mKatG), sarkoidoz dokularında tespit edilmiştir. Bu protein, neredeyse yalnızca sarkoidoz hastalarında granülomatöz inflamasyona neden olan Kveim-Siltzbach reaktifine benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. mKatG'ye karşı gelişen T hücre yanıtı, sarkoidoz hastalarının periferik kan monositlerinde gösterilmiş; bu yanıt BAL sıvısında daha da güçlü bulunmuş ve aktif hastalığı olanlarda en yüksek düzeylere ulaşmıştır (78-81). Ayrıca, deri florasında bulunan *Propionibacterium acnes* adlı bakteri ile sarkoidoz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu mikroorganizma, şimdiye kadar sarkoidoz lezyonlarından kültürlenmiş tek bakteri olarak dikkat çekmektedir (82, 83). Enfeksiyöz etkenlerin sarkoidozdaki rolünü inceleyen bir meta-analizde de *P. acnes* ile sarkoidoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (72).

Sarkoidozun immünopatogenezinde yalnızca bakteriler değil; mikobakteriler ve mantarlar da rol oynamaktadır. Bu enfeksiyöz ajanların bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sarkoidoz* ile ilişkili seçilmiş enfeksiyöz ajanlar.

Enfeksiyöz ajanlar	İmmünolojik	Moleküler	Kültür
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	√ (75, 78, 84)	√ (76, 79, 85)	
Diğer Mikobakteriler	√ (80, 86)	√(76, 87)	
<i>Propionibacterium acnes</i>	√(74, 78, 79)	√(83)	√(82, 88)
Mantarlar	√(89, 90)		
<i>Borrelia</i>	√(91)	√(92, 93)	

*Referanslar parentez içinde gösterilmiştir.

Sarkoidozla ilişkili çok sayıda bulaşıcı olmayan çevresel risk faktörleri

Tablo 2`de gösterilmiştir. Bu ilişkilerin çoğu epidemiyolojiktir.

Tablo 2. Sarkoidozla (56) ilişkili enfeksiyöz olmayan çevresel risk faktörleri.

Bölge/Ülke	Maruziyet/Kaynak	Risk Tipi	
Türkiye; İspanya	İlkbahar	Artmış risk	Mevsimsel varyasyon
İsviçre	Metal endüstrisi yakınında yaşam	Artmış prevalans	Çevresel
İsviçre	Tarım alanlarına yakın yaşam	Artmış prevalans	Patates, tahıl vs.
New York	İtfaiyeciler	Artmış insidans	Mesleki
Rhode Island	İtfaiyeciler	Artmış insidans	Mesleki
ABD Donanması	Siyah denizciler	Artmış risk	İrksal ve mesleki
ABD Donanması	Siyah havacılar	Artmış risk	İrksal ve mesleki
ABD Donanması	Beyaz aşçılar	Artmış risk	Mesleki
ABD	İnsektisit kullanımı	Artmış risk	Tarımsal maruziyet
ABD	Küf kokusuna maruziyet	Artmış risk	İş yeri kaynaklı
ABD	İnşaat malzemeleri	Artmış risk	Mesleki
ABD	Hırdavat	Artmış risk	Mesleki
ABD	Bahçe malzemeleri	Artmış risk	Mesleki
ABD	Endüstriyel organik tozlar	Artmış risk	İş yeri maruziyeti
Detroit	Eğitim	Artmış risk	Muhtemel iç ortam faktörleri
Detroit	Metal işleme	Artmış risk	Mesleki
İsveç	Döküm işçileri	Artmış risk	Mesleki
İsveç	İnşaat işçileri	Artmış risk	Mesleki
Global	Silika (metal halojen lamba üretimi)	Artmış risk	Spesifik kimyasal maruziyet
ABD	Fotokopi tonerine maruziyet	Artmış insidans	Kimyasal
New York	WTC tozu (11 Eylül sonrası)	Artmış risk	Yüksek partikül maruziyeti
Detroit	Yüksek nemli ortam	Artmış risk	Çevresel
Detroit	Titanyum ile çalışma	Artmış risk	Mesleki metal

Bölge/Ülke	Maruziyet/Kaynak	Risk Tipi	
			maruziyeti
Detroit	Bitki tozları ile temas	Artmış risk	Biyolojik partiküller
-	Yapay mineral lifler	Artmış risk	Lif solunumu
Güney Karolina	Odun sobası kullanımı	Artmış risk	Ev içi maruziyet
Güney Karolina	Şömine kullanımı	Artmış risk	Ev içi maruziyet
Detroit	Küf kokusuna maruziyet	Artmış risk	İç ortam kaynaklı
Güney Karolina	Tarımda çalışma	Artmış risk	Mesleki

WTC * - Dünya ticaret merkezi tozu

2.4 Sarkoidoz Histopatogenezi

Sarkoidoz, hem doğal—hem de edinsel bağışıklık sistemlerini içeren kompleks immün yanıtlarla ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde, antijenik uyarının niteliği ve bağışıklık sisteminin bu uyarılara karşı verdiği yanıt esastır. Sarkoidozda granülom oluşumu; epitelioid hücrelere farklılaşan makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerin oluşturduğu, CD4+ T lenfositlerle çevrelenmiş non-nekrotizan granülomlarla karakterizedir. Bu hücre topluluğu, doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinin hastalık başlangıcında ve ilerleyişinde birlikte görev aldığını göstermektedir (26).

Doğal bağışıklık sisteminin ana hücrelerinden olan alveolar makrofajlar (AM), sarkoidozda hem antijen sunan hücre (APC) olarak görev yapar, hem de proinflamatuvar sitokinler, özellikle TNF- α üretimiyle granülom oluşumunu tetikler (94). mTORC1 yolunun aktivasyonu, makrofajlarda aşırı granülom oluşumuna ve hastalık progresyonuna yol açabilir. AM'ların Toll Like Reseptör

(TLR) 2 ve 4 ekspresyonu da artmış olup bu, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) yanıtlarını tetikler (95).

Makrofajların aktivasyon durumu ve polarizasyonu, granümatöz inflamasyonun sonucunu belirleyen temel faktörlerden biridir. Klasik M1 makrofajlar, interlekin 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi Th1 kökenli sitokinler aracılığıyla proinflamatuvar bir yanıt oluştururlar. Öte yandan, güncel çalışmalar M2 makrofajlarının da sarkoidoz granülomlarında yer aldığını ve bu hücrelerin antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra fibrozise katkı sağladığını göstermektedir (96, 97). IFN γ , inflamasyonun negatif düzenleyicisi olan makrofaj peroksisom proliferatör (PPAR) aktiviteli reseptör γ (PPAR γ) ekspresyonunu inhibe eder. PPAR γ aktivitesinin azalması ise TNF- α , IL-12 ve matriks metalloproteinazların (MMP) artışına, IL-10'un azalmasına neden olarak inflamasyonun şiddetlenmesine ve fibrotik sürecin ilerlemesine yol açmaktadır (98, 99).

Dendritik hücreler (DH), sarkoidozda paradoksal bir rol oynamaktadır. Periferik ve pulmoner DH'ler her ne kadar immün uyarıcı kapasiteleri azalmış olsa d T hücre proliferasyonunu indüklemeye makrofajlardan daha etkilidirler. IL-12 salgılayarak Th1 hücrelerini polarize eder ve kemotaksisi destekler (100, 101). Ancak bu hücreler aynı zamanda anerjik özellikler de gösterebilirler (102).

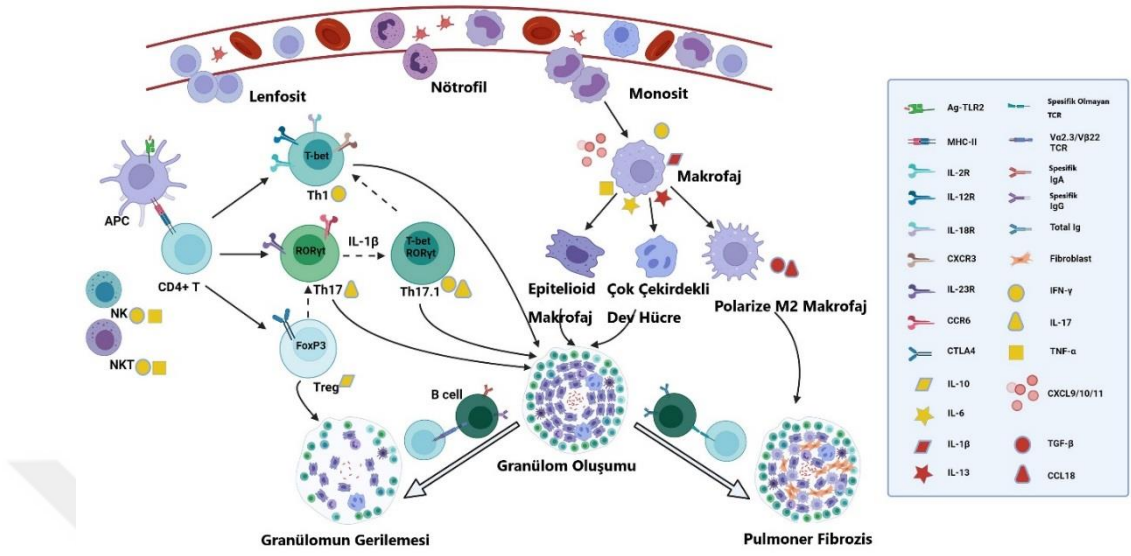
Edinsel bağışıklık sisteminde CD4⁺ T hücreleri hastalıkta kilit rol oynar. Sarkoidozda akciğerlerde CD4/CD8 oranı artmıştır ve Th1 hücreleri baskındır. Bu hücreler IFN- γ ve IL-2 üretir, granülom oluşumunu destekler (103, 104).

Th17 hücreleri, IL-17 salgılar ve hem granülom oluşumunda hem de fibrozis sürecinde görev alır (105, 106). Bu hücreler, aktif sarkoidoz hastalarının hem akciğer hem de kanında artmıştır. Bu hücrelerin granümlara göçleri, makrofajların ve diğer hücrelerin salgıladığı sitokin ve kemokinlerle sağlanır.

Treg'ler, normalde bağışıklık yanıtını baskılar. Ancak sarkoidozda, BAL'da sayıca artmış olsalar da işlevsel kapasiteleri bozulmuştur. Bu hücrelerin IL-4 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak mast hücre aktivasyonu ve fibroblast proliferasyonunu tetikleyebildiği gösterilmiştir (107, 108). Treg'lerin bu fonksiyonel bozulmaları, kronik granülom yanıtının devamına katkı sağlar.

B hücreleri hakkında bilgiler sınırlıdır; ancak hiperimmünoglobulinemi ve çeşitli otoantikörler sarkoidozda sık görülür. Granülom çevresinde B hücre infiltrasyonu, IgG ve IgA üreten bellek B hücrelerinin artışı, bu hücrelerin granülom oluşumuna katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Otoantikörlerin varlığı, sarkoidozda otoimmün bileşenin olabileceğine işaret eder (109, 110).

Sonuç olarak, sarkoidozun immünopatogenezinde hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemleri antijenik uyarılara karşı birlikte çalışarak kompleks bir immün yanıt geliştirmektedir. Antijenin niteliği tam olarak tanımlanamasa da bu yanıtı yöneten mekanizmalar giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Bu bilgiler, hastalığın seyri ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.



Şekil 2. Sarkoidozda rol oynayan çeşitli bağışıklık hücrelerinin önerilen rolü (111).

2.5 Sarkoidoz Klinik Prezantasyonu

Sarkoidoz, vücuttaki birçok organı etkileyebilen hastalıktır. Daha önceki çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısı asemptomatik olarak seyredip tesadüfen çekilen akciğer grafisi (AG) ile saptanırken, günümüzde bu oran %8,4'e düşmüştür. Hastalık genel semptomlar ve tutulan organa bağlı farklı klinik bulgularla kendini göstermektedir. Ayırıcı tanıda lenfoproliferatif hastalıklar (örneğin Hodgkin lenfoma) ve infeksiyöz hastalıklar (örneğin leishmaniyazis, toksoplazmozis, tüberküloz) dikkate alınmalıdır (112-114).

Genel semptomlar; sarkoidozda sık görülüyor. Bunlardan yorgunluk prevalansı %50-70 arasında bildirilmiştir. Konsantrasyon bozukluğu da sarkoidoz hastalarında sık bildirilmiştir. Bu semptomlar hastalığın doğrudan bir sonucu olabileceği gibi eşlik eden hipotiroidizm, anksiyete, depresyon, uyku apnesi gibi komorbiditelere de bağlı olabilir. Yorgunluğu değerlendirmek için “Yorgunluk değerlendirme ölçeği” kullanılabilir (115-117). Sarkoidozdaki diğer spesifik olmayan semptom ateş ve kilo kaybıdır. Ateş genelde subfebrildir, ancak bazen 39-40 dereceyi de bulabilmektedir. LS ve HS'da ateş görülebilir. Hepatik tutulumlu sarkidozlu hastalarda anoreksiya ile ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı birlikteliği görülebilir (26, 118, 119).

2.5.1 Akciğer tutulumu

Hastaların yaklaşık %30–53'ünde başvuru sırasında solunumsal semptomlar mevcuttur; bu semptomlar arasında en sık görülenler sırasıyla %27–53 oranında öksürük, %18–51 oranında dispne ve %9–23 oranında göğüs

ağrısıdır. Radyolojik olarak, en sık saptanan bulgular ise bilateral perihiler (çoğunlukla mediastinal) lenfadenopati ve çoğunlukla üst lobda gözlenen perilenfatik pulmoner nodüller en tipik görüntüleme bulgularıdır (4).

Solunum fonksiyon testleri (SFT), hastalığın hafif ya da ağır seyretmesine göre histopatolojik bulgularla genel olarak uyum gösterse de alveolit, granülom veya fibrozis ayırımında yararı gösterilememiştir (120). SFT'ler radyografik evreleme ile her zaman korelasyon göstermeyebilir; ancak bireysel düzeyde hastalık şiddeti ile önemli ölçüde örtüşme de saptanabilir.

En yaygın SFT bulgusu, özellikle FVC düşüklüğü ile seyreden restriktif paterndir. Bu durum genellikle hastalık evre I'den evre IV'e ilerledikçe daha belirgin hale gelir. FEV₁/FVC oranı, pulmoner fibrozise bağlı bronşiyal distorsiyon, yaygın bronşiyal granülomatozis, proksimal endobronşial darlık, lenfadenopatiye bağlı bronşiyal kompresyon, granümatöz bronşiolit veya bronşiyal hiperreaktivite gibi durumlarda azalabilir (121-124).

DLCO düşüklüğü, FVC'ye kıyasla daha belirgin azalmışsa, bu durum yaygın parankimal tutulumla, bunun dışında pulmoner vasküler tutulum veya alveolit varlığına da işaret edebilir. SFT'lerin prognostik değerinin de mevcut olduğu bilinmektedir. Ayrıca, 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) mesafesi genellikle kısalmış olup, bu durum FVC düşüklüğü ve St. George Solunum Anketi skorları ile koreledir (125). Kardiyopulmoner egzersiz testi, özellikle spirometri ve DLCO'nun normal olduğu ancak dispnenin açıklanamadığı durumlarda, altta yatan nedeni ortaya koymada yardımcıdır (126-128).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH), sarkoidozlu hastaların en az %5'inde, çoğunlukla kronik fibrotik formdan etkilenenlerde görülür. PAH, ileri pulmoner fibrozisin (PF) en sık görülen komplikasyonudur ve kötü prognozla ilişkilidir. Granülomatöz sürecin doğrudan vasküler tutulumu, PF, lenfadenopatiler tarafından ekstrinsik arteriyel kompresyon veya pulmoner veno-oklüzif hastalık dahil olmak üzere bir dizi mekanizma PAH gelişimine neden olabilir (129).

2.5.2 Deri tutulumu

Hastalığın en yaygın tutulum yeri toraks olsa da hastaların en az %25'inde deri tutulumu görülmektedir. Kutanöz sarkoidoz, sıklıkla gözardı edilen ve farklı klinik görünümle karşımıza çıkan formdur. Klinik tabloda; eritema nodozum, makülopapüler döküntüler, hiper- veya hipopigmente lekeler, keloid benzeri lezyonlar ve subkutan nodüller görülebilir. Bu nedenle sıklıkla başka dermatolojik hastalıklarla karıştırılabilir (130).

Granülom içermeyen pannikülit tipi eritema nodozum dışında, diğer deri lezyonlarında sıklıkla granülomatöz inflamasyon odakları mevcuttur ve bu nedenle tanı, deri biyopsisi ile çoğu zaman kolaylıkla doğrulanabilir. Eritema nodozum, akut başlangıçlı hastalığa eşlik edebilir, kadınlarda daha sık görülür ve genellikle iyi prognozla ilişkilidir. Buna karşın, sıklıkla Afrikalı Amerikalılar ve Porto Rikolularda tanımlanan lupus pernio gibi lezyonlar ise daha kronik bir hastalık seyri ve kötü prognozla ilişkilidir (131).

LS, sarkoidozun akut başlangıçlı, klinik olarak belirgin bir formudur. Çoğunlukla Avrupa kökenli bireylerde görülür. Tipik bulguları arasında ateş, bilateral hiler lenfadenopati (BHL), eritema nodozum ve ayak bileği çevresinde artrit veya periartiküler inflamasyon yer alır. Kadınlarda eritema nodozum, erkeklerde ise artrit daha yaygın görülmektedir. LS, hastalar genellikle radyolojik olarak evre I'de başvurur; evre III/IV nadirdir. Hastalık genellikle iyi seyirlidir, özellikle HLA-DRB1*03 taşıyanlarda kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. Kronikleşme (%8–22,6) ileri yaş, evre II hastalık ve tedavi gereksinimi ile ilişkilidir. Eklem görüntülemesinde sinovit olmaksızın ödem ve sıvı birikimi izlenir. Eritema nodozum dışında sistemik bulgular yalnızca az sayıda hastada görülür (132-134).

2.5.3 Göz tutulumu

Sarkoidoz göz tutulumu hastalık tanısından yıllar önce ortaya çıkabilir ve görülme sıklığı etnik kökene göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların yalnızca %30'unda sarkoidozla ilişkili göz hastalığı varken, Japonya'da ise bu oran %70'in üzerindedir. En yaygın belirtiler akut ağrı ve bulanık görmeyle birlikte görülen ön üveittir, daha az vakada ise fotofobi bildirilmiştir (135, 136). Üveitin dışında, sikka sendromuna neden olabilir ve konjonktiva tutulumu diğer sık görülen özelliklerdir. Şiddetli optik nörit ise genellikle sistemik tedavi gerektirecek düzeyde olabilir. HS, sarkoidozun oldukça spesifik bir alt tipidir. Yüz felci, parotis bezi büyümesi, üveit kombinasyonu ile karakterizedir ve düşük dereceli ateşle birliktelik gösterir (134).

2.5.4 Karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem

Otopsi serilerinde hepatik tutulum, sarkoidoz olgularının %80 kadarında rapor edilmiştir. Ancak klinik pratikte en sık görülen durum sarkoidoza bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükseklik olup, bu durum hastaların yaklaşık üçte birinde izlenir. Bu olgularda genellikle alkalen fosfataz düzeyleri aminotransferazlara kıyasla daha belirgin şekilde yükselir. Klinik belirtiler arasında hepatomegali, yorgunluk, sağ üst kadran ağrısı ile kaşıntı (%5–15), ateş, sarılık ve kilo kaybı (%5’ten az) yer alır (137-139). Portal hipertansiyon vakaların %3–20’sinde bildirilmiştir. Nadir komplikasyonlar arasında Budd–Chiari sendromu, primer biliyer sirozu taklit eden kolestatik karaciğer hastalığı, primer sklerozan kolanjit ve obstrüktif sarılık sayılabilir (140, 141). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (USG), hastaların yaklaşık %50’sinde anormallik saptamakta olup, en sık hipodens nodüller (%5–35) ve hepatomegali (%8–18) izlenmektedir (142-144). Batı ülkelerinde granülomatöz hepatitin başlıca iki nedeni primer biliyer siroz ve sarkoidozdur (145). Karaciğer inflamasyonu bazı hastalarda kalıcı olabilir ve az sayıda olguda (%3–6) siroz gelişebilir.

Dalak tutulumu genellikle semptom ve laboratuvar bulgu vermeyen, daha ziyade görüntüleme ile tespit edilen tutulumdur. Tutulumu sıklık açısından hepatik tutulumla benzerdir. Olguların %6’ında sistemik belirtiler ve belirgin splenomegali ile prezente olabilir (144). BT’de dalakta büyüme veya hipodens, 1 cm’den büyük, düzensiz şekilli ve birleşme eğilimli nodüller görülür (abdominal BT’lerin %15’ine kadar) ve %16 hastada noktasal hiperdens kalsifikasyonlar

saptanabilir (146, 147). Yakın tarihli bir çalışmada yaygın dalak tutulumunun, yaygın endobronşial hastalık ve ekstratorasik yayılım ile ilişkili olduğu ve kalıcı kronik sarkoidoz için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (148).

Gastrointestinal sistem tutulumu ise son derece nadirdir (%0,1–1,6). Tutulum; karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, protein kaybı enteropatisi ve ileus ya da kanama belirtileri ile prezente olabilir ve Crohn hastalığı ile benzer klinik bulgular gösterebilir. Endoskopide özofagus (%9), mide (%78), duodenum (%9), kolon (%25) ve rektumda (%19) makroskopik lezyonlar saptanabilir. Crohn hastalığından farklı olarak, sarkoidozda ileal ve kolonik lezyonlar genellikle makroskopik olarak izlenmez ve hastalık Afro-Karayip kökenli bireylerde daha sık görülür (149).

2.5.5 Kas-iskelet sistemi

Eklemlerin tutulumu, yani sarkoidoz artriti, hastaların %6–35’inde görülürken, asemptomatik kemik tutulumu %3–13 oranındadır (149). Kronik sarkoidoz artriti, LS’na göre daha nadirdir (%7) ve sıklıkla ayak bileklerini tutar (150). Hastaların %20’sinde orta ve büyük eklemlerde 3 aydan uzun süren, simetrik oligo veya poliartiküler tutulum ile karakterizedir; %40’ında sadece artralji görülür (151). En sık el ve ayak parmaklarında bilateral yerleşimli olup genellikle asemptomatiktir (152). Vertebra, pelvis ve sternum gibi aksiyel iskelet de etkilenebilir. Görüntülemelerde sklerotik, osteolitik ya da kistik lezyonlar izlenebilir (153, 154). Vertebral sarkoidoz alt torasik ve üst lomber vertebraları tutabilir ve metastatik lezyonları taklit edebilir. MRG veya nükleer görüntüleme

gibi yüksek duyarlıklı yöntemlerle bu tutulumlar için tanı oranı artmaktadır. 18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET BT) kullanarak Demaria ve ark., sarkoidoz hastalarının %14'ünde kemik tutulumu saptamış ve en sık aksiyel iskeletin (öncelikle vertebral kolon, sonra pelvis ve sternum) etkilendiğini göstermiştir. Sarkoidozda asemptomatik granülomatöz kas tutulumu %50–80 oranında bildirilmişken, semptomatik kas tutulumu daha nadir görülmüştür (%1,4–2,3) (134, 155, 156) .

2.5.6 Kardiyak tutulum

Kardiyak tutulum sistemik sarkoidoz hastalarının yaklaşık %3–39'unda görülmekteyken, otopsi serilerinde bu oran %46,9'a kadar çıkmaktadır. En sık tutulan bölgeler sol ventrikül duvarı, interventriküler septum ve kalbin ileti sistemidir; ancak kalbin herhangi bir bölgesi etkilenebilir. Kardiyak sarkoidoz (KS) genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon ve aritmilere bağlı senkop ya da presenkopla prezente olabilir. En sık saptanan anormallik atriyoventriküler blok olup, %45 oranında rapor edilmiştir (157-160). Bu nedenle, EKG'de dal blokları, uzamış PR aralığı gibi ileti bozuklukları veya nonspesifik değişiklikler görüldüğünde ileri kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), kardiyak ya da solunumsal semptomları olan sarkoidoz hastalarında tarama amaçlı kullanışlı bir yöntemdir. Pulmoner hipertansiyon, kapak hastalığı veya iskemik kalp hastalığı gibi ayırıcı tanıları dışlamaya yardımcı olur. Ancak normal bir TTE sonucu KS'u dışlamada yetersizdir (134).

2.5.7 Nörolojik tutulum

Sarkoidozda nörolojik tutulum nispeten nadir olup %3–10 oranında bildirilmiştir. İzole nörosarkoidoz oldukça nadir görülmekle birlikte, olguların %84–94’ünde özellikle akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gibi sistemik sarkoidoz bulgularına eşlik etmektedir. Nörosarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında nörolojik semptomlar hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkmakta ve tanı bu şekilde konulmaktadır.

Nörosarkoidozda santral ve periferik sinir sisteminin her bölgesi etkilenebilir; hatta aynı anda birden fazla bölge tutulabilir. En sık tutulan bölgeler kranial sinirler (%55), meninksler (%12–40), beyin parankimi (%20–45) ve omurilik (%18–26.5) olarak bildirilmiştir (161-163). İntraparenkimal lezyonların ayırıcı tanısı oldukça geniştir; tüberküloz gibi enfeksiyonlar, lenfoma gibi tümörler ile multipl skleroz, nöromiyelitis optika gibi diğer santral sinir sisteminin inflamatuvar hastalıklar bu grupta yer almaktadır. Bu nedenle histopatolojik doğrulama genellikle gereklidir ancak biyopsi teknik olarak zor olabilir ve yanlış negatiflik oranı yüksektir. Nitekim Stern ve ark.’nın çalışmasında bu oran %40’a kadar belirtilmiştir (164) . Periferik nöropati sarkoidozda nadir olmakla birlikte tanı için sıklıkla sinir biyopsisi gerekmektedir (134).

2.5.8 Renal tutulum

Hastalığın klasik böbrek tutulum şekli granümatöz interstisyel nefrittir ve otopsi çalışmalarında %13’e kadar bildirilmiştir. İnterstisyel nefrit genellikle hafif seyirlidir. İdrar anomalileri; hematüri, lökosituri ve proteinüri eşlik edebilir.

En sık başvuru şekli, bu anomalilerle beraber ya da bu anomaliler olmadan böbrek fonksiyon bozukluğudur. Bu hastalarda ekstrarenal tutulum yaygındır. Sarkoid granülomundaki aktive makrofajlar tarafından 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂) üretimindeki artış, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açar (134). Böbrek biyopsilerinin %19–21,3'ünde yalnızca interstisyel nefrit bulguları gözlenmekte, granülom izlenmemektedir. Bununla birlikte, nonkazeifiye granülomatöz nefrit sarkoidoza özgü değildir; tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonları, Crohn hastalığı ve bazı ilaç alerjileri gibi birçok durumda benzer tablo oluşabilir (165, 166).

Sarkoidoz ile ilişkili olabilen diğer böbrek hastalıkları arasında hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye bağlı nefrokalsinozis ve nefrolitiazis yer almaktadır (167). Ayrıca, membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz, IgA nefropatisi gibi glomerüler hastalıklar ve izole tübüler disfonksiyon daha nadir bildirilmiştir.

2.5.9 Kulak-burun-boğaz tutulumu

Hastaların yaklaşık %10–15'inde semptomatik, spesifik kulak-burun-boğaz (KBB) tutulumu görülmektedir. Bu tutulum; larinks (%0,5–1,4), Heerfordt ve Mikulic sendromlarını da içeren büyük tükürük bezleri (%5–10) ve burun ile paranasal sinüsler (%1–4) olmak üzere farklı anatomik bölgeleri içerebilir.

Büyük tükürük bezlerinin tutulumu genellikle benign bir seyir izlerken, sinonazal ve laringeal sarkoidoz genellikle daha ağır seyirli ve ciddi sistemik

tutulumlarla ilişkilidir, uzun süreli bir klinik seyri vardır ve tedavi açısından güçlük oluşturur (134).

Sinonazal tutulumu olan hastalarda görülen semptomlar özgül değildir; en sık burun tıkanıklığı (%90), rinore (%70), anosmi (%70), kabuklu rinit (%55), epistaksis (%30) ve yüz ağrısı (%20) şeklinde görülmektedir. Klinik prezentasyona dayanarak, Lawson ve ark. sinonazal sarkoidozu dört alt gruba ayırmıştır: atrofik, hipertrofik, destrüktif ve burun büyümesi ile ilişkili formlar (168-170). En yaygın semptomlar; ses kısıklığı (hastaların üçte ikisinden fazlasında), inspiratuvar dispne (%38–90) ve disfaji (%38–46,7) şeklindedir. Laringeal tutulum sıklıkla lupus pernio ve sinonazal tutulum gibi diğer bölgesel lezyonlarla birlikte görülür (171, 172).

2.5.10 Küçük lif nöropatisi (KLN)

İdiyopatik vakalar dışında KLN, altta yatan çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. KLN, ince miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin kaybına bağlı olarak gelişen nöropatik semptomlar ve disotonomi ile karakterize, granüloamatöz olmayan bir hastalıktır. Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %40–60'ında görülmekte olup, beyaz ırkta ve kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir. KLN'ne bağlı semptomlar arasında paresteziler, alodini, uyuşma, ağrı sendromları, gastrointestinal dismotilite, aşırı terleme, ortostatik hipotansiyon, çarpıntı ve diğer disotonomi belirtileri yer alır. Tanı için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Tipik semptomlarla birlikte kalın liflerin tutulmamış olması tanı için gereklidir (173-175).



3. TANI

Sarkoidoz için spesifik bir tanısal algoritma bulunmamaktadır. Tanı, uygun klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları gösteren olgularda, karakteristik non-kazeifiye granülomların histopatolojik olarak ortaya konması ve bu tabloya neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanmasıyla konulmaktadır. Multisistemik özellikte bir hastalık olması nedeniyle, farklı organ tutulumlarının varlığında yalnızca bir organ biyopsisinde elde edilen tanısal veri çoğu zaman yeterli kabul edilmekte ve ek biyopsi ihtiyacı doğmamaktadır. Bu yaklaşım özellikle pulmoner tutulumun varlığında oldukça etkili olmakla birlikte, izole ekstrapulmoner formlarda tanı koymayı güçleştirebilir.

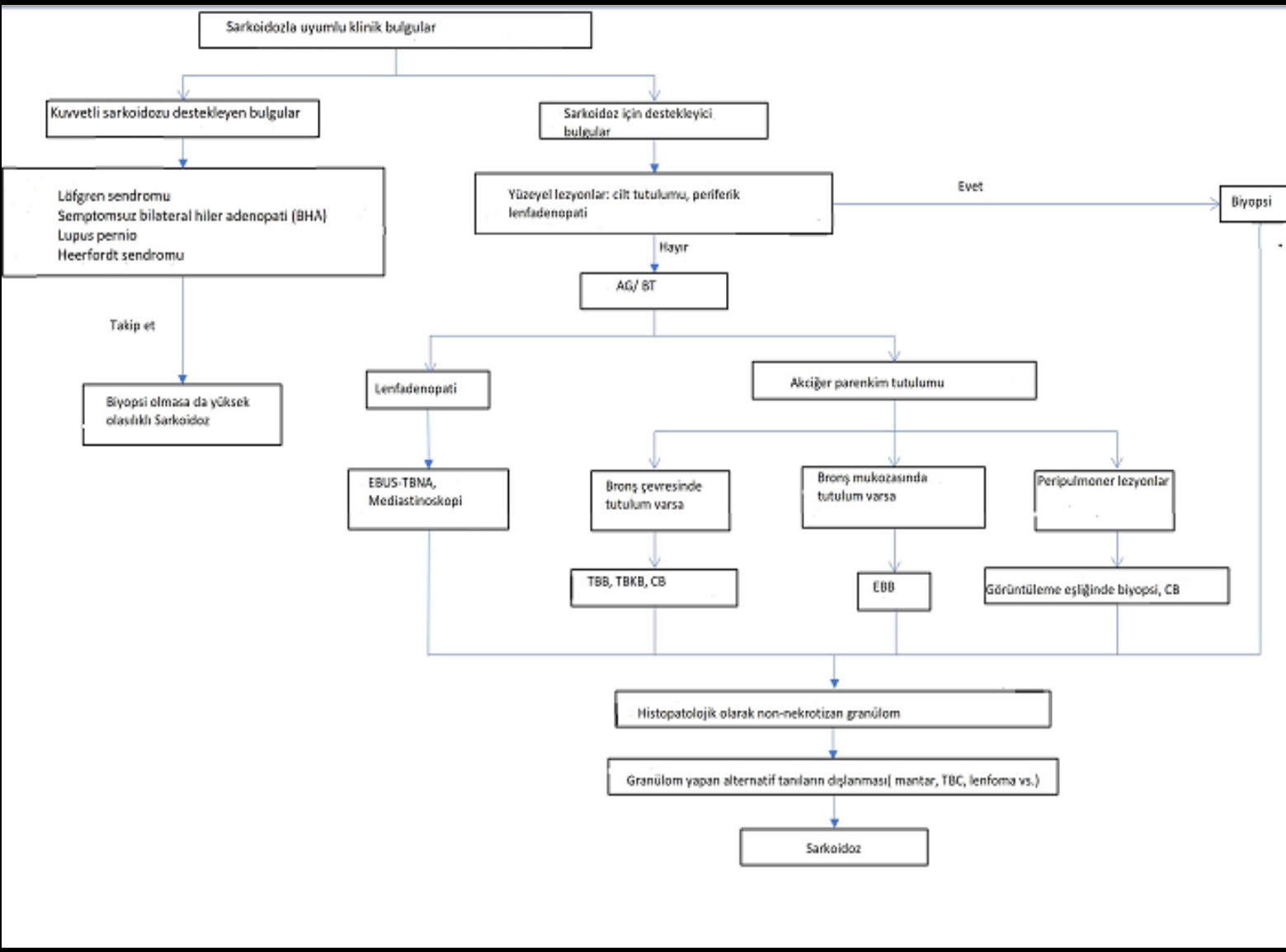
Bu nedenle, biyopsi planlamasında en az invaziv olan ve tanı açısından en güvenilir anatomik lokalizasyondan örnekleme yapılması önerilmektedir. Sarkoidoz tanısında tek bir altın standart testin bulunmaması, olası organ tutulumlarının sistematik biçimde değerlendirilmesini gerekli kılar. Bu kapsamda, detaylı anamnez (mesleki ve çevresel maruziyet, hobiler, aile öyküsü), kapsamlı fizik muayene ve göz değerlendirmesi yapılmalıdır.

Tanısal süreçte tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, 24 saatlik idrar incelemesi, SFT, AG, EKG, PPD veya IFN γ salınım testi gibi laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Gerekli durumlarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıyı yönlendirmek amacıyla kullanılır. FDG-PET, aktif granülomların gösterilmesi, biyopsi yeri seçimi, ayırıcı tanıya katkı ve tedaviye yanıtın

değerlendirilmesinde uygun vakalarda yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir. KLN düşünülüyor ise tanı, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (cilt biyopsisi), korneal konfokal mikroskopi, QSART (Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi) ve termal eşik testleri gibi özel yöntemlerle doğrulanabilir.

Klinik olarak LS, HS ve Lupus pernio gibi sarkoidozla yüksek oranda ilişkili sendromların varlığında biyopsi yapılmaksızın yakın klinik takip önerilmekte ve bu durum güncel kılavuzlarda klinisyenin kararına bırakılmaktadır. Pulmoner tutulum varlığında veya mediastinal/hiler lenf nodu büyümelerinde bronkoskopik yöntemlerle (bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal biyopsi, mukozal biyopsi) ya da EBUS eşliğinde biyopsi alınması tanı açısından önerilmektedir. Bu yöntemlerin yetersiz kaldığı olgularda, merkezin olanaklarına bağlı olarak cerrahi akciğer biyopsisi veya kriyobiyopsi gibi daha invaziv yöntemlere başvurulabilir.

Tanı ve takip sürecinde kullanılmak üzere çeşitli biyobelirteçler araştırılmış olsa da serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi, BAL sıvısındaki biyobelirteçler ve ekshale edilen gaz analizleri gibi yöntemlerin klinik pratikteki kullanım alanları sınırlı kalmış ve henüz standart hale getirilememiştir (177).



Şekil 3. Sarkoidoz tanı algoritması (176)

*BHA-bilateral hiler lenfadenopati, TBB- transbronşiyal biyopsi, TBKB-transbronşiyal kriyobiyopsi, CB-cerrahi biyopsi, EBB-endobronşiyal biyopsi, TBC- tüberküloz.

3.1 Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi (AG), pulmoner sarkoidozlu hastaları değerlendirmek için en sık kullanılan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Scadding evreleme sistemi,

sarkoidozun en klasik evreleme sistemidir, beş evre içerir ve prognozla bağlantılı olduğu düşünüldüğü için bugün hala geçerliliğini korumaktadır. Radyolojik Scadding evrelemesinin özellikleri tablo 3 gösterilmiştir.



Tablo 3. Radyolojik Scadding evrelemesi

Evre	Radyografik Bulgular	Radyografik İyileşme Oranı
0	Normal göğüs radyografisi	
I	BHL, parankimal infiltrasyon yok	%49 – %82
II	BHL ile birlikte parankimal infiltrasyon	%31 – %68
III	Parankimal infiltrasyon, BHL olmaksızın	%10 – %38
IV	Pulmoner fibrozis, distorsiyon veya bül formasyonu	%0

BHL*- Bilateral hiler lenfadenopati

Parankimal tutulumun minimal olduğu olgularda ve hastalığın prognozunu değerlendirme açısından YRBT daha değerli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, YRBT asemptomatik olgularda tanısal duyarlılığı artırarak hastalığın daha erken evrelerde saptanmasına katkı sağlamaktadır. Sarkoidozlu hastaların %90'ından fazlasında tanımlanan torasik bilateral lenfadenopati, BT taramalarında en tipik bulgu olmaya devam etmektedir.

Parankimal infiltratlar genellikle bilateraldir ve ağırlıklı olarak akciğerin üst ve orta loblarında bulunur. YRBT'de pulmoner sarkoidozun klasik ve yaygın özellikleri arasında retiküler patern, peri-lenfatik ve bronkocentrik dağılımda nodüller ve konsolidasyon sayılabilir. Buna karşın, BT taramalarında daha az sıklıkta görülen bulgular arasında tek taraflı izole lenfadenopati, kitle benzeri opasiteler, buzlu cam opasiteleri, mozaik atenuasyon paterni ve plevral efüzyon veya plevral kalınlaşma yer almaktadır. Sarkoidozla ilişkili plevral efüzyon nadirdir, sarkoidozlu hastaların yaklaşık %1'inde görülür. Evre IV sarkoidoz hastalarında BT bulguları, hiler retraksiyonlarla birlikte üst loblarda pulmoner

volüm kaybına neden olabilen fibrokistik değişiklikleri; yapısal distorsiyon, bronşektazi, büller ve kistleri içermektedir (177, 178).

FDG-PET, sarkoidozda sistemik granümatöz lezyonların dağılımını gösterebilen etkili bir yöntemdir. Bu yöntem, aktif odakların saptanmasında ve tanı amacıyla biyopsi alınacak bölgelerin seçilmesinde klinisyene rehberlik edebilir. FDG-PET'in, aktif sarkoidozun gizli odaklarını saptamadaki duyarlılığı %89 ile %100 arasında değişmektedir. Bu nedenle, FDG-PET rehberliğinde alınan biyopsiler; metabolik olarak aktif bölgelerden örnekleme yapılması sayesinde, sarkoidozla uyumlu nonkazeifiye granülomların histopatolojik olarak doğrulanmasında yüksek tanısal değer taşımaktadır (176).

3.2 Sarkoidoz Tanısında Biyobelirteçler

3.2.1 Serum aniyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sarkoidozun klinik pratiğinde sıkça kullanılan biyobelirteçlerden biri olmuştur. Monositler, makrofajlar ve epiteloid hücreler tarafından salgılanan bu enzim, granülom oluşumunun düzenlenmesinde rol almaktadır. Çalışmalarda serum ACE düzeylerinin tanısal duyarlılığı %21,5 ile %70,5; özgüllüğü ise %71,4 ile %95,3 arasında bildirilmiştir. Serum ACE düzeylerinin tanısal duyarlılığını etkileyen bir diğer faktör ise ACE geninin insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi ile ilişkilidir. Düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük göz önüne alındığında, serum ACE

düzeylerinin tek başına sarkoidoz tanısını koymak için yetersiz olduğu, ancak sarkoidozun dışlanması açısından daha faydalı olabileceği düşünülmektedir (176).

3.2.2 Çözünebilir IL-2 Reseptörü (sIL-2R)

Sarkoidozun en tipik immünolojik özelliklerinden biri, granümatöz inflamasyon alanlarında aktive olmuş yardımcı T hücrelerinin birikimidir. Bu T hücrelerinin aktivasyonu, hücre yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin ekspresyonuna yol açar ve bu reseptörlerin solubl formu olan sIL-2R dolaşıma salınır. Bu nedenle serum sIL-2R düzeyleri, T-hücre aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. (179) Tanısal doğruluğa ilişkin çalışmalarda, sIL-2R'nin sarkoidozu sağlıklı bireylerden ayırt etmedeki duyarlılığı %62,9 ile %98, özgüllüğü ise %57,1 ile %94 arasında değişmektedir. sIL-2R'nin sarkoidoz tanısındaki duyarlılığı, serum ACE'ye göre daha yüksektir. Ancak, serum sIL-2R düzeylerinin yalnızca sarkoidozla özgü olmaması önemli bir dezavantajdır. Yüksek sIL-2R düzeyleri diğer granümatöz hastalıklarda, idiyopatik pulmoner fibrozis ve çeşitli otoimmün hastalıklarda da gözlenebilmektedir. (180) Günümüzde, sIL-2R'nin sarkoidoz değerlendirmesinde rutin bir test olarak kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (176, 181).

3.2.3 BAL sıvısında CD4/CD8 oranı

Bronkoalveolar lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı, sarkoidozu diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırt etmede kullanılan bir diğer biyobelirteçtir. Bir çalışmada, CD4/CD8 oranının 3,5'in üzerinde olması

durumunda sarkoidoz için özgüllük %95,9, duyarlılık ise %52 olarak belirlenmiştir (177, 181). Bu oran yüksek özgüllüğe sahip olsa da düşük duyarlılığı nedeniyle tanı aracı olarak tek başına yeterli değildir. Bu bulgular, Dünya Sarkoidoz ve Diğer Granülomatöz Hastalıklar Derneği (WASOG) tarafından geliştirilen Sarkoidoz Organ Değerlendirme Aracı ile de uyumludur. WASOG, BAL`da CD4/CD8 oranının, ekstrapulmoner nonkazeifiye granülom varlığı ile yorumlandığında pulmoner sarkoidoz tanısına yardımcı olabileceğini önermektedir. Klinik pratikte, bu oran; tipik radyolojik ve klinik bulgularla başvuran ya da başka bir organdan alınan biyopsi ile nonkazeifiye granülom saptanmış hastalarda destekleyici olarak kullanılabilir. Ancak yine de CD4/CD8 oranı, tanı koydurucu özgüllükte tek başına yeterli değildir (176, 182).

3.3 Tanıda Bronkoskopik Girişimler

Klinik veya radyografik bulguların sarkoidoz tanısı için yetersiz olduğu durumlarda, sıklıkla akciğer veya mediastinal lenf bezleri dahil olmak üzere en sık tutulan bölgelerden biyopsi gereklidir. Histopatolojik inceleme, tanının doğrulanması açısından kritik öneme sahiptir. Bu örneklerin elde edilmesinde altın standart, sırasıyla cerrahi akciğer biyopsisi veya servikal mediastinoskopidir. Ancak, günümüzde ileri bronkoskopik teknikler birçok vakada invaziv cerrahiye olan ihtiyacı azaltmıştır.

BAL, sarkoidoz tanısında yaygın olarak kullanılan ve minimal invaziv özelliğe sahip tanısal bir işlemdir. Sarkoidoz tanısı için yapılan bronkoskopide EBB ve TBB gibi işlemlere tamamlayıcı bir yöntem olarak önerilmektedir. Kan

kontaminasyonunu önlemek amacıyla BAL işleminin bronkoskopik girişimden önce yapılması tavsiye edilir. Sarkoidozda BAL`da lenfosit hakimiyeti beklenir. Sarkoidozda inflamatuvar süreç genellikle CD4+ T lenfositleri tarafından yönlendirilir. Bu nedenle BAL sıvısında CD4/CD8 oranı, sarkoidozun tanısında sıklıkla değerlendirilen bir parametredir. Literatürde genellikle ≥ 3.5 oranı eşik değer olarak kabul edilir. (183)

Mota ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, sarkoidozlu bireylerin BAL örneklerinde T lenfositlerde (özellikle CD4 alt grubu) CD103 yüzey molekülü ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, BAL örneklerinde CD103 ekspresyonunun değerlendirilmesinin, CD4/CD8 oranından bağımsız olarak sarkoidoz tanısında güvenilir bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.(184)

BAL örnekleri ayrıca, sarkoidoz ile benzer klinik ve radyolojik tabloya neden olabilecek mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonların dışlanması da yardımcıdır. Bu yönüyle BAL—hem ayırıcı tanıya katkı sunmakta hem de sarkoidoz tanısının doğrulanmasında invaziv olmayan değerli bir araç olarak öne çıkmaktadır (185, 186)

Tablo 4. Çeşitli bronkoskopik tekniklerin tanısal verimi (186)

Bronkoskopik Yöntem	Tanısal Verimlilik (%)
Endobronşiyal biyopsi (EBB)	%20 – %61
Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB)	%37 – %90
Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (cTBNA)	%6 – %90
cTBNA + TBB kombinasyonu	%83
Endobronşiyal ultrason eşliğinde iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA)	%80 – %94
EBUS-TBNA + EBUS kılavuzluğunda intranodal forseps biyopsisi (EBUS-IFB)	%92
Endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-TBNA)	%77 – %94
Transbronşiyal akciğer kriyobiopsisi (TBKB)	%67 – %92.6
EBUS-TBNA + TBKB kombinasyonu	%100

EBB, minimal invaziv bir tanı yöntemidir ve özellikle endobronşiyal sarkoidoz tutulumunun belirgin olduğu, öksürük, hırıltı, stridor veya ana hava yolu obstrüksiyonu bulguları gösteren hastalarda oldukça yararlıdır. Bu hastalarda en sık karşılaşılan makroskopik anomaliler arasında kaldırım taşı görünümlü mukoza, trakea ön duvarında nodüller ve trakeal/bronşiyal darlık yer almaktadır. Sarkoidozda bu endobronşiyal bulgulardan herhangi birinin varlığı, EBB'nin tanısal verimliliğini %54–91 oranında artırmaktadır. Bununla birlikte, bronş mukozası normal görünse dahi hastaların %20–40'ında biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak granülom izlenebilir. Tanısal verimlilik, biyopsi alınan bölge sayısı arttıkça yükselir. Bu nedenle, bronş mukozası normal görünse bile ana karinadan ve subsegmenter karinadan en az 3 ila 4 farklı bölgeden biyopsi alınması önerilmektedir. Mümkün olduğunda, dar bant görüntüleme kullanımı sarkoidoza özgü hipovasküler endobronşiyal lezyonların tanımlanmasında ek

fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, EBB tek başına sınırlı tanısal değere sahiptir ve sarkoidoz tanısında mutlaka transbronşiyal biyopsi ile kullanılmalıdır (186-188).

TBB, bir dönem sarkoidoz tanısında tercih edilen yöntemlerin başındaydı. Ancak bu yöntemin tanısal verimliliği oldukça değişken olup, %37 ile %90 arasında bildirilmiştir. Bu değişkenlik, işlemi gerçekleştiren hekimin deneyimine ve akciğer parankiminde hastalık tutulumunun varlığına bağlıdır. Bu nedenle, Scadding evresi ilerledikçe tanısal verimlilik artmaktadır. Evre I`de %66, Evre II`de %80, Evre III`te %83 oranında başarı bildirilmiştir. Tanısal verimlilik alınan örnek sayısı ile de artış göstermektedir; bu nedenle Scadding evresinden bağımsız olarak, sarkoidoz şüphesi olan tüm hastalardan en az dört farklı bölgeden örnek alınması önerilmektedir. Bununla birlikte, EBUS-TBNA ve diğer ileri bronkoskopik tekniklerin geliştirilmesinden sonra TBB'nin tek başına sarkoidoz tanısında kullanım sıklığı azalmıştır. Ancak TBB, EBUS-TBNA ve konvansiyonel TBNA (cTBNA) gibi diğer tekniklerle kombine edildiğinde tanı başarısını anlamlı şekilde artıran tamamlayıcı bir yöntem olarak önemini korumaktadır (186, 189).

Konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (cTBNA), ultrason eşliği olmaksızın körlemesine yapılan bir endobronşiyal girişimdir ve doku örnekleme doğrudan anatomik işaretlere dayanarak gerçekleştirilir. Bu yöntem özellikle Scadding evre I ve II olgularında yararlı bulunmuş olsa da tanısal verimliliği oldukça değişkendir. Bir meta-analizde, TBNA'nın tanısal başarısının %6 ile %90 arasında değiştiği, birleşik tanısal etkinliğin ise %62 olduğu bildirilmiştir. TBB ile uygulandığında bu oran %83'e kadar yükselmektedir. Tanısal duyarlılığı artırmak

amacıyla, işlemin yapıldığı esnada hızlı sitolojik değerlendirme (ROSE – Rapid On-Site Evaluation) yapılmasının cTBNA'ya eklenmesi önerilmektedir. Her ne kadar görüntüleme destekli yeni bir yöntem olan EBUS-TBNA, daha yüksek tanısal verimlilik ve daha az komplikasyon nedeniyle ön plana çıkmış olsa da cTBNA köklü geçmişi olan ve halen geçerliliğini koruyan bir tekniktir. Özellikle EBUS altyapısının bulunmadığı, kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde sarkoidoz tanısında faydalı bir seçenek olarak değerlendirilmeye devam etmektedir (186, 190).

Gerçek zamanlı görüntüleme eşliğinde örneklem yapılabilmesi, lenf nodu aspirasyonunun tanısal verimliliğini artırmış ve sarkoidoz tanısında duyarlılığı anlamlı şekilde yükseltmiştir. Örneklem iki farklı yolla gerçekleştirilebilir: EBUS-TBNA, EUS-TBNA. EBUS yöntemi ilk olarak 2002 yılında tanıtılmıştır. Özel biyopsi iğneleri ile FOB aracılığıyla mediastinal ve hiler lenf nodlarından yüksek doğrulukla örneklem yapılmasını sağlar.

İşlem sırasında ultrason probu ile entegre edilmiş fleksibl bir bronkoskop kullanılarak hedef lenf nodları ve çevre yapılar ultrasonografi ile görüntülenir. Ancak ultrasonografik yapısal özellikler, sarkoidozu tüberkülozdan veya maligniteden ayırmada güvenilir değildir. ROSE'un EBUS-TBNA'nın duyarlılığını artırmadaki etkinliği tutarsız bulunmuştur ve bu nedenle tanı algoritmalarında zorunlu bir adım olarak yer almamaktadır. Çok sayıda çalışmada EBUS-TBNA'nın yeterli tanısal verimlilik sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, EBUS-TBNA ile bakılan sIL-2 reseptör düzeyinin tanısal öngörücü olabileceği gösterilmiş ve bu sayede hasta seçiminin iyileştirilerek gereksiz TBB

yapılmasının önlenilebileceği ileri sürülmüştür. TBB ve BAL ile karşılaştırıldığında, EBUS-TBNA'nın tanısal doğruluğu daha yüksektir (TBB %61- 84 kıyasla EBUS -TBNA %91,4) (186, 191).

EUS-TBNA, bu yöntemle 2L, 4L, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarına ulaşılabilirken, sağ paratrakeal ve hiler lenf nodlarına erişim sınırlıdır. Özofageal yolla uygulanması bazı avantajlar ve dezavantajlar getirir. Özellikle solunum rezervi sınırlı olan hastalarda, anatomik zorluklar veya inatçı öksürük gibi durumlarda, EBUS-TBNA yerine güvenli bir alternatif olabilir. EUS-TBNA'nın duyarlılığı %89, özgüllüğü ise %96 olarak bildirilmiştir. (192) Ancak EUS-TBNA'da mediastinit gibi enfeksiyon riski EBUS-TBNA'ya göre daha yüksektir. (193)

Her iki yöntem, sarkoidoz tanısında güvenilir yöntemlerdir ancak tanısal doğruluk; lezyonun tipi, boyutu, yerleşimi, örnekleme yöntemi, iğne kalınlığı, ROSE kullanımı ve uygulayıcının deneyimi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca lenf nodlarının büyüklüğü ve topografisi de önemli olmakla birlikte, bu konudaki veriler henüz net değildir ve araştırmalar devam etmektedir (186).

TBKB, atipik olgularda açık akciğer biyopsisine alternatif olarak ilgi görmeye başlamış ve özellikle daha büyük doku örnekleri elde edilmesine olanak tanıyan bir yöntemdir. Bu yöntemle fleksibl bir kriyoprob bronkoskopun çalışma kanalından ilerletilerek floroskopi eşliğinde -85 °C'ye kadar soğutularak akciğer dokusu dondurulur ve biyopsi alınır. Konvansiyonel TBB'ye kıyasla TBKB ile elde edilen örnekler daha büyüktür; bu sayede sadece daha iyi histolojik analiz yapılmakla kalmaz, aynı zamanda dokusal ezilme artefaktları azalır ve

genetik/moleküler testler için uygun materyal sağlanır. İdyopatik interstisyel akciğer hastalıklarında tanı başarısı yaklaşık %80 olarak saptanan bu yöntem, sarkoidozun histopatolojik tanısında da giderek daha fazla kullanılmaktadır. Son veriler, TBKB'nin sarkoidoz tanısında TBB'ye göre daha yüksek tanısal verimlilik sağladığını göstermektedir. EBUS-TBNA ile kombine edildiğinde TBKB'nin tanı başarısını daha da artırdığı bildirilmektedir (186, 194).



4. TEDAVİ

Sarkoidoz tedavisinde kime, ne zaman ve hangi tedaviyle müdahale edileceği kararı, temel olarak iki ana faktöre dayanmaktadır:

1. Ölüm veya organ yetmezliği riski,
2. Yaşam kalitesinde belirgin bozulma (191, 192).

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %5'inde hastalığa bağlı nedenlerle mortalite gelişmektedir. Ölüm nedenleri arasında en sık görülenler pulmoner ve kardiyak tutulumdur. Ayrıca, beyin, göz veya böbreklerdeki geri dönüşümsüz organ hasarı da ciddi morbiditeye yol açabilmektedir. Sarkoidoza bağlı ölüm riskini pulmoner hipertansiyon, azalmış solunum fonksiyonları ve akciğer fibrozisi artırmaktadır. (195, 196).

Buna karşılık, daha hafif ancak yaşam kalitesini bozan olgularda, uygulanan antiinflamatuvar tedavi, hastalığın geri dönüşümsüz evrelere ilerlemesini önleme potansiyeline sahiptir. Sarkoidoz ilişkili yorgunluk, belirli bir organ tutulumuna bağlı olmayan yaygın bir semptomdur. Benzer şekilde, KLN ile ilişkili semptomlar da sarkoidoz hastalarının önemli bir kısmında gözlenmektedir. Bu semptomlara yönelik tedavi, bu hasta grubunda öncelikli bir ihtiyaç olarak kabul edilmektedir (197).

Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından, sarkoidoz tedavisine yönelik standartlaştırılmış bir metodoloji ile yeni kılavuzlar geliştirmek amacıyla bir Uzman Komitesi oluşturulmuştur. Bu komite; pulmoner, kutanöz, kardiyak,

nörolojik tutulumların yanı sıra sarkoidozla ilişkili fibrozis ve KLN ile ilişkili tedavi seçeneklerini sistematik olarak incelemiştir.

Komite, sarkoidoz hastalarının klinik fenotipini tanımlamak için çeşitli kavramlar önermiştir. Bunlar arasında; evre (Scadding'e göre), aktivite (devam eden inflamasyon varlığı) ve akut ya da kronik seyir gibi sınıflamalar yer almaktadır. Komite, aksi belirtilmediği sürece önerilerini semptomatik hastalık varlığına dayandırmayı tercih etmiştir (197).

4.1 Pulmoner Sarkoidoz

Pulmoner sarkoidoz tedavisinde temel karar kriterleri; yaşam kalitesi kaybı ve ölüm/organ yetmezliği riski ile tedaviye bağlı yan etkiler arasındaki denge temeline dayanır. Tedavi kararlarında iki temel yaklaşım vardır:

- Yüksek riskli hastalarda, uzman hekim görüşüne göre bireyselleştirilmiş tıbbi kararlar öne çıkar.
- Semptomatik ancak hayati riski olmayan hastalarda ise hastanın bilgilendirilmiş tercihi doğrultusunda; ilaç seçimi, doz, tedavi süresi ve doz ayarlamaları yaşam kalitesi kaybı (YKK) gibi durumlar göz önüne alınarak tedavi planları oluşturulur.

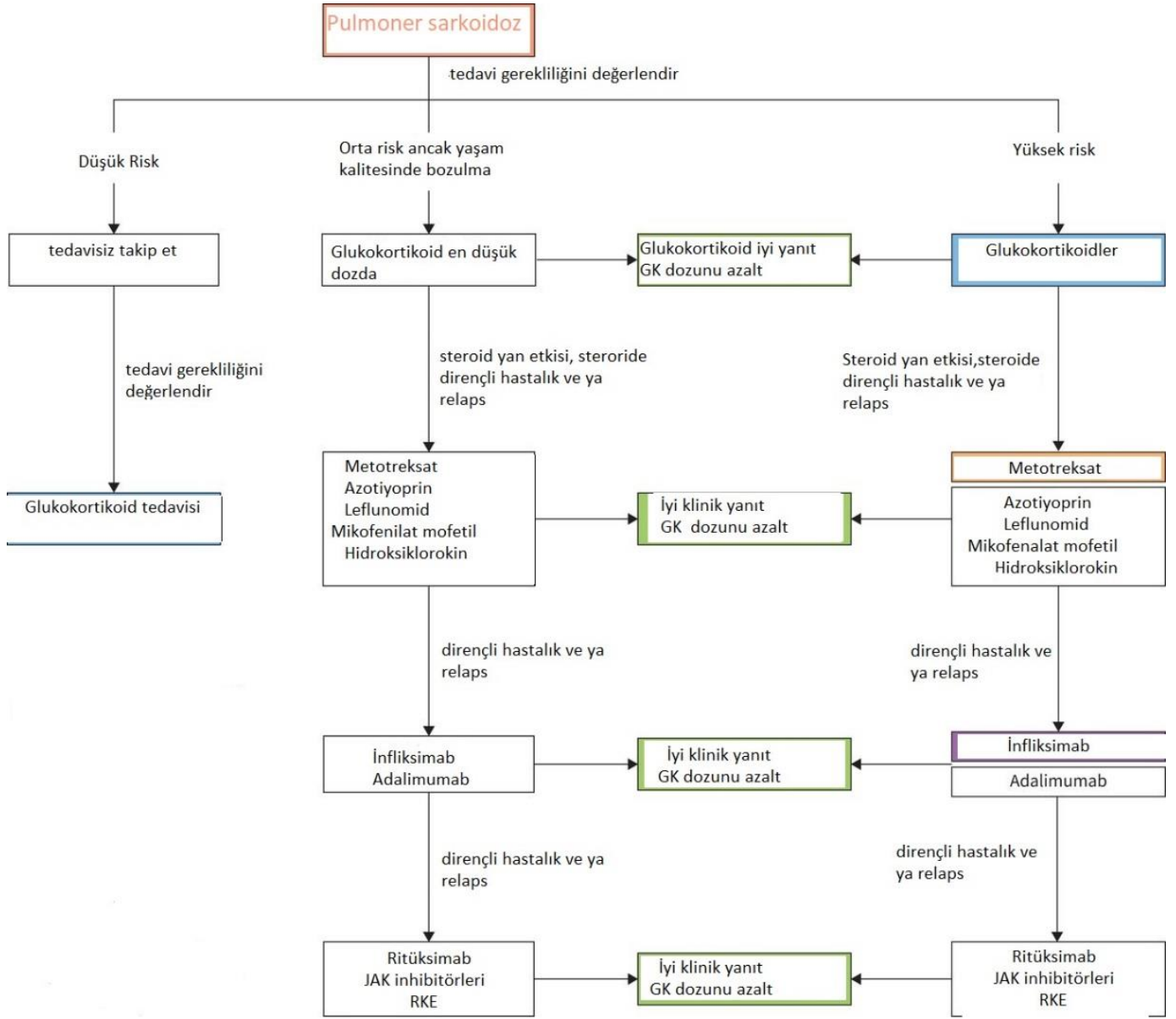
Pulmoner sarkoidozda mortalitenin başlıca nedenleri interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyondur. Yüksek riskli hastalar; düşük FVC/DLCO, orta-ileri derecede fibrozis veya prekapiller pulmoner hipertansiyon varlığıyla tanımlanır. Hastaların değerlendirilmesinde; solunum fonksiyon testleri (FVC, DLCO, FEV₁), YRBT, göğüs grafisi, 6DYT ve gerekirse EKO kullanılır.

PET-BT hem yapısal hem de metabolik değerlendirme sağlar ve tedavi yanıtını izlemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ancak maliyet ve radyasyon nedeniyle seçilmiş hastalarda önerilir. Tedavi hedefi temel olarak hastalık gerilemesini sağlamak veya geri dönüşümsüz durumlarda stabilizasyonu korumaktır. Glukokortikoid tedavisi genellikle ilk seçenektir. Doz ve süre; hastanın yaşam kalitesi, hastalığın aktivitesi ve riski doğrultusunda belirlenir. Sarkoidozda yalnızca akciğer tutulumunun varlığı tedavi endikasyonu oluşturmaz; ancak yaygın fibrozis varlığında uzun dönem solunum yetmezliği risk artışı nedeniyle tedavi gerekebilir. (196-198)

Pulmoner sarkoidoza bağlı anlamlı tutulum bulunan ve ileride mortalite veya kalıcı engellilik açısından yüksek risk taşıdığı düşünülen tedavi edilmemiş hastalarda FVC ve YKK, korumak ve/veya iyileştirmek amacıyla tedaviye ilk basamakta glukokortikoid tedavisi ile başlanması önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi, kısa dönemde (6-9 ay) klinik ve radyolojik iyileşme sağlamakta etkilidir. Genel hasta grubunda solunum fonksiyonları anlamlı düzeyde değişmeyebilir; ancak başlangıçta akciğer tutulumuna sahip olgularda belirgin iyileşme bildirilmiştir. Çalışmalardan çıkan diğer verilere göre, glukokortikoidlerin kısa vadede semptom ve radyografik düzelme açısından etkili olduğunu, ancak bu etkinliğin tedavi kesildiğinde sürdürülemediğini göstermektedir. (199, 200) 20 mg/gün'ün üzerindeki dozların ek yarar sağlamadığı bildirilmektedir. Uzun süreli kullanımda mortalite yararı ve tedaviye bağlı komorbiditeler arasındaki denge bilinmemektedir. Bu nedenle fibrotik, kronik olgularda uzun süreli glukokortikoid tedavisinin gerekliliği düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. (201, 202)

Üç randomize kontrollü çalışmada, inhaler glukokortikoidlerin, oral glukokortikoidlere eklenmesinin semptom veya fonksiyonel sonuçlara anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Yaşam kalitesi düşen hastalarda, hekim ve hasta arasında ortak karar süreci ile düşük-orta doz (günlük 5–10 mg) başlangıç tedavisi önerilir; tedavi süresi ve doz, etkinlik/yan etki dengesiyle belirlenmelidir (197, 202-204).

Glukokortikoid tedavisine rağmen devam eden hastalık veya glukokortikoid kaynaklı kabul edilemez yan etkiler bulunan, yüksek riskli semptomatik pulmoner sarkoidoz hastalarında, FVC ve yaşam kalitesini artırmak veya korumak amacıyla 2.Basamakta metotreksat eklenmesi önerilir. Glukokortikoid veya diğer immünsüpresif ajanlara rağmen hastalığı süren, yüksek riskli semptomatik hastalarda, FVC ve YKK'nı iyileştirmek amacıyla infliksimab eklenmesi önerilir. Şekil 4 pulmoner sarkoidoz tedavi yaklaşımı algoritmik olarak gösterilmiştir.(197)



Şekil 4. Pulmoner Sarkoidozda Tedavi Yaklaşımı (197)

Ritüksımab, JAK inhibitörleri ve depo kortikotropin enjeksiyonu (RKE) kullanımı, hasta bazında bireysel değerlendirilmelidir. GK: Glukokortikoid.

4.2 Kutanöz Sarkoidoz

Kutanöz sarkoidoz nadir bir dermatolojik tablo olsa da sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve çoğu zaman ilk klinik bulgu olarak

ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak papül, plak, nodül gibi non-spesifik lezyonlarla kendini gösterebilir; daha nadir olarak vitiligo, ülser, alopesi veya subkutan nodüller şeklinde de görülebilir.

Kutanöz sarkoidoz kozmetik açıdan önemli ve aktif deri lezyonları lokal tedaviyle kontrol altına alınamıyorsa, oral glukokortikoidlerin cilt lezyonlarını azaltmak amacıyla düşünülmesi önerilmektedir. Sistemik glukokortikoidlerin %66'ya kadar remisyon sağladığı bildirilmiştir. Ancak tedavi kesildiğinde sıklıkla nüksler gözlenmiş ve ek immünsüpresif tedavi gerekmiştir. Lupus pernio hastalarında sistemik glukokortikoid tedavisiyle tam ya da tama yakın düzelme yalnızca %20 oranında sağlanmış, hastaların yarısında kısmi düzelme gözlenmiştir (ortalama günlük prednizon dozu: 16 mg). Topikal glukokortikoidler, sınırlı ve hafif-orta yaygınlıktaki deri lezyonlarında faydalı olabilir; ancak etkilerine dair kanıtlar sınırlıdır. Triamsinolon asetonid içeren intralezyonel enjeksiyonlar, topikal ajanlara göre daha etkili bulunmuş, ancak yaygın lezyonlarda bu uygulama güçlüğü nedeniyle kullanımları sınırlıdır (197, 205, 206).

Glukokortikoid ve/veya diğer immünsüpresif ajanlarla tedaviye rağmen aktif ve kozmetik olarak önemli deri lezyonları devam eden hastalarda, infliksimab eklenmesi önerilmektedir. Bir çalışmada Adalimumab'ın da cilt lezyonlarında infliksimaba benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir. Golimumab ve talidomid kullanılan çalışmalarda fayda gözlenmemiştir. Açık etiketli çalışmalarda, metotreksat, klorokin ve hidroksiklorokin gibi ajanlar etkili bulunmuştur. Azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve leflunomidin kutanöz

sarkoidozda kullanımı spesifik olarak çalışılmamıştır. İnfliksımab tedavisi ile ilişkili enfeksiyon riski bildirilmiş olmakla birlikte, advers olay oranlarının düşük seyretmesi ve semptomatik iyileşme sağlaması, genel etki-yarar dengesi göz önünde bulundurulduğunda, bu ajanın klinik uygulamada uygun bir seçenek olabileceği düşünülüyor (197, 205, 207)

4.3 Kardiyak Sarkoidoz

Kardiyak tutulum, klinik olarak sarkoidoz hastalarının %2–5’inde görülse de otopsi serileri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile bu oran %25–30’a kadar çıkabilmektedir (197, 208). Klinik olarak, atriyoventriküler ileti blokları, His-Purkinje sisteminde iletim defekti, ventriküler ve supraventriküler aritmiler ve kardiyomiyopati şeklinde belirti verebilir. Tedavi kararı verirken aritmi riski yüksek hasta alt grupları dikkate alınmalıdır. Tedavi genellikle aritmi yönetimine odaklanmakta olup spesifik öneriler bu alanda geliştirilmiştir (209).

Fonksiyonel kardiyak anormallik (ör. ileti blokları, disritmiler veya kardiyomiyopati) kanıtı olan hastalarda, glukokortikoid tedavisi (gerekirse ek immünsüpresif ile) önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi kardiyak olayların azaldığını göstermektedir (HR: 0,33–0,78). Özellikle atriyoventriküler bloklar gibi iletim bozuklukları, kardiyak tutulumun erken bulgularındandır ve glukokortikoid tedavisine en iyi yanıt verebilecek tablolardan biridir. Prednizolon dozunun 0,5 mg/kg’ın üzerine çıkarılmasının ek fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Pulse metilprednizolon kullanımına ilişkin zamanlama ve endikasyonlar ise halen netlik

kazanmamıştır. Tedaviye erken başlanması prognozu olumlu etkilediği, steroid tedavisinin kesilmesinin ise kötü klinik gidişle ilişkili olduğu bildirilmektedir (197, 210, 211).

Glukokortikoidlerin ciddi yan etkileri olduğundan, erken dönemde doz düşülmesini sağlayan ajanların eklenmesi önerilir (212). Ancak, bu ajanların etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır. Bu amaçla en sık kullanılanlar metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, leflunomid ve siklofosfamiddir. Dolayısıyla, bu ajanların kullanımı genellikle bireysel hasta bazında, glukokortikoid toksisitesini azaltma hedefiyle değerlendirilmektedir (197).

4.4 Nörosarkoidoz

Sarkoidoz merkezi ve periferik sinir sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilmektedir. Semptomatik nörosarkoidoz hastaların %5–20'sinde görülür. Genellikle pulmoner tutulum bu hastalarda ölüm nedeni olsa da, nörosarkoidoz, sarkoidoz ilişkili ölümlerin önemli bir kısmını oluşturur ve daha genç yaşta ölüme neden olabilmektedir (213, 214).

Klinik bulgular arasında fasiyal sinir felci, optik nörit, aseptik menenjit, santral sinir sisteminde granülomatöz kitle lezyonları, hidrocefali ve ensefalopati/psikoz yer almaktadır. Nörosarkoidoz tanısı konulan ve klinik olarak anlamlı nörolojik bulgulara sahip hastalarda glukokortikoid tedavisi birinci basamak yaklaşım olarak önerilmektedir.

Glukokortikoid tedavisine rağmen hastalığı süren olgularda ikinci basamak ajan olarak metotreksat eklenmesi önerilmektedir. Glukokortikoid ve ikinci

basamak ajanlara (metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil) rağmen hastalığı süren olgularda infliksimab eklenmesi önerilir (197).

Glukokortikoidler için kanıt kalitesi düşük olsa da güçlü öneri yapılmasının nedeni, geri dönüşümsüz nörolojik kayıpların önlenmesi açısından riskin yüksek olmasıdır. İnfliksizimab tedavisine ilişkin öneriler sınırlı sayıda retrospektif çalışmaya dayanmaktadır. (215)

4.5 Yorgunluk

Sarkoidozda yorgunluk çok yaygın bir semptomdur ve hastaların %90'ı kadarında bildirilmiştir; yaşam kalitesiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yorgunluk her zaman sarkoidozun organ tutulumuna bağlı değildir ve granüloamatöz inflamasyon remisyona girdikten sonra bile yıllarca sürebilir.

Sarkoidoz ilişkili yorgunluk tanısı konmadan önce diyabet, tiroid bozuklukları, psikiyatrik hastalıklar (özellikle depresyon), obstrüktif uyku apnesi, KLN, vitamin D eksikliği, kalp yetersizliği ve nörolojik hastalıklar gibi diğer yorgunluk nedenleri dışlanmalıdır (197, 216, 217).

Yorgunluğu olan sarkoidoz hastalarında, yorgunluğu azaltmak için 6–12 haftalık pulmoner rehabilitasyon programı ve/veya inspiratuvar kas güçlendirme eğitimi önerilir. Bu girişimler, hastanın fiziksel kapasitesini artırmayı ve yorgunluk hissini azaltmayı amaçlamaktadır.

Hastalığa bağlı aktivitesi olmayan ancak yorgunluğu devam eden hastalarda ve egzersiz programlarından yeterli klinik yanıt alınamayan durumlarda, 8 hafta süreyle d-metilfenidat veya armodafinil kullanımı önerilir.

Egzersiz ve farmakolojik müdahalelere ilişkin öneriler, birer prospektif çalışmaya dayanmaktadır (197, 218, 219).

4.6 Küçük Lif Nöropatisi (KLN)

Klinisyen farkındalığı düşük olduğundan, KLN'nin tanısının büyük ölçüde eksik olduğu düşünülmektedir. KLN tedavisi, saptanabilirse altta yatan hastalığa göre planlanmalıdır. Ancak semptomlar genellikle şiddetlidir ve altta yatan nedenin tedavisine rağmen tam kontrol sağlanamaz; bu durum yüksek morbidite ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir (174, 197, 220-222).

Sarkoidoz hastalarında sık gözlenen, tanısı zor ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen KLN'nin yönetimi hâlen tartışmalıdır. IVIg ve anti-TNF tedavileri bazı hastalarda fayda sağlamış olsa da mevcut kanıt düzeyi zayıf olup, bu tedaviler için net önerilerde bulunmak şu aşamada yetersizdir. En fazla çalışılan ve umut vadeden ajan olan cibinetide ise henüz klinik kullanıma sunulmamıştır (223).

5. PROGNOZ

Sarkoidoz, klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır ve hastalığın seyri aktivite durumu ve/veya organ fonksiyon kaybı prognozu belirleyebilir. Ancak aktif hastalık varlığı, her zaman ilerleyici bir klinik tabloyu, mortalite riskini veya tedavi gereksinimini göstermemektedir. Benzer şekilde, klinik veya radyolojik olarak hastalık aktivitesinin saptanmaması, subklinik inflamasyonun mevcut olmadığı anlamına gelmemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, genetik yatkınlık (genotip) ile klinik fenotip arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Özellikle HLA-DRB1*03 pozitifliği ile karakterize edilen Löfgren sendromu, akut başlangıçlı, sistemik bir sarkoidoz formudur ve bu hasta grubunda prognoz genellikle çok iyidir ve hastalık çoğu zaman tedavi gereksizsin spontan remisyona girer. Löfgren sendromu dışındaki olgularda, hastalığın kronikleşme riski artmaktadır. Bu gruptaki hastaların yaklaşık %50'sinde remisyon sağlanırken, %30–35'inde devam eden inflamasyon, fibrozis ve organ tutulumuna bağlı olarak kronik ve bazen ilerleyici bir tablo gelişebilmektedir. Özellikle kardiyak, santral sinir sistemi, renal ve ileri fibrotik akciğer tutulumu olan hastalarda hem morbidite hem de mortalite riski artmakta, bu da aktif ve erken tedavi gerekliliğini doğurmaktadır. (1, 224, 225)

6. PENTRAKSİN 3 (PTX3)

6.1 PTX3 Yapısı

Pentraxinler, evrimsel olarak oldukça eski protein ailesini oluşturmaktadır. Yapısal özelliklerine göre, pentraxinler kısa ve uzun pentraxinler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Tüm pentraxinler, karakteristik bir sekiz amino asitlik dizilim içeren ve “pentraxin kodu” olarak adlandırılan C-terminal domenini paylaşırlar. Uzun pentraxinler ise, bilinen hiçbir proteine homoloji göstermeyen bir N-terminal domenine de sahiptir. Kısa pentraxin grubunun başlıca üyeleri, akut faz proteinlerinden olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P-komponenti (SAP)’dir. Uzun pentraxin ailesine ise PTX3, apeksin, nöronal pentraxin 1, nöronal pentraxin 2, XL-PXN1 ve muhtemelen nöronal pentraxin reseptörü de dahildir. (88, 226)

PTX3, akut faz yanıtında rol alan glikoprotein yapısında, çözünür bir reseptördür ve opsonin olarak görev yapar. Doğal bağışıklık sistemi içerisinde önemli bir yer tutan bu molekül, dejeneratif ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi, inflamasyonun düzenlenmesi, anjiyogenez ve aterosklerotik lezyon gelişiminin modülasyonu gibi süreçlerde de görev almaktadır. Bunlara ek olarak, ekstrasellüler matriks oluşumuna katılarak kadın fertilitasını etkileyebilmektedir; özellikle cumulus oophorus hücrelerinin yapısının bozulması yoluyla fertilité üzerinde olumsuz etkiler gösterebilir (226-228).

6.2 PTX3 Ekspresyonu ve Düzenleyici Mekanizmalar

PTX3, inflamatuvar süreçlerde yer alan lipopolisakkaritler, IL-1 β ve TNF- α gibi uyarılarla sentezlenmektedir. İnsan PTX3 geni, kromozom 3q25'te yer alır ve üç ekzon içerir; promotör bölgesinde NF- κ B, AP-1 ve diğer transkripsiyon faktörlerinin bağlanabileceği bölgeler bulunur (226, 227).

PTX3 ekspresyonu birçok hücre tipi tarafından gerçekleştirilir; miyeloid dendritik hücreler, monositler, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar, mezangial ve alveolar epitel hücreleri olarak sıralanabilir. PTX3 üretimi IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerle indüklenirken; INF- γ ve D vitamini gibi ajanlarla inhibe edilir. PTX3 nötrofillerde granüller içinde depo edilir ve inflamasyon sırasında hızla salınabilir. Ek olarak, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde okside LDL, HDL ve statinlerin PTX3 ekspresyonu üzerinde düzenleyici etkileri mevcuttur. PTX3 üretimi hızlı ve kısa sürelidir; inflamatuvar uyarılardan 4–6 saat sonra pik yapar. Vasküler endotel ile arasında otokrin/parakrin ilişkiler olduğu düşünülmektedir. PTX3'ün, dendritik hücre maturasyonunu ve IL-10/TNF- α salınımını düzenleyerek immün yanıtta önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. PTX3'ün immünmodülatör rolü, onu hem enfeksiyöz-hem de otoimmün hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç haline getirmektedir(226, 227, 229).

6.3 PTX3 ve Apoptotik Hücreler: Otoimmünitenin Gelişimi

Pentraxinler, enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda apoptoz sonucu salınan hücre içeriğine karşı otoimmün yanıtların oluşumunu modüle eder.

Makrofajlar tarafından apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması PTX3 ve antiinflamatuvar mediatörlerin (örneğin TGF- β) sentezini tetikler. PTX3, histonlar da dahil olmak üzere apoptotik hücrelere ve hücre kalıntılara bağlanarak bunların dendritik hücrelerce tanınıp immün sistemde antijen olarak sunulmasını engeller. Böylece otoimmün yanıtın başlatılması önlenmiş olur (226, 230, 231).

PTX3 aynı zamanda CD8+ sitotoksik T hücrelerine antijen sunumuna katkı sağlar ve antimikrobiyal savunmada rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır. Bu çift yönlü etki sayesinde PTX3 hem otoimmün yanıtların sınırlandırılmasında hem de enfeksiyonlara karşı bağışıklığın desteklenmesinde görev alır (226, 229, 232-234).

Bazı araştırmacılar, PTX3'ün immün savunma, tolerans ve otoimmünitenin gelişimi süreçlerinde sinerjik etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir. PTX3, patojenleri tanıyarak kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı ve immün hücre olgunlaşmasını desteklemek suretiyle bağışıklık yanıtını güçlendirirken, kendi antijenlerine karşı toleransı da artırır. Ayrıca PTX3'ün dış kaynaklı çözünür antijenlerin sunumunu etkilemediği de öne sürülmektedir (226, 233, 235).

6.4 PTX3: Biyolojik Fonksiyonları ve Klinik Yansımaları

PTX3'ün serum ve doku düzeyleri sağlıklı bireylerde oldukça düşüktür. Ancak çeşitli inflamatuvar uyarılara maruz kalındığında, üretimi ve salınımı hızla artabilir; serum düzeyi 2 ng/ml'nin altından 200–800 ng/ml seviyelerine ulaşabilir. Bu artış, genellikle immün sistemin aktivasyonunu ve inflamatuvar yanıtın ciddiyetini yansıtmaktadır.

PTX3 artışı; kardiyovasküler hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, dengesiz koroner arter hastalığı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, eozinofilik granülatözlu polianjitis sendromu, granülatöz polianjitis, mikroskopik polianjiit gibi küçük damar vaskülitleri, romatoid artrit, sistemik skleroz, sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ve sepsis, septik şok, *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu, tüberküloz ve dang humması gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarında bildirilmiştir. (236, 237) Ayrıca, preeklampside de PTX3 düzeylerinin endotel disfonksiyonu nedeniyle arttığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların bazılarında, PTX3 seviyeleri hastalık aktivitesi ve şiddeti ile korelasyon göstermektedir (226, 227, 238).

6.5 Sarkoidoz ve PTX3

PTX3'ün özellikle kompleman sisteminin klasik, lektin ve alternatif yollarını regüle ederek bağışıklık tepkisini dengelediği bilinmektedir. Araştırmalar, sarkoidozlu hastaların BAL'ında kompleman sisteminin aşırı aktif olduğunu ve bunun granülom oluşumuna katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Ayrıca, hastaların monositlerinde kompleman reseptör ekspresyonunun artmış olması, bu hücrelerin daha aktif hâle gelmesine neden olabilir (16, 239, 240). Bu bağlamda sunulan bir çalışma, PTX3'ün granülatöz inflamasyonu baskılayan bir düzenleyici molekül olduğunu ortaya koymuştur. PTX3, kompleman aracılı makrofaj aktivasyonu ve metabolik yeniden programlamayı engelleyerek granülom gelişimini sınırlamaktadır. Bu bulgular, humoral immünitinin granülom oluşum süreci ile olan bağlantısını açıklayan önemli bir mekanizmayı

tanımlamakta ve PTX3'ün potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini öngörmektedir (16).



7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 03.04.2023-03.10.2024 tarihleri arasında yürütülmüş prospektif bir kohort çalışmadır. Çalışma protokolü, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.04.2023 tarihinde onaylanmıştır. (EK-1) (291 no'lu karar). Etik kurul onayından sonra, çalışmaya dahil edilecek hastalardan ve/veya hasta yakınlarından yazılı onamları (EK-2) alınmak kaydıyla kan ve BAL örnekleri alınmıştır. Çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafınca desteklenmiştir (Proje ID: 9180). Serumdan PTX-3 düzeyini analiz eden ELISA kitleri bu destek sayesinde alınmıştır.

7.1 Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Gruplar

Araştırmanın evrenini, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde sarkoidoz ön tanısı ile değerlendirilen ve bronkoskopik inceleme (FOB±EBUS) endikasyonu konulmuş, 18 yaş üzeri erişkin hastalar oluşturmaktadır. Vaka grubunu, çalışmaya katılmaya onam veren ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 24 sarkoidoz hastası; kontrol grubunu ise bilinen ek hastalığı bulunmayan, 18 yaş üzeri 24 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Sarkoidoz ön tanısı ile FOB±EBUS endikasyonu konulmuş, 18 yaş üzeri erişkin bireyler (vaka grubu),
- Sağlıklı, 18 yaş üzeri bireyler (kontrol grubu).

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- İşleme onay vermeyen hastalar,
- FOB ve/veya EBUS için kontrendikasyonu bulunan hastalar (örneğin düzeltilmemiş koagülopati, refrakter hipoksemi, yakın zamanlı miyokard enfarktüsü, ağır pulmoner hipertansiyon),
- Aktif enfeksiyon, malignite veya otoimmün hastalığı bulunan hastalar.

7.2 Veri Toplama ve Uygulama Yöntemi

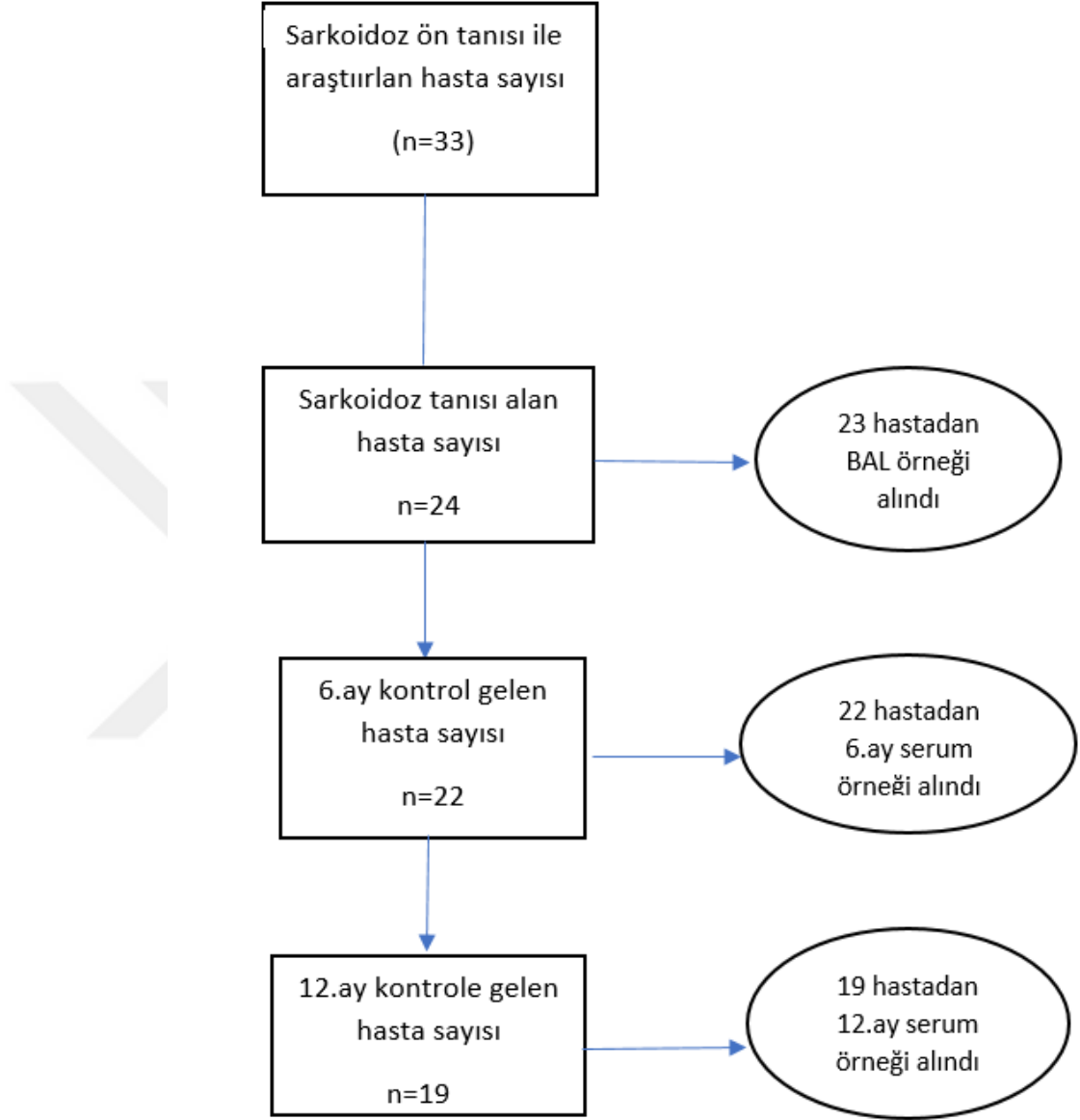
Çalışmaya 24 sarkoidoz hastası ve 24 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Vaka grubundaki hastalar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sarkoidoz ön tanısı ile tetkik edilen ve FOB ± EBUS yapılması planlanan erişkin hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubunu ise herhangi bir bilinen hastalığı bulunmayan, 18 yaş üzeri gönüllüler oluşturmuştur.

Hastalardan bronkoskopik işlem sırasında elde edilen BAL örneğinden 3 cc ve işlem öncesinde alınan kan örneğinden 5 cc kan örneği çalışma için ayrılmıştır. BAL örneklerinden 23 hastada ve serum örneklerinden 24 hastada PTX3 düzeyleri başarıyla ölçülmüştür. İzlem amaçlı olarak, sarkoidoz tanısı alan hastaların 6. ve 12. ay kontrollerinde, rutinde istenen testlere ilaveten 5 cc kan alınarak serum PTX-3 düzeyleri değerlendirilmiştir. Altıncı ayda 22 hastadan, on ikinci ayda ise 19 hastadan uygun serum örneği elde edilmiştir. Kontrol grubunda 24 bireyden serum PTX3 düzeyi çalışıldı.

Çalışma kapsamında sarkoidoz tanısı alan hastaların klinik seyri, takip süresince progresyon, regresyon ve tedavi durumu başlıkları altında ayrıca

değerlendirilmiştir.

Progresyon; hastanın Scadding evresine göre daha ileri evreye geçiş göstermesi ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern lehine değişikliklerin (örn. FVC veya DLCO'da azalma) saptanması olarak tanımlanmıştır. Regresyon, Scadding evresinde gerileme izlenmesi olarak kabul edilmiştir. Tedavi durumu ise hastaların sistemik tedavi alıp almamasına göre değerlendirilmiş; bu kapsamda tedavi verilmeyen hastalar ile sistemik kortikosteroid veya immüsupresif tedavi başlanan hastalar karşılaştırılmıştır.



Şekil 5. Çalışma akış şeması

*Bir hasta FOB'u tolere edemediğinden BAL alınamadı, bazı hastalar kontrol randevularına gelmedi.

Tüm örnekler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda santrifüj edilerek elde edilen serum ve BAL sıvıları -80 °C'de saklanmış, daha sonra sandviç ELISA yöntemi ile PTX-3 düzeyleri analiz

edilmiştir. Çalışma süresince elde edilen tüm klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri önceden hazırlanmış veri kayıt formlarına işlenmiş ve istatistiksel analizler için dijital ortama aktarılmıştır.

7.3 Biyokimyasal Analizler

Serum ve BAL örneklerinin PTX3 düzeyleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Human PTX3 ELISA kiti (sandviç ELISA yöntemi) ile analiz edilmiştir. Tüm analizler, üretici firmanın kullanım kılavuzuna uygun olarak aynı seansta gerçekleştirilmiştir. Elde edilen PTX-3 düzeyleri ng/ml cinsinden kaydedilmiştir. Hastaların takip dışı kalması ya da biyokimyasal nedenlerle bazı ölçümler yapılamadı. Bu nedenler arasında, sedimentasyon örnekleri pıhtılı olarak sonuçlandı, bazı hastalar 24 saatlik idrar toplayamadı.

7.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS version 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM Corp. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum – maksimum) ile hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değişim katsayısı, histogram, çarpıklık ve basıklık katsayıları ve Shapiro wilks testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için iki grup arasında yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda ikiden çok tekrarlı ölçümün zamanla değişimi Friedman varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon değerlendirmesi Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

8. BULGULAR

Çalışmaya 24 sarkoidoz hastası ile 24 sağlıklı birey olmak üzere toplam 48 kişi katıldı. Yaş ortalaması hasta grubunda $52,08 \pm 13,82$, kontrol grubunda ise $50,00 \pm 13,30$ yıldır. Hasta grubu 15 (%62,5) kadın 9 (%37,5) erkek; kontrol grubu 13 (%54,2) kadın, 11 (%45,8) erkekti. Yaş, cinsiyete göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Sarkoidoz ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)	52,08±13,82	50,00±13,30	0,439 *
Cinsiyet			
Kadın	15 (62,5)	13 (54,2)	0,558 ≠
Erkek	9 (37,5)	11 (45,8)	

*Mann whitney u testi, ≠ Pearson ki kare testi uygulanmıştır.

Veriler ortalama±standart sapma ile sayı (n) ve sütun yüzdesi (%) şeklinde sunulmuştur.

Hastaların 8 (%33,3)'i ev hanımı, 7 (%29,2)'si memur, 2 (%8,3)'si mobilya sektörü çalışanı, 1 (%4,2)'i tekstil sektörü çalışanı, 1 (%4,2)'i çiftçi ve 5 (%20,8)'i diğer meslek (bilgisayar mühendisi, esnaf, eczane çalışanı, temizlik personeli) mensubuydu. On iki (%50) hastada sigara kullanımı mevcuttu. 7 (%29,2) hastada hipertansiyon (HT), 3 (%12,5) hastada diyabetes mellitus (DM), 2 (%8,3) hastada astım, 1 (%4,2) hastada obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) ve 14 (%58,3) hastada diğer kronik hastalıklar bulunmaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. Sarkoidoz hastalarının meslek, sigara kullanımı ve kronik hastalıklarına göre dağılımı

	n	%
Meslek		
Ev hanımı	8	33,3
Memur	7	29,2
Mobilya sektörü	2	8,3
Tekstil sektörü	1	4,2
Çiftçi	1	4,2
Diğer	5	20,8
Sigara kullanımı		
Var	12	50,0
Yok	12	50,0
Kronik hastalık		
HT	7	29,2
DM	3	12,5
Astım	2	8,3
OSAS	1	4,2
Diğer	14	58,3

Veriler sayı (n) ve sütun yüzdesi (%) şeklinde sunulmuştur.

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, OSAS: Obstruktif uyku apne sendromu

Kontrol grubundaki bireylerin 20'si (%83,3) sağlık personeliydi, diğer 4'ü emekli memurdu. 12 'si (%50,0) sigara kullanıcısıydı, 6 bireyde (%25,0) HT, 3 bireyde (%12,5) DM, 1'er bireyde (%4,2) OSAS, subklinik hipotiroidi, alerjik rinit, keratokonus, KKY ve Alzheimer hastalığı mevcuttu. Ek hastalığı olmayan birey sayısı 11'di (%45,8). (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunun demografik verileri, sigara kullanımı ve kronik hastalıklarına göre dağılımı

Yaş (ortalama ± SS)	50,1 ± 13,5	
BKİ (ortalama ± SS)	27,0 ± 5,0	
Sigara kullanımı		
	n	%
Var	6	25,0
Yok	18	75,0
Kronik hastalık		
HT	5	20,8
DM	3	12,5
OSAS	1	4,2
KKY	1	4,2
Alzheimer	1	4,2
Keratokonus	1	4,2
Alerjik rinit	1	4,2
Subklinik hipotiroidi	1	4,2
Diğer	3	12,5

Veriler sayı (n) ve sütun yüzdesi (%) şeklinde sunulmuştur.

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

BKİ: Vücut kitle indeksi

Hastaların evrelere göre sayısal dağılımı tablo 8`de sunuldu. Hastaların tanı anındaki serum ve BAL PTX3 düzeyleri ile 6. ve 12. ay serum PTX3 ve kontrol grubu serum PTX3 düzeyleri tablo 9`da sunuldu. Tanı sırasında hem serum hem de BAL PTX3 düzeyleri ölçüldü, takip sürecinde serum PTX3 düzeylerinin zaman içindeki değişimi izlendi. Bu biyobelirteç düzeylerinin hastalık aktivitesi ve seyriyle olan ilişkisi, korelasyon analizleriyle ayrıca değerlendirildi. Eksik değerler, ilgili zaman noktasında örnek alınamayan hastaları temsil etmektedir. PTX3 düzeyi için ölçü birimi ng/dl`dir.

Tablo 9. Hastaların tanı anındaki serum ve BAL PTX3 düzeyleri ile 6. ve 12. ay serum PTX3 ve Kontrol grubu PTX3 düzeyleri

Hasta No	Tanı Serum PTX3	Tanı BAL PTX3	6. Ay Serum PTX3	12. ay Serum PTX3	Kontrol grubu Serum PTX3
1	90,18	5,33	96,04	96,96	61,12
2	15,57	--	--	--	40,59
3	94,2	6,51	88,14	90,55	46,96
4	77,76	6,59	21,7	--	12,12
5	19,44	6,18	97,98	98,44	66,31
6	35,32	7,03	--	--	46,28
7	17,7	6,05	42,11	--	31,16
8	23,65	6,21	68,76	28	26,38
9	92,23	6,4	93,06	68,63	22,5
10	33,43	6,4	31,57	30,23	87,37
11	55,81	5,89	28,29	34,71	63,49
12	38,5	5,91	65,71	52,14	17,67
13	98,12	6,21	91,41	97,75	99
14	26,02	6,18	31,53	32,79	105,66
15	76,7	6,13	84,04	78,69	95,99
16	90,36	6,05	96,96	84,26	93,7
17	24,42	6,29	46,08	40,51	100,99
18	101,88	6,67	104,44	100,48	103,88
19	65,49	6,16	34,03	40,28	53,17
20	97,98	5,59	95,44	96,87	102,02
21	53,29	5,36	35,81	71,92	45,08
22	88,77	7,71	77,71	74,02	62,43
23	99,78	6,59	96,59	--	56,54
24	105	6,13	101,64	98,95	65,45

Tanı anındaki ortalama serum PTX3 düzeyi hasta grubunda $63,40 \pm 32,61$ ve kontrol grubunda $62,72 \pm 29,88$ 'di. Serum PTX3 düzeyine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10. Sarkoidoz ve kontrol gruplarının serum PTX3 değerlerinin karşılaştırması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Serum PTX3-Tanı	$63,40 \pm 32,61$	$62,72 \pm 29,88$	0,934 *

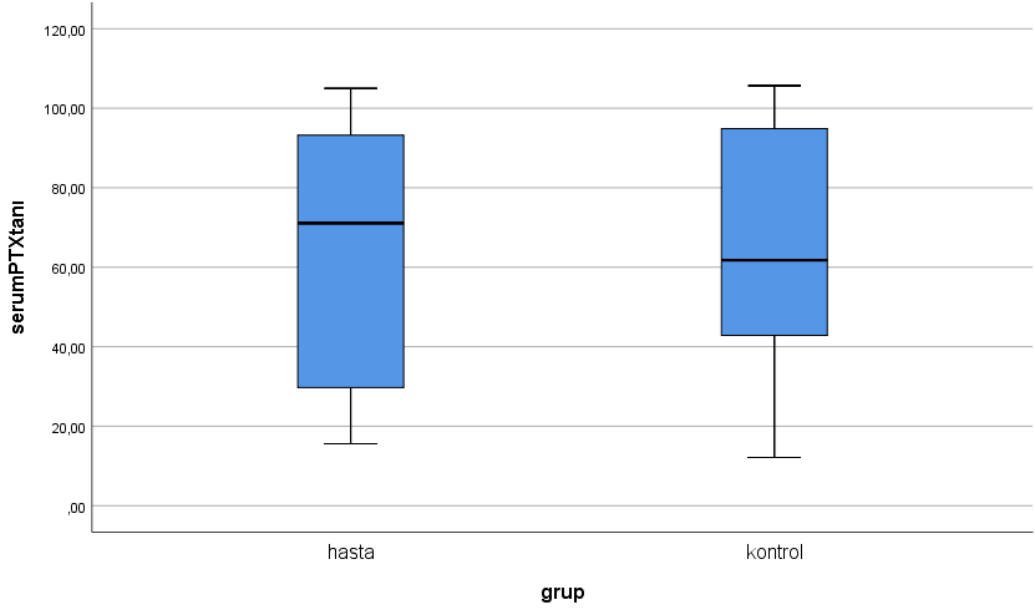
*Mann whitney u testi

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

PTX3: Pentraxin 3



Hasta ve kontrol grubunda serum PTX3 düzeyi karşılaştırmalı olarak şekil 6'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında serum PTX3 düzeyi

Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ayda ölçülen CRP, sedimentasyon, ACE ve idrar kalsiyum (Ca) düzeyleri tablo 11' de sunuldu. Biyobelirteçlerin zaman içindeki seyri bireysel hasta düzeyinde verildi. Hastaların takip dışı kalması ya da biyokimyasal nedenlerle bazı ölçümler yapılamadı. Bu nedenler arasında, sedimentasyon örnekleri pıhtılı olarak sonuçlandı, bazı hastalar 24 saatlik idrar toplayamadı.

Tablo 11. Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ayda ölçülen CRP, sedimentasyon, ACE ve idrar kalsiyum düzeyleri

Hasta No	CRP			Sedim			ACE			İdrar Ca		
n	Tanı	6. Ay	12.Ay	Tanı	6.ay	12.ay	Tanı	6. ay	12.ay	Tanı	6.ay	12.ay
1	4,66	6,3	32,6	16	--	19	35	47	16,3	617	279	117
2	24	--	--	19	--	--	112	--	--	280	--	--
3	2,7	5,5	3,05	16	--	--	59	42	--	205	--	--
4	1,39	3,08	3,31	--	--	--	215	--	--	578	9,8	--
5	14,1	3,05	3,05	25	16	25	14,2	20,9	23,1	147	--	--
6	--	--	--	54	--	--	75	--	--	--	--	--
7	24,4	--	--	--	--	--	56	78	--	225	--	--
8	3,05	3,11	3,82	33	23	--	58	48,6	41	76	78	95
9	3,11	4,11	3,05	16	--	--	137	59	102	149	141	68
10	3,11	3,31	3,13	--	8	--	68	82	26	121	207	--
11	3,31	3,31	3,05	--	--	10	91	43	53	--	--	--
12	--	--	28	--	37	--	24	24,2	41	--	351	292
13	3,31	3,05	3,05	11	9	17	331	28	--	--	231	--
14	3,31	3,31	13,5	7	13	--	41	36,2	70	--	--	--
15	4,1	7,9	4,62	--	20	--	23	18,3	49	380	--	1736
16	3,11	3,31	3,13	30	19	--	30,2	--	12,7	120	--	81
17	3,31	3,31	3,13	--	6	--	44	29,1	32	289	--	366
18	3,03	--	3,13	--	43	--	--	53	50,1	228	--	164
19	12,1	3,3	5,5	40	13	--	373	98	393	473	165	347
20	3,31	4,41	9,88	33	29	--	42	45	46	56	--	112
21	3,31	3,43	5,06	12	9	11	--	35	12,7	119	143	95
22	16,8	3,05	3,13	14	7	8	15,7	19,8	34	210	202	114
23	--	3,05	--	--	14	--	--	81	--	404	244	--
24	3	3	3,3	41	18	42	84	71,1	101	74	--	48

Takip sürecinde hastaların klinik, radyolojik ve tedaviye yönelik durumları Tablo 12’ de verildi. Tabloda; takip süresince progresyon, regresyon, ekstrapulmoner organ tutulumu varlığı, tanı anındaki toraks BT bulguları, Scadding evresi, “Tedavi durumu” ise tedavi başlanan ve tedavisiz izlenen hastaları göstermektedir.

Tablo 12. Takip sürecinde hastaların klinik, radyolojik ve tedaviye yönelik durumlarının özeti.

Hasta No	Evre	Takipte Akciğer tutulumunda Progresyon	Takipte Akciğer tutulumunda Regresyon	Ekstra Pulmoner Tutulum	Tedavi Durumu
1	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
2	2	Yok	Yok	Cilt	Tedavi Başlandı
3	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
4	1	Yok	Yok	Cilt	Tedavi Başlandı
5	1	Yok	Var	Göz	Tedavi Başlandı
6	0	Yok	---	Kemik	Tedavisiz Takip*
7	2	Var	Yok	Yok	Tedavi Başlandı
8	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
9	2	Var	Yok	Yok	Tedavi Başlandı
10	1	Var	Yok	Cilt	Tedavi Başlandı
11	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
12	1	Var	Yok	Yok	Tedavi Başlandı
13	2	Yok	Var	Yok	Tedavi Başlandı
14	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
15	2	Yok	Yok	Yok	Tedavisiz Takip
16	2	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
17	1	Yok	Yok	Yok	Tedavisiz Takip
18	1	Yok	Var	Yok	Tedavisiz Takip
19	1	Yok	Var	Cilt	Tedavi Başlandı
20	1	Yok	Yok	Cilt	Tedavisiz Takip
21	2	Yok	Yok	Yok	Tedavisiz Takip
22	4	Yok	Yok	Yok	Tedavi Başlandı
23	2	Yok	Var	Yok	Tedavi Başlandı
24	0	Yok	---	KC	Tedavisiz Takip

KC-Karaciğer

*hasta takipten çıkmıştır

Hasta grubunda tanı, 6. ay ve 12. ay serum PTX3 düzeyi, BAL PTX3 düzeyi; ile sarkoidoz evresi ve bazı laboratuvar değerlerinin korelasyonuna bakıldı. Sarkoidoz evresi, ACE, idrar kalsiyumu, 6. ay CRP, tanıdaki sedimentasyon düzeyleri PTX3 ile anlamlı korelasyon göstermedi ($p>0,05$). Tanı CRP ile tanı serum PTX3 düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon ($r=-0,522$, $p=0,015$), 12. ay CRP ile tanı BAL PTX3 arasında negatif yönlü anlamlı

korelasyon ($r=-0,513$, $p=0,021$), 6. ay sedimentasyon ile 6. ay serum PTX3 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon ($r=0,513$, $p=0,042$), 12. ay sedimentasyon ile 6. ay serum PTX3 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon ($r=0,893$, $p=0,007$), 12. ay sedimentasyon ile 12. ay serum PTX3 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon ($r=0,857$, $p=0,014$) saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların serum ve BAL PTX3 değerlerinin sarkoidoza ilişkin bazı laboratuvar değerleri ile korelasyonlarının dağılımı

	Serum PTX3 Tanı		BAL PTX3 Tanı		Serum PTX3 6.ay		Serum PTX3 12.ay	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sarkoidoz evresi	-0,095	0,660	0,044	0,842	-0,021	0,926	0,063	0,798
ACE-Tanı	0,169	0,464	0,245	0,298	-0,335	0,161	-0,194	0,456
ACE-6. ay	0,287	0,207	0,087	0,714	0,002	0,995	-0,164	0,515
ACE-12. ay	0,307	0,231	0,234	0,367	-0,120	0,646	-0,141	0,589
İdrar Ca-Tanı	-0,096	0,694	0,260	0,294	-0,207	0,409	-0,025	0,930
İdrar Ca-6. ay	0,007	0,983	-0,228	0,475	0,189	0,557	0,042	0,907
İdrar Ca-12. ay	-0,443	0,130	0,074	0,809	-0,404	0,171	-0,223	0,464
CRP-Tanı	-0,522*	0,015	-0,378	0,101	-0,080	0,737	-0,046	0,855
CRP-6. ay	-0,061	0,803	-0,409	0,082	-0,131	0,594	-0,070	0,791
CRP-12. ay	-0,160	0,500	-0,513*	0,021	-0,185	0,436	-0,168	0,492
Sedim-Tanı	0,000	1,000	-0,039	0,895	0,418	0,156	0,149	0,626
Sedim-6. ay	0,247	0,356	-0,347	0,188	0,513*	0,042	0,326	0,236
Sedim-12. ay	0,286	0,535	-0,214	0,645	0,893*	0,007	0,857*	0,014

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay SFT parametreleri Tablo 14' de verilmiştir. Tabloda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC oranı, DLCO ve RV/TLC değerleri yer almaktadır. Tüm bu parametreler hem tanı anında hem de takip sürecinde (6. ve 12. ay) değerlendirildi.

Tablo 14. Hastaların tanı, 6. ay ve 12. ay SFT parametreleri

	Tanı				6. ay				12. ay				6. ay	12. ay
Hasta No	FEV1 ml	FVC ml	FEV1/FVC %	DLCO %	FEV1 ml	FVC ml	FEV1/FVC%	DLCO %	FEV1 ml	FVC ml	FEV1/FVC %	DLCO %	RV/TLC %	RV/TLC %
1	2140	2810	75	110	1760	2260	78	93	2200	2680	82	91		
2	2330	3080	75	98	1800	3200	61	92	2070	2810	74	112	49	44
3	2310	2670	86	115	2190	2740	80	88	2200	2700	81	88	27	---
4	3340	4470	74	80	3640	4660	78	88	3670	4610	75	---	---	---
5	2740	3070	89	97	2530	2830	89	---	2490	2880	86	---	---	---
6	1570	1920	82	75	---	---	---	---	---	---	---	---	34	---
7	4110	4870	67	85	3080	4130	75	62	---	---	---	---	---	51
8	2960	3990	74	116	---	---	---	-	2590	3650	71	95		38
9	1670	1730	97	40	1760	1920	92		1580	1700	93	51	31	32
10	3330	4010	83	101	3310	3900	85	101	3370	3900	86	99	---	28
11	4520	5560	81	105	---	---	---	---	4200	5110	82	94	50	48
12	2840	3420	82,88	99	2680	3240	83	87	2370	2960	80	81	39	37
13	2810	2380	84	90	2380	2620	91	88	2480	2920	85	83	55	37
14	4210	5680	74	88	2160	4010	54	90	3410	4650	73	93	56	45
15	1940	2420	80	108	1980	2360	84	83	1900	2450	78	102	40	40
16	2310	2590	89	136	2220	2670	83	121	2240	2720	82	119	32	---
17	4980	5920	84	103	4190	5110	82	91	---	---	---	---	---	34
18	2890	3690	78	69	---	---	---	---	2740	3490	78	69	43	61
19	3240	4170	78	89	3120	3930	79	84	3180	4410	72	69	52	56
20	1240	1750	71	72	1130	1600	71	73	1490	1900	78	73	45	42
21	2610	3260	80	98	2650	3160	84	99	2520	3180	79	95	46	55
22	1420	1880	76	72	1490	1990	75	70	1300	1900	68	61	42	---
23	1710	2050	83	94	2600	3030	78	113	---	---	---	---	54	50
24	1600	2560	63	56	1540	2250	68	60	2020	2900	70	57	---	---

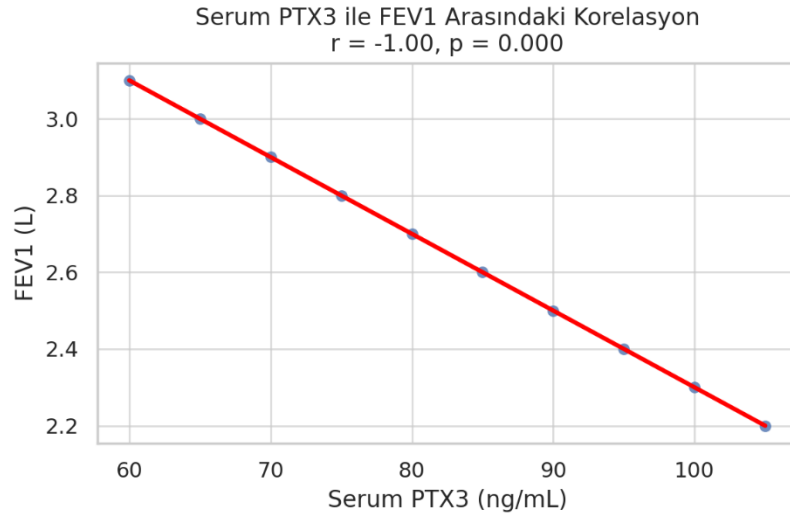
Hasta grubu serum ve BAL PTX3 düzeyleri ile SFT parametreleri korelasyonuna bakıldığında; tanı, 6. ay ve 12. ay FEV₁ değerleri ile tanı, 6. ay ve 12. ay serum PTX3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon saptandı. Benzer şekilde, tanı, 6. ay ve 12. ay FVC değerleri ile serum PTX3 düzeyleri arasında da negatif korelasyonlar izlendi. Ayrıca, 12. ay DLCO değeri ile tanı anındaki serum PTX3 düzeyi arasında da anlamlı düzeyde negatif yönlü korelasyon tespit edildi. BAL PTX3 düzeyleri ile SFT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$). Bu korelasyon analizleri tablo 15`de verilmiştir. Grafik 1`de FEV₁ ile serum PTX3 düzeyleri arasındaki negatif

korelasyon; Grafik 2'de ise FVC ile serum PTX3 arasındaki negatif korelasyon görülmektedir.

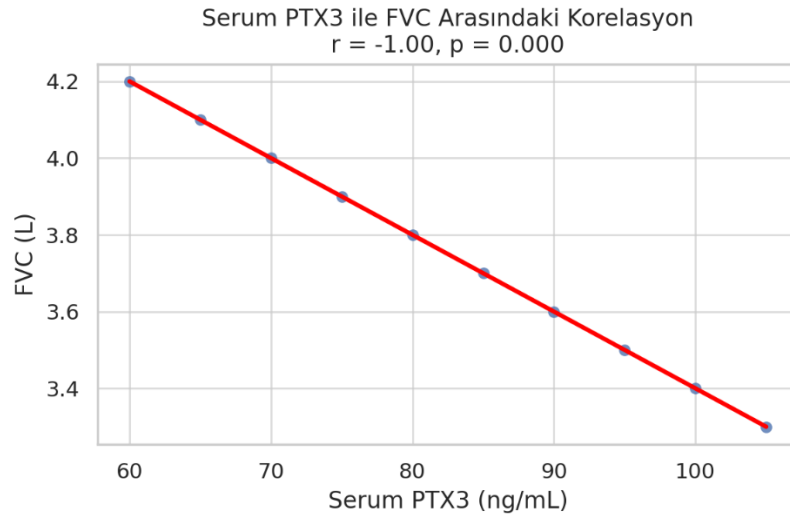
Tablo 15. Hasta grubunda Serum ve BAL PTX3 değerlerinin SFT parametreleri ile korelasyonlarının dağılımı

	Serum PTX3 Tanı		BAL PTX3 Tanı		Serum PTX3 6.ay		Serum PTX3 12.ay	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Fev1-Tanı	-0,510*	0,011	-0,084	0,704	-0,673**	0,001	-0,582**	0,009
Fev1-6. ay	-0,448*	0,047	0,161	0,509	-0,574*	0,010	-0,511*	0,043
Fev1-12. ay	-0,383	0,096	0,081	0,742	-0,595**	0,007	-0,445	0,064
Fvc-Tanı	-0,557**	0,005	-0,167	0,446	-0,659**	0,001	-0,568*	0,011
Fvc-6. ay	-0,669**	0,001	0,134	0,585	-0,695**	0,001	-0,624**	0,010
Fvc-12. ay	-0,381	0,097	0,040	0,872	-0,634**	0,004	-0,474*	0,047
Fev1/Fvc-Tanı	0,078	0,719	0,228	0,295	0,191	0,395	0,010	0,969
Fev1/Fvc-6. ay	0,038	0,872	0,069	0,778	0,077	0,755	-0,019	0,944
Fev1/Fvc-12. ay	0,040	0,867	-0,134	0,584	0,161	0,510	0,067	0,790
Dlco-tanı	-0,306	0,146	-0,339	0,114	-0,124	0,582	-0,281	0,244
Dlco-6. ay	-0,094	0,710	0,049	0,851	-0,020	0,940	-0,334	0,243
Dlco-12. ay	-0,583*	0,011	-0,320	0,210	-0,335	0,189	-0,355	0,163
RV/TLC-Tanı	0,341	0,103	-0,140	0,524	0,483*	0,023	0,412	0,080
RV/TLC-6. ay	0,227	0,381	-0,323	0,206	0,300	0,241	0,227	0,436
RV/TLC-12. ay	0,032	0,903	-0,105	0,688	0,115	0,659	0,040	0,877
BAL PTX3-Tanı	0,130	0,554	-	-	0,057	0,801	-0,044	0,858

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.



Grafik 1. FEV₁ ile serum PTX3 düzeyleri arasındaki negatif korelasyon dağılım grafiği



Grafik 2. FVC ile serum PTX3 arasındaki negatif korelasyon dağılım grafiği

Takipte progresyon, regresyon, ekstrapulmoner tutulum, BAL lenfositik özellik durumu, tedavi durumuna göre serum ve BAL PTX3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tanı serum PTX3 düzeyi,

tomografide tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 16). Takip parametrelerine göre PTX3 düzeyleri karşılaştırması grafik 3`de, evre 0 hastalar ve diğer evrelerle serum PTX3 düzeyinin karşılaştırması grafik 4`te, BAL tipine göre serum PTX3 düzeyi karşılaştırması grafik 5`te sunuldu.



Tablo 16. Sarkoidoz grubunda takipteki progresyon, spontan regresyon, ekstrapulmoner tutulum, radyolojik bulgular ve BAL lenfositik özellik durumuna göre serum ve BAL PTX3 değerlerinin karşılaştırması

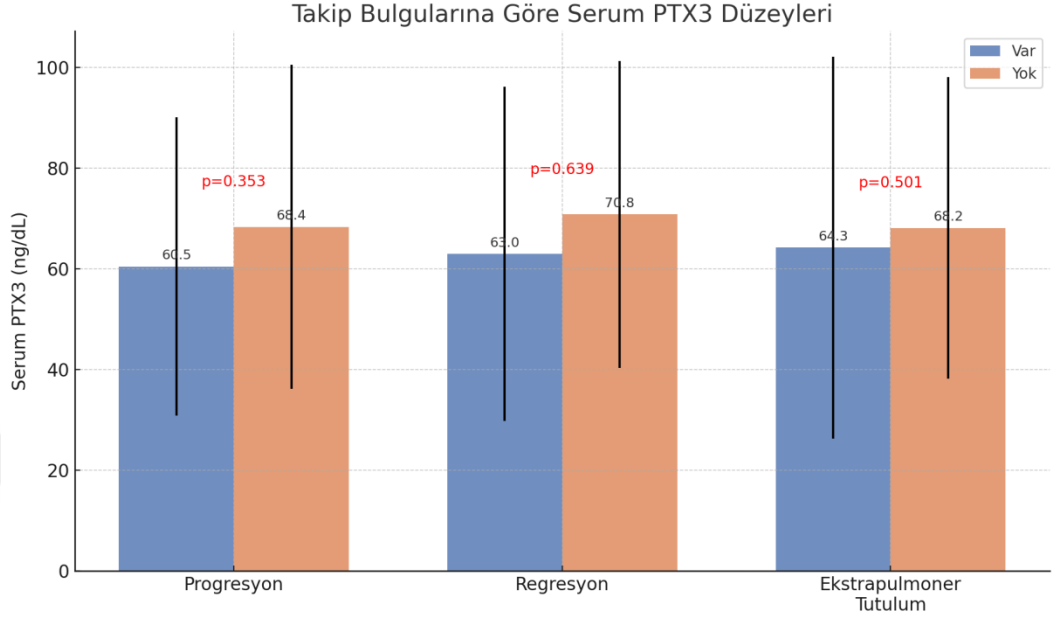
	Tanı Serum PTX3	Tanı BAL PTX3	6.ay Serum PTX3	12.ay Serum PTX3
Takipte progresyon				
Var (n=4)	60,49±29,67	6,23±0,29	50,97±36,48	44,52±20,99
Yok (n=20)	68,37±32,23	6,16±0,55	75,98±25,85	73,91±26,44
p değeri	0,353	0,715	0,125	0,074
Takipte Regresyon				
Var (n=10)	63,00±33,24	6,13±0,37	71,79±31,99	67,38±32,22
Yok (n=12)	70,84±30,49	6,21±0,62	72,24±25,99	70,97±24,00
p değeri	0,639	0,828	0,356	0,935
Ekstrapulmoner tutulum				
Var (n=8)	64,26±37,93	6,09±0,30	72,13±35,98	72,95±34,60
Yok (n=16)	68,15±29,98	6,20±0,57	71,99±26,44	67,95±25,82
p değeri	0,501	0,639	0,883	0,579
Scadding Evre				
Evre 0 (n=2)	63,08±30,45	6,21±0,52	68,91±28,15	65,90±27,06
Diğer Evreler (n=22)	101,49±4,96	5,86±0,38	98,54±4,38	98,91±1,47
p değeri	0,047	0,172	0,110	0,111
BAL				
Lenfositik (n=7)	76,71±28,36	6,18±0,35	73,75±32,40	69,62±28,26
Lenfositik değil (n=17)	62,70±32,50	6,16±0,58	71,23±32,37	69,11±28,22
p değeri	0,240	0,688	0,647	1,000

Mann whitney u testi uygulanmıştır.

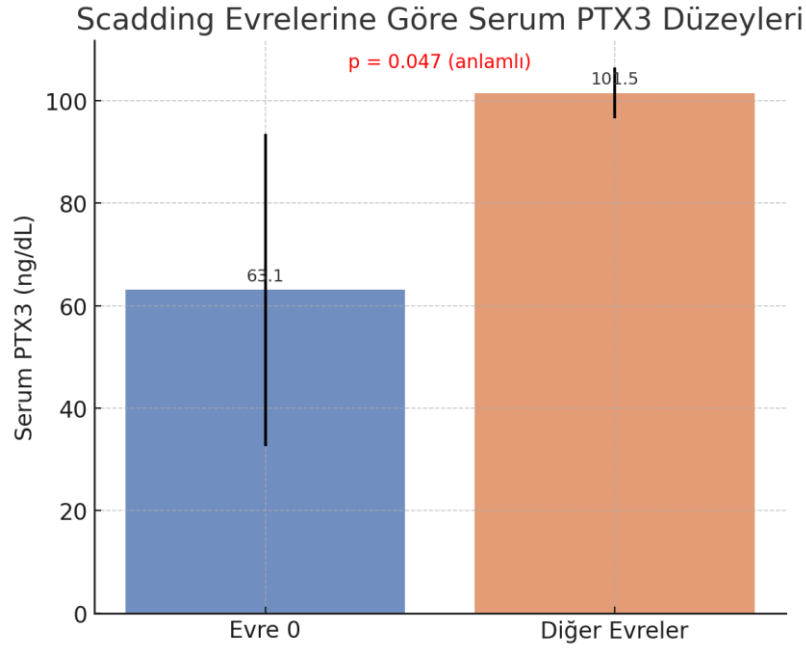
Veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

PTX3: Pentraxin 3, BAL: Bronkoalveolar lavaj

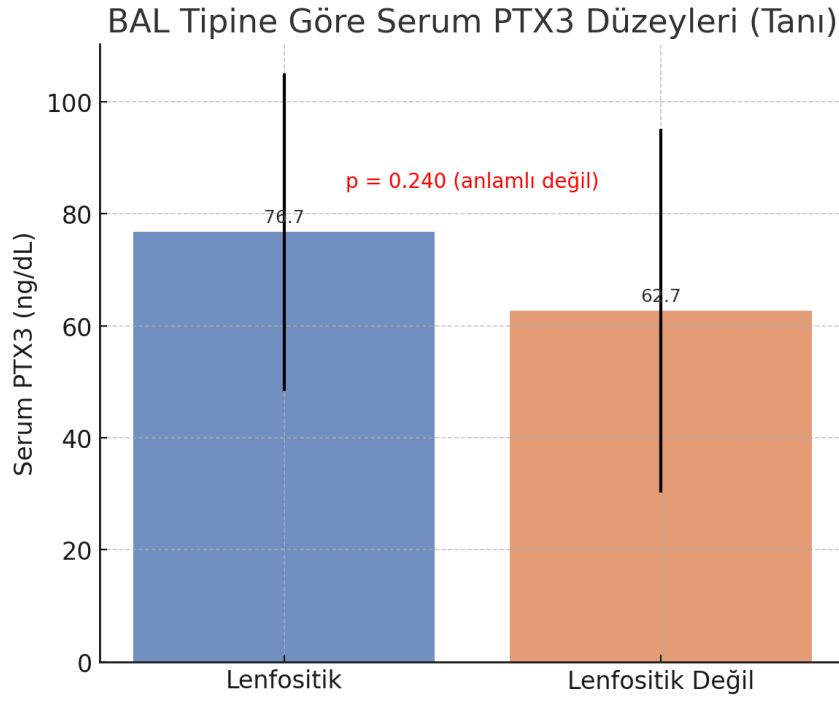
Grafik 3. Takip parametrelerine göre PTX3 düzeyleri karşılaştırması



Grafik 4. Evre 0 ve diğer evrelerle serum PTX3 düzeyi ile karşılaştırması

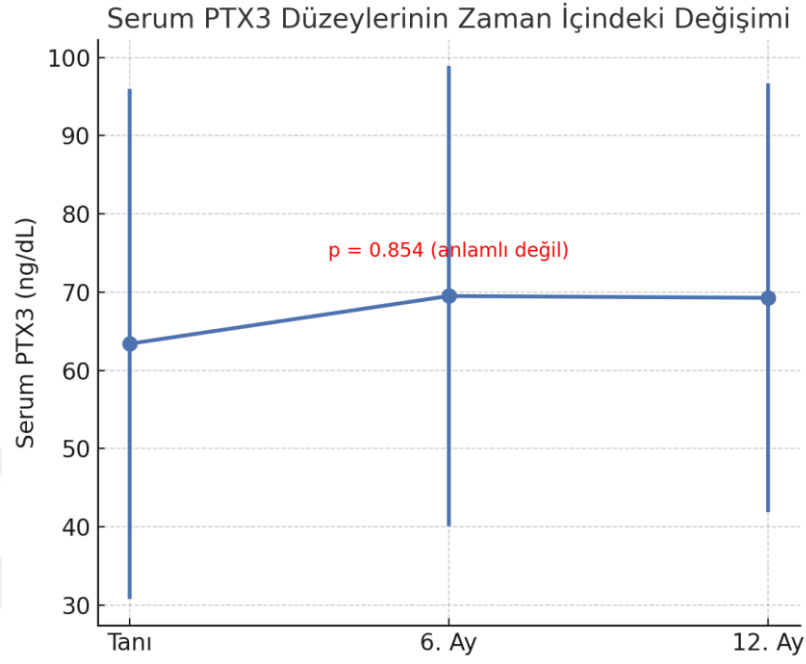


Grafik 5. BAL tipine göre serum PTX3 düzeyi karşılaştırması



Hasta grubunda serum PTX3, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (Hb), nötrofil (NF), Lenfosit (Lenf), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin klirensi (CrCl), ACE, ile idrar kalsiyum değerlerinin tanı, 6. ay ve 12. ayda ölçülen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tanı, 6. ay ve 12. ay ölçümlerinde serum PTX3 düzeyleri benzer bulundu ($p=0,854$). Zaman içinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Grafik 3) (Tablo 17).



Grafik 6 . Serum PTX3 düzeyinin zaman içinde değişimi

Tablo 17. Sarkoidoz hastalarında serum PTX3 ile bazı laboratuvar değerlerinin zamana göre değişimi

		p değeri
Serum PTX3-Tanı	63,40±32,61	0,854
Serum PTX3-6.ay	69,50±29,40	
Serum PTX3-12.ay	69,27±27,44	
Serum WBC-Tanı	6,69±2,00	0,589
Serum WBC-6.ay	6,84±2,20	
Serum WBC-12.ay	6,66±1,74	
Serum Hb-Tanı	14,02±1,79	0,544
Serum Hb-6.ay	14,59±0,99	
Serum Hb-12.ay	14,18±1,12	
Serum NF-Tanı	4,43±1,85	0,986
Serum NF-6.ay	4,00±1,52	
Serum NF-12.ay	3,98±1,56	
Serum Lenf-Tanı	1,55±0,66	0,051
Serum Lenf-6.ay	1,98±0,69	
Serum Lenf-12.ay	1,91±0,89	
Serum AST-Tanı	23,83±7,77	

Serum AST-6.ay	23,83±8,76	0,985
Serum AST-12.ay	22,66±4,89	
Serum ALT-Tanı	23,61±10,84	
Serum ALT-6.ay	23,27±18,87	0,195
Serum ALT-12.ay	20,83±11,80	
Serum Ca-Tanı	9,68±0,90	
Serum Ca-6.ay	10,03±1,23	0,616
Serum Ca-12.ay	9,59±0,43	
Serum BUN-Tanı	14,83±4,92	
Serum BUN-6.ay	15,11±4,24	0,236
Serum BUN-12.ay	16,00±4,69	
Serum CrCl-Tanı	83,10±17,64	
Serum CrCl-6.ay	83,21±16,01	0,129
Serum CrCl-12.ay	82,15±16,65	
Serum ACE-Tanı	74,99±92,25	
Serum ACE-6.ay	45,87±24,42	0,168
Serum ACE-12.ay	73,38±95,63	
İdrar Ca-Tanı	245,42±213,88	
İdrar Ca-6.ay	150,85±76,68	0,121
İdrar Ca-12.ay	126,28±100,36	

Friedman varyans analizi uygulanmıştır.

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

WBC: Beyaz küre sayısı, Hb: Hemogloblin, NF: Nötrofil, LENF: Lenfosit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, BUN: Kan üre nitrojeni, CrCl: Kreatinin klirensi

9. TARTIŞMA

Sarkoidoz, heterojen klinik seyir gösteren, multisistemik bir granümatöz hastalıktır. Hastalığın spontan regresyon ya da fibrotik progresyon gibi farklı formları görülebilmekte ve bu çeşitlilik tanı ile izlem süreçlerinde zorluklara neden olmaktadır. Bu nedenle, hastalık aktivitesini ve seyrini yansıtan güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (118).

PTX3, doğuştan gelen bağışıklık yanıtında görevli, özellikle inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak başta epitel hücreleri ve makrofajlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından salınan uzun pentraxin ailesine ait bir glikoproteindir.

PTX3'ün bağışıklık yanıtında önemli rolleri olduğu gösterilmiştir; kompleman sisteminin klasik ve alternatif yollarını düzenleyerek makrofaj aktivasyonunu modüle eder, böylece granülom oluşumunu baskılayabilir (16, 241). Ayrıca, TGF- β aracılı fibrotik süreçleri engelleyerek PTX3'ün antifibrotik etkiler gösterebileceği bildirilmiştir. Tüm bu özellikleri nedeniyle, PTX3'ü yalnızca bir inflamasyon belirteci değil, aynı zamanda potansiyel bir granülom regülatörü ve terapötik hedef olabileceği tartışılmaktadır (241).

9.1 Sarkoidoz Hasta grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum PTX3 Karşılaştırılması

Çalışmamızda, tanı anında ölçülen serum PTX3 düzeyleri, sarkoidoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu bulgu, PTX3'ün sistemik dolaşım düzeyinin hastalık varlığı açısından ayırt edici bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Literatürde de bu yönde benzer sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, Demyanenko ve arkadaşlarının yaptığı henüz bildiri düzeyinde olan bir çalışmada, serum PTX3 düzeylerinin sarkoidoz hastalarında yaş veya hastalık seyri açısından anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir (17). Ayrıca Ye ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir meta-analizde, serum PTX3'ün solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında da sınırlı değere sahip olduğu, buna karşın BAL gibi lokal sıvılarda ölçülen PTX3 düzeylerinin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (242).

Çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin bir kısmında serum PTX3 düzeylerinin beklenenden yüksek olduğu gözlenmiştir. Özellikle 50 yaş üzeri ve

hipertansiyon gibi kronik hastalıklara sahip bireylerde bu değerlerin belirgin şekilde arttığı dikkati çekmektedir. Literatürde yaş ve kardiyometabolik komorbiditelerin PTX3 düzeyini artırabileceği bildirilmiş olup (243), bu durum çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyini zayıflatıcı bir etki yaratmış olabilir.

Bu sonuçlar, PTX3'ün patogenezdaki rolünün daha çok lokal immün düzenleyici düzeyde ortaya çıktığını ve sistemik dolaşımda bu fonksiyonun yansımalarının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

9.2 Serum PTX3 Düzeylerinin Zaman İçinde Değişimi

Çalışmamızda, sarkoidoz hastalarında tanı anında, 6. ayda ve 12. ayda ölçülen serum PTX3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, PTX3 düzeylerinin zaman içerisinde sarkoidozun doğal seyrine paralel olarak değişmediğini ve sistemik inflamasyon düzeyiyle doğrudan ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Demyanenko ve arkadaşlarının, çalışmasında da benzer bir şekilde, nükseden sarkoidoz hastalarında serum PTX3 düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kaldığı ve hastalığın akut ya da kronik fazına göre anlamlı dalgalanma göstermediği rapor edilmiştir (17). Bu durum, PTX3'ün sistemik dolaşımdaki düzeyinin dinamik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Ancak PTX3'ün daha çok lokal düzeyde aktive olan bir bağışıklık yanıtı aracısı olması, sistemik ölçümlerde sınırlı değişkenlik göstermesini açıklayabilir. Herzog ve Gonçalves'in deneysel modelinde PTX3'ün, granülom oluşumunu

baskılayarak özellikle akciğer dokusunda kompleman aracılı makrofaj aktivasyonunu ve metabolik reprogramlamayı sınırladığı gösterilmiş; bu bulgu, PTX3'ün lokal düzeyde immün yanıtı düzenleyici etkisini açık biçimde ortaya koymuştur(16, 241). Bu nedenle, zaman içindeki değişimin daha doğru değerlendirilebilmesi için BAL gibi lokal sıvıların tekrarlayan izlemlerle değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

9.3 Serum PTX3 ile CRP ve Diğer Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Çalışmamızda, tanı anında ölçülen serum PTX3 düzeyi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.522$, $p=0.015$) saptanmıştır. Bu bulgular, PTX3'ün klasik akut faz yanıtını temsil eden CRP'den farklı bir inflamatuvar yolak üzerinden regülasyon gösterdiğini düşündürmektedir. CRP ve sedimentasyon gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinden farklı olarak PTX3'ün daha çok lokal doku kaynaklı (epitel hücreleri, alveoler makrofajlar) salındığı ve bu yönüyle daha özgül bir yanıt verdiği literatürde de belirtilmiştir (16, 241) Öte yandan, ağır sepsis vakalarında erken dönemde artış gösteren PTX3 düzeylerinin takip sürecinde stabil kaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, PTX3'ün hangi inflamatuvar yolağı aktive ettiğine ilişkin çelişkili bulgulara yol açmaktadır. Bu nedenle, PTX3'ün immün yanıt içerisindeki rolünü ve etki mekanizmasını netleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (244).

Ayrıca, 6. ve 12. ay serum PTX3 düzeyleri ile sedimentasyon değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.513$, $p=0.042$ ve $r=0.857$,

p=0.014). Bu bulgu, PTX3'ün zaman içinde inflamatuvar süreçlerle belirli bir düzeyde paralellik gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgu, Boutet ve arkadaşlarının erken romatoid artrit hastalarında yaptığı çalışmada bildirilen benzer yöndeki PTX3–ESR korelasyonu ile da örtüşmektedir (245). Ancak, bu ilişkinin yalnızca sınırlı zaman noktalarında gözlemlenmesi, örneklem büyüklüğünün yetersizliğiyle ilişkili olabilir.

Bulgularımıza göre PTX3 düzeyi; ACE, idrar kalsiyum, hemogram parametreleri (WBC, hemoglobin, nötrofil, lenfosit), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleriyle (AST, ALT, BUN, CrCl) anlamlı ilişki göstermemiştir. Ayrıca bu parametrelerin zaman içindeki değişimi de serum PTX3 ile paralellik göstermemiştir. Bu da PTX3'ün klasik biyokimyasal belirteçlerden bağımsız, özgül bir immün yanıt göstergesi olabileceğine işaret etmektedir.

Doni A ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, PTX3'ün CRP ile korelasyon göstermediği ya da bazı hastalıklarda ters yönlü ilişki sergilediği bildirilmiştir. Bu bulgu, PTX3'ün sistemik inflamasyondan ziyade lokal doku düzeyindeki immün yanıtı daha doğru yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır (246). Ayrıca Liu ve ark. tarafından KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada da serum PTX3 düzeyleri ile sistemik inflamasyon parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (247).

Sonuç olarak, CRP ile gözlenen negatif korelasyon, PTX3'ün farklı biyolojik kaynaklardan salınması ve ayrı immün yanıt yollarını yansıtmasıyla açıklanabilir. PTX3'ün lokal immün yanıtı yansıtırma potansiyeli ve klasik sistemik inflamatuvar belirteçlerden farklı bir davranış sergilemesi, onu sarkoidoz gibi

kompleks immün süreçlerin izlendiği hastalıklarda tamamlayıcı bir biyobelirteç adayı haline getirmektedir.

9.4 BAL PTX3 Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

Çalışmamızda, BAL PTX3 düzeylerinin sarkoidoz evresi, ekstraorgan tutulumu, takipte progresyon veya biyopsi bulguları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur. Ayrıca, tanı anındaki BT bulgularına göre BAL PTX3 düzeyleri arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, BAL PTX3 düzeylerinin sarkoidozun klinik evresi ya da yaygınlığı ile doğrudan ilişkili olmayacağını düşündürmektedir.

Distler ve arkadaşları, interstisyel akciğer hastalıklarında BAL PTX3 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini, ancak uzun dönem seyri öngörmede sınırlı kalabileceğini belirtmiştir (248). Bu durum, çalışmamızda takip sürecinde hastalık progresyonu ile BAL PTX3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmasıyla da örtüşmektedir. Literatürde BAL PTX3 düzeyinin prognostik açıdan daha değerli olduğunu öne süren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu ilişkinin netleştirilebilmesi için daha geniş örneklemli ve prospektif olarak planlanmış sarkoidoz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

9.5 PTX3 Düzeylerinin Solunum Fonksiyon Testleri ile İlişkisi

Çalışmamızda, serum PTX3 düzeyleri ile solunum fonksiyon parametreleri arasında özellikle FEV₁, FVC ve DLCO açısından anlamlı düzeyde negatif korelasyonlar saptanmıştır. Tanı anındaki serum PTX3 düzeyleri, hem FEV₁ ($r = -0.510$, $p = 0.011$) hem de FVC ($r = -0.557$, $p = 0.005$) ile negatif yönde

korelasyon göstermiştir. Bu ilişki, izlem boyunca da devam etmiş; 6. ayda FEV₁ ($r = -0.574$, $p = 0.010$) ve FVC ($r = -0.695$, $p = 0.001$), 12. ayda ise FEV₁ ($r = -0.582$, $p = 0.009$) ve FVC ($r = -0.568$, $p = 0.011$) ile benzer şekilde anlamlı negatif korelasyonlar izlenmiştir. Bu bulgular, akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı yansıtabilen bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. PTX3'ün granülom baskılayıcı ve antifibrotik özellikleri göz önüne alındığında, bu immün modülasyonun solunum fonksiyonları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. PTX3'ün kompleman sistemini baskılayarak makrofaj aktivitesini sınırlandırdığı ve böylece fibrotik süreçleri modüle edebildiği deneysel modellerle de gösterilmiştir (16, 241). Bu bulgular, literatürde farklı solunumsal hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla da uyumludur ve önceki veriler tarafından desteklenmektedir. Örneğin, Liu ve arkadaşlarının KOAH hastaları üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, serum PTX3 düzeylerinin hem FEV₁ hem de FVC değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon içinde olduğu saptanmıştır (247). Bu bulgu, PTX3'ün yalnızca obstruktif akciğer hastalıklarında değil, aynı zamanda granümatöz inflamasyonla seyreden hastalıklarda da fonksiyonel bozulma ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu sonuçlar, Doni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur. Bu çalışmada da serum PTX3 düzeylerinin FEV₁ ve FVC ile negatif yönde ilişkili olduğu, bu ilişkinin sistemik inflamasyonun hastalık fizyopatolojisine etkisini yansıtabileceği ifade edilmiştir. Yine aynı çalışmada, BAL PTX3 düzeyleri ile FEV₁ ve FVC arasında da benzer yönde ancak daha zayıf korelasyonlar saptamıştır. Araştırmacılar, bu durumun PTX3'ün lokal inflamasyon göstergesi olarak sınırlı

varyasyon göstermesinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir (246). Çalışmamızda ise serum PTX3 düzeylerinin, hem tanı anında hem de izlem süresince FEV₁ ve FVC ile tutarlı biçimde anlamlı negatif korelasyon göstermesi, PTX3'ün yalnızca tanıda değil, hastalığın seyri boyunca da solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle 12. aya kadar süren bu ilişkinin korunması, PTX3'ün uzun dönemli izlemde de prognostik değere sahip olabileceğine işaret etmektedir. (246) Gerek literatürde bildirilen çalışmaların gerekse bu çalışmanın sonuçları, PTX3'ün ölçüm yerinin (serum veya BAL) klinik korelasyonlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bu bulgular, PTX3'ün yalnızca lokal inflamatuvar yanıtı değil, özellikle serum PTX3'ün hastalık aktivitesiyle birlikte ilerleyen fonksiyonel kaybı da yansıtabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Özellikle DLco ile olan korelasyonu, PTX3'ün parankimal düzeydeki difüzyon bozuklukları ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

9.6 Radyolojik Bulgularla PTX3 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda, tanı anındaki serum PTX3 düzeyleri, radyolojik olarak akciğer tutulumu olan hastalarda, tutulum olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0.047$). Ancak 6. ve 12. ay takiplerinde PTX3 düzeylerinin bu radyolojik bulgularla korelasyonu anlamlı bulunmamıştır.

Herzog ve Gonales'in deneysel modellemeleri, PTX3'ün alveoler düzeyde granülom oluşumunu baskılayabileceğini göstermiştir (16). PTX3 düzeyinin radyolojik olarak aktif evreyi düşündüren bulgularla ters ilişki göstermesi, bu teoriyi desteklemektedir. Literatürde, PTX3'ün enflamasyonun erken fazında yükseldiğı ve hastalık ilerledikçe düzeyinin stabil kaldığına dair bulgular mevcuttur. Örneğın, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında yapılan bir meta-analizde, PTX3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğı, özellikle aktif hastalık fazlarında belirgin yükseldiğı, ancak inaktif dönemlerde anlamlı bir fark göstermediğı bildirilmiştir (249). Elde edilen sonuçlar, PTX3'ün akut inflamatuvar süreçlerin izlenmesinde hassas bir biyobelirteç olarak işlev görebileceğini; ancak hastalığın uzun dönem progresyonunu öngörme kapasitesinin kısıtlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, özellikle tanı anında daha düşük serum PTX3 düzeylerine sahip olan hastalarda radyolojik bulguların izlenmesi, PTX3'ün immünsupresif etkisinin yetersiz kaldığı durumlarda hastalığın daha aktif seyredebildiğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, serum PTX3 düzeyi, radyolojik aktiviteyi yansıtırma gücü sınırlı olmakla birlikte, tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.

9.7 BAL PTX3 Düzeyiyle İlgili Korelasyon Sonuçları

Çalışmamızda, BAL sıvısındaki PTX3 düzeyleri ile sarkoidoz hastalarının radyolojik bulguları, ekstra-pulmoner tutulum varlığı, takipte progresyon durumu ve BAL lenfositik paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Bu sonuçlar, BAL PTX3 düzeyinin hastalık yaygınlığını ya da radyolojik progresyonu yansıtmada sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıklarını inceleyen bir meta-analizde benzer şekilde BAL PTX3 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği, ancak uzun dönem klinik seyri ya da radyolojik ilerlemeyi öngörme açısından sınırlı prognostik değer taşıdığı vurgulanmıştır. (250). Benzer şekilde, Doni ve arkadaşlarının IPF modelinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, BAL PTX3 düzeylerinin bazı histopatolojik fibrotik parametrelerle uyum gösterdiği; ancak radyolojik skorlarla anlamlı bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (246).

Progresyon açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda progresyon izlenen hastalar ile izlenmeyen hastalar arasında BAL PTX3 düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu bulgu, PTX3'ün zaman içinde oluşabilecek fibrotik değişiklikleri ya da klinik kötüleşmeyi öngörmede yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

BAL hücre kompozisyonu açısından da lenfositik özellik gösteren BAL örnekleri ile göstermeyen BAL örnekler arasında; BAL PTX3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, PTX3'ün hücrel infiltrasyon tipinden bağımsız, daha çok lokal hücrel kaynaklardan (epitel hücreleri, alveoler makrofajlar) salındığını düşündürmektedir (16, 241)

Sonuç olarak, çalışmamızda BAL PTX3 düzeylerinin radyolojik bulgular, extra-pulmoner tutulum, klinik progresyon veya BAL lenfositozu ile anlamlı ilişki göstermemesi, bu belirtecin sarkoidozda daha çok lokal immün aktiviteyi yansıttığı ancak hastalık yaygınlığı ve radyolojik progresyon ile korele olmadığı yönündeki literatürle uyumludur. Bu bulgular, PTX3'ün sarkoidozda tek başına

tanısal ya da prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılmasında belirli sınırlılıklar olabileceğini; ancak diğer klinik, radyolojik veya laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı katkı sağlayabileceğini göstermektedir.



10. SONUÇ

Çalışmamızda, sarkoidoz hastalarında hem serum hem de BAL sıvısındaki PTX3 düzeyleri değerlendirilmiş; bu biyobelirtecin hastalık evresi, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri, radyolojik bulgular ve klinik seyir ile olan ilişkisi çok boyutlu bir yaklaşımla incelenmiştir. Bulgularımıza göre;

- Serum PTX3 düzeyleri, tanı anında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermemiş; bu durum, PTX3'ün sistemik düzeyde sarkoidozu ayırt etme kapasitesinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

- Zamana bağlı değerlendirmelerde, serum PTX3 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç, PTX3'ün dinamik seyir takibi açısından sınırlı kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Ancak, serum PTX3 düzeyi ile FEV1, FVC ve DLCO gibi solunum fonksiyon testleri arasında saptanan anlamlı negatif korelasyonlar, PTX3'ün akciğer fonksiyon kaybı ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

- BAL PTX3 düzeyleri ise ne klinik evreyle ne de radyolojik bulgular, ekstra- pulmoner organ tutulumu ya da progresyon ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu durum, PTX3'ün lokal düzeyde ölçülse bile her zaman klinik bulgularla doğrudan ilişki göstermeyebileceğini ve bu nedenle klinik anlamının bağlama göre değişebileceğini göstermektedir.

- CRP ile saptanan negatif korelasyon ve PTX3'ün klasik biyokimyasal inflamasyon belirteçleriyle anlamlı ilişki göstermemesi, bu molekülün sistemik

inflamasyondan bağımsız olarak işleyen daha özgül immün yanıt mekanizmalarını yansıtabileceğini düşündürmektedir.

- Elde edilen veriler, PTX3'ün tanı koydurucu ya da izlemde yönlendirici bir biyobelirteç olarak tek başına yeterli olmadığını ancak kompleman regülasyonu, lokal immün yanıt, granülom baskılanması ve fibrozis önleyici etkileriyle potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle PTX3 düzeyinin solunum fonksiyonlarıyla gösterdiği ilişkiler, onu sarkoidozda prognoz öngörmede yardımcı olabilecek tamamlayıcı bir belirteç hâline getirebilir. Ancak bu sonuçların daha güçlü biçimde doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemler, çok merkezli, uzun süreli prospektif çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, PTX3'ün farklı evrelerdeki sarkoidoz olgularında, özellikle fibrotik dönüşüm gösteren alt gruplarda, longitudinal olarak değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Sarkoidoz, etiyolojisi günümüzde hâlâ net olarak ortaya konulamamış, heterojen klinik seyir gösteren ve immün sistemin karmaşık etkileşimleriyle şekillenen bir hastalık olup, patofizyolojisine ilişkin pek çok yön hâlen belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızın bulguları da sarkoidozun bu çok boyutlu ve henüz tam olarak aydınlatılamamış doğasını destekler niteliktedir. Bu nedenle, hem tanısal süreçlerde hem de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç devam etmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, PTX3'ün sistemik inflamasyonu sınırlı ölçüde yansıtmaya rağmen, solunum fonksiyonlarıyla olan ilişkisi ve özgün immün yanıt profiliyle, sarkoidozda hastalık aktivitesine yönelik tamamlayıcı bir belirteç

olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, elde edilen verilerin doğruluğunun teyit edilmesi ve genellenebilirliğinin artırılabilmesi için daha geniş örneklemlili ve uzun dönemli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



11. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle alt gruplar arasındaki karşılaştırmalar ve korelasyon analizlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayı zorlaştırmıştır. Sarkoidoz gibi heterojen klinik özellikler sergileyen bir hasta grubunda, daha büyük örneklemelere ve çok merkezli kohortlara dayanan ileri düzey çalışmalar, biyobelirteçlerin tanı ve izlem süreçlerindeki klinik değerini daha güvenilir biçimde ortaya koyabilecektir.

İkinci olarak, çalışmanın tek merkezli tasarımı, elde edilen verilerin farklı coğrafi ve demografik özelliklere sahip sarkoidoz popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Üçüncü olarak ise, PTX3 düzeyleri yalnızca serum ve BAL örneklerinden analiz edilmiş; bu bağlamda, doku düzeyinde ekspresyon profili ya da immünohistokimyasal değerlendirme yapılmamış olması, PTX3'ün lokal mikroçevredeki biyolojik rolünün kapsamlı biçimde değerlendirilememesine neden olmuştur.

Dördüncü olarak, BAL sıvısı yalnızca tanı anında alınmış ve takipte tekrar örnekleme yapılamamıştır. Bu nedenle PTX3'ün zaman içindeki alveolar düzeydeki değişimi değerlendirilememiştir. Beşinci olarak, PTX3 ölçümlerinde kullanılan ELISA yöntemleri çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekte olup, standart referans aralıklarının eksikliği, çalışmadan elde edilen değerlerin literatürle doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirebilir. Son olarak, eşlik eden komorbiditeler (örneğin HT, DM, OSAS), hastaların yaşı ve ilaç kullanımları

(örneğin takipte başlanan steroid veya immünsupresif ajanlar), PTX3 düzeylerini etkileyebilecek potansiyel konfonder değişkenlerdir. Bu değişkenlerin etkisini dışlayacak çok değişkenli analiz yapılmamış olması, sonuçların yorumunda dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

Tüm bu sınırlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda elde edilen bulguların mevcut literatürle birlikte dikkatli ve eleştirel biçimde değerlendirilmesi önem arz etmektedir. PTX3'ün sarkoidozun tanı ve izlem süreçlerindeki potansiyel rolünü daha net ortaya koyabilmek adına, daha geniş örneklemlili, çok merkezli ve ileri düzey moleküler analizleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

12. KAYNAKLAR

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1018-32.
2. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *European respiratory journal*. 2001;18(32 suppl):56S-68S.
3. Namsrai T, Phillips C, Parkinson A, Gregory D, Kelly E, Cook M, Desborough J. Diagnostic delay of sarcoidosis: an integrated systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):156.
4. Jeny F, Bernaudin JF, Cohen Aubart F, Brillet PY, Bouvry D, Nunes H, Valeyre D. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respir Med Res*. 2020;77:37-45.
5. Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):585-602.
6. Hunninghake G, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier J, Du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American thoracic society/European respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. 1999;16(2):149-73.
7. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):415-27.
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10):1885-9.
9. Ungrasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL, editors. *Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study*. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
10. Baughman R. Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis *Lancet*. 2003;361:1111-8.
11. Gewurz H, Zhang X-H, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Current opinion in immunology*. 1995;7(1):54-64.
12. Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediators of inflammation*. 2012;2012(1):920517.
13. Presta M, Camozzi M, Salvatori G, Rusnati M. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(4):723-38.
14. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*. 2004;104(1):92-9.
15. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. TNF α -induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *The Journal of Immunology*. 2005;175(12):8303-11.
16. Gonçalves RA, Bastos HN, Duarte-Oliveira C, Antunes D, Sokhatska O, Jacob M, et al. Pentraxin 3 Inhibits Complement-driven Macrophage Activation to Restrain Granuloma Formation in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(9):1140-52.

17. Demyanenko N, Mihail A, Makaryants N, Vladimirova E, Egorova A, Akhmedova A. The role of nonspecific inflammation factors—SA-A and pentraxin-3 in patients with respiratory sarcoidosis in different age groups. *European Respiratory Society*; 2021.
18. Kraaijevanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol.* 2020;11:1443.
19. Hutchinson J. Anomalous disease of the skin of the fingers: Case of livid papillary psoriasis. *Illustrations of clinical surgery.* 1877;1:42-3.
20. Gupta SK. Sarcoidosis: a journey through 50 years. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences.* 2002;44(4):247-53.
21. Hunninghake GW. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit. Care Med.* 1999;160:736-55.
22. Li C-W, Tao R-J, Zou D-F, Li M-H, Xu X, Cao W-J. Pulmonary sarcoidosis with and without extrapulmonary involvement: a cross-sectional and observational study in China. *BMJ open.* 2018;8(2):e018865.
23. Siltzbach L. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. 1974.
24. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine.* 2006;203(2):359-70.
25. Zissel G, editor *Cellular activation in the immune response of sarcoidosis. Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2014: Thieme Medical Publishers.
26. Michael C. Iannuzzi MD, Benjamin A. Rybicki, Ph.D., and Alvin S. Teirstein, M.D. Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine.* 2007 Nov 22;:2153-65.
27. Prior C, Knight R, Herold M, Ott G, Spiteri M. Pulmonary sarcoidosis: patterns of cytokine release in vitro. *European Respiratory Journal.* 1996;9(1):47-53.
28. Peros-Golubicić T, Ljubić S. Cigarette smoking and sarcoidosis. *Acta medica Croatica: casopis Hravatske akademije medicinskih znanosti.* 1995;49(4-5):187-93.
29. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos A, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995;12(1):61-7.
30. Yoon H-Y, Kim HM, Kim Y-J, Song JW. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respiratory Research.* 2018;19:1-8.
31. Brito-Zerón P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):1052-64.
32. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *European Respiratory Journal.* 2016;48(6):1690-9.
33. Harper LJ, Gerke AK, Wang X-F, Ribeiro Neto ML, Baughman RP, Beyer K, et al. Income and other contributors to poor outcomes in US patients with sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020;201(8):955-64.
34. Harper LJ, Love G, Singh R, Smith A, Culver DA, Thornton JD. Barriers to care among patients with sarcoidosis: a qualitative study. *Annals of the American Thoracic Society.* 2021;18(11):1832-8.
35. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(5):573-81.

36. Broos CE, Koth LL, van Nimwegen M, CCM J, Paulissen SM, van Hamburg JP, et al. Increased T-helper 17.1 cells in sarcoidosis mediastinal lymph nodes. *European Respiratory Journal*. 2018;51(3).
37. Judson MA. Environmental risk factors for sarcoidosis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1340.
38. Moller DR, Chen ES. Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2002;27(4):391-5.
39. Martinetti M, Luisetti M, Cuccia M. HLA and sarcoidosis: new pathogenetic insights. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002;19(2):83-95.
40. James WE, Koutroumpakis E, Saha B, Nathani A, Saavedra L, Yucel RM, Judson MA. Clinical Features of Extrapulmonary Sarcoidosis Without Lung Involvement. *Chest*. 2018;154(2):349-56.
41. Bordignon M, Rottoli P, Agostini C, Alaibac M. Adaptive immune responses in primary cutaneous sarcoidosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:235142.
42. Kurata A, Terado Y, Izumi M, Fujioka Y, Franke FE. Where does the antigen of cutaneous sarcoidosis come from? *J Cutan Pathol*. 2010;37(2):211-21.
43. Brinkman CC, Rouhani SJ, Srinivasan N, Engelhard VH. Peripheral tissue homing receptors enable T cell entry into lymph nodes and affect the anatomical distribution of memory cells. *J Immunol*. 2013;191(5):2412-25.
44. Judson MA. A sarcoidosis clinician's perspective of MHC functional elements outside the antigen binding site. *Hum Immunol*. 2019;80(1):85-9.
45. Häggmark A, Hamsten C, Wiklundh E, Lindskog C, Mattsson C, Andersson E, et al. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):574-83.
46. Kinloch AJ, Kaiser Y, Wolfgeher D, Ai J, Eklund A, Clark MR, Grunewald J. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03(+) Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Front Immunol*. 2018;9:1516.
47. Tchernev G, Lotti T, Cardoso JC, Kanazawa N, Guarneri C, Wollina U. Cancer, infection and disturbances of the integrity of tissue homeostasis: the most significant triggers for molecular mimicry and autoimmunity in dermatology? *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(13-14):245-6.
48. Tchernev G, Wollina U. Bacterial antigens and molecular mimicry: the bridging common problematic link in the pathogenesis of sarcoidosis and sarcoid-like reactions: Isn't it time to wake up? *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(13-14):260-2.
49. Zissel G, Müller-Quernheim J. Specific antigen(s) in sarcoidosis: a link to autoimmunity? *European Respiratory Journal*. 2014;47(3):707-9.
50. Eberhardt C, Thillai M, Parker R, Siddiqui N, Potiphar L, Goldin R, et al. Proteomic Analysis of Kveim Reagent Identifies Targets of Cellular Immunity in Sarcoidosis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170285.
51. Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, Rivera NV, Vezzi F, Lötstedt B, et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47(3):898-909.
52. Heyder T, Kohler M, Tarasova NK, Haag S, Rutishauser D, Rivera NV, et al. Approach for Identifying Human Leukocyte Antigen (HLA)-DR Bound Peptides from Scarce Clinical Samples. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(9):3017-29.

53. Wahlström J, Dengjel J, Persson B, Duyar H, Rammensee HG, Stevanović S, et al. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3576-82.
54. Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, Vamvakaris IN, Judson MA, Syrigos KN. Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1076-82.
55. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82:34-44.
56. Judson MA. Environmental Risk Factors for Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2020;11:1340.
57. Bresnitz EA, Stolley PD, Israel HL, Soper K. Possible risk factors for sarcoidosis. A case-control study. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;465:632-42.
58. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev.* 1983;5:124-56.
59. Dunner E, Williams JH, Jr. Epidemiology of sarcoidosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1961;84(5)Pt 2:163-8.
60. Keller AZ. Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am J Epidemiol.* 1971;94(3):222-30.
61. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest.* 2003;123(5):1527-35.
62. Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE, Murray CR, Rakshit M. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--1: A case controlled study. *Thorax.* 1987;42(6):420-6.
63. Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4 Pt 1):974-80.
64. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, Kelly KJ. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest.* 1999;116(5):1183-93.
65. Edmondstone WM. Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax.* 1988;43(4):342-3.
66. Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE, Murray CR, Rakshit M, Sarkies JW, et al. Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax.* 1985;40(4):284-7.
67. McDonough C, Gray GC. Risk factors for sarcoidosis hospitalization among U.S. Navy and Marine Corps personnel, 1981 to 1995. *Mil Med.* 2000;165(8):630-2.
68. Buck AA. Epidemiologic investigations of sarcoidosis. I. Introduction; material and methods. *Am J Hyg.* 1961;74:137-51.
69. Cummings MM, Dunner E, Williams JH, Jr. Epidemiologic and clinical observations in sarcoidosis. *Ann Intern Med.* 1959;50(4):879-90.
70. Douglas AC. Sarcoidosis in Scotland. *Am Rev Respir Dis.* 1961;84(5)Pt 2:143-7.
71. Sartwell PE, Edwards LB. Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. Navy. *Am J Epidemiol.* 1974;99(4):250-7.
72. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):165.

73. Fang C, Huang H, Xu Z. Immunological Evidence for the Role of Mycobacteria in Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0154716.
74. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):198-204.
75. Goyal B, Sheikh JA, Agarwal R, Verma I. Levels of circulating immune complexes containing Mycobacterium Tuberculosis-specific antigens in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis patients. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(2):290-2.
76. Lee H, Eom M, Kim SH, Wang HY, Lee H, Choi EH. Identification of Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria from cutaneous sarcoidosis lesions by reverse blot hybridization assay. *J Dermatol*. 2019;46(10):917-21.
77. Milman N, Lisby G, Friis S, Kemp L. Prolonged culture for mycobacteria in mediastinal lymph nodes from patients with pulmonary sarcoidosis. A negative study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(1):25-8.
78. Chen ES, Wahlström J, Song Z, Willett MH, Wikén M, Yung RC, et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol*. 2008;181(12):8784-96.
79. Drake WP, Dhason MS, Nadaf M, Shepherd BE, Vadivelu S, Hajizadeh R, et al. Cellular recognition of Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KatG peptides in systemic sarcoidosis. *Infect Immun*. 2007;75(1):527-30.
80. Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, Hajizadeh R, Abraham S, Shepherd BE, et al. Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis. *Infect Immun*. 2009;77(9):3740-8.
81. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005;201(5):755-67.
82. Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med*. 1978;48(3):251-5.
83. Nagata K, Eishi Y, Uchida K, Yoneda K, Hatanaka H, Yasuhara T, et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in the Retinal Granulomas in Patients with Ocular Sarcoidosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):15226.
84. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Evans W, Shepherd BE, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol*. 2007;27(4):445-54.
85. Dubaniewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Sternau A, Zwolska Z, Izycka-Swieszewska E, Augustynowicz-Kopec E, et al. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44(9):3448-51.
86. Carlisle J, Evans W, Hajizadeh R, Nadaf M, Shepherd B, Ott RD, et al. Multiple Mycobacterium antigens induce interferon-gamma production from sarcoidosis peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(3):460-8.
87. Rotsinger JE, Celada LJ, Polosukhin VV, Atkinson JB, Drake WP. Molecular Analysis of Sarcoidosis Granulomas Reveals Antimicrobial Targets. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(1):128-34.

88. Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1984;256(4):541-7.
89. Suchankova M, Paulovicova E, Paulovicova L, Majer I, Tedlova E, Novosadova H, et al. Increased antifungal antibodies in bronchoalveolar lavage fluid and serum in pulmonary sarcoidosis. *Scand J Immunol*. 2015;81(4):259-64.
90. Terčelj M, Stopinšek S, Ihan A, Salobir B, Simčič S, Wraber B, Rylander R. In vitro and in vivo reactivity to fungal cell wall agents in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(1):87-93.
91. Ishihara M, Ohno S, Ono H, Isogai E, Kimura K, Isogai H, et al. Seroprevalence of anti-*Borrelia* antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(4):280-4.
92. Lian W, Luo W. *Borrelia burgdorferi* DNA in biological samples from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction technique. *Chin Med Sci J*. 1995;10(2):93-5.
93. Xu Z, Ma D, Luo W, Zhu Y. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using polymerase chain reaction in situ technique. *Chin Med Sci J*. 1996;11(4):220-3.
94. Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, Tschernig T, Vollmer E, Pabst R, Müller-Quernheim J. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor- α in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2003;21(3):421-8.
95. Wikén M, Grunewald J, Eklund A, Wahlström J. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):78-89.
96. Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, Garssen J, Tabarsi P, Velayati A, Adcock IM. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: A new aspect of macrophage heterogeneity. *Hum Immunol*. 2018;79(1):63-9.
97. Wojtan P, Mierzejewski M, Osińska I, Domagała-Kulawik J. Macrophage polarization in interstitial lung diseases. *Central European Journal of Immunology*. 2016;41(2):159-64.
98. Culver DA, Barna BP, Raychaudhuri B, Bonfield TL, Abraham S, Malur A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity is deficient in alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;30(1):1-5.
99. Zaba LC, Smith GP, Sanchez M, Prystowsky SD. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(1):32-9.
100. Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR. Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1533-42.
101. Ringkowski S, Thomas PS, Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front Pharmacol*. 2014;5:233.
102. Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, Bhardwaj N, Oliver SJ. The Anergic State in Sarcoidosis Is Associated with Diminished Dendritic Cell Function1. *The Journal of Immunology*. 2008;181(1):746-55.
103. Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA, Isom J, Abraham S, Taylor TR, et al. Reversal of global CD4⁺ subset dysfunction is associated with spontaneous clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. *J Immunol*. 2013;190(11):5446-53.

104. Shen Y, Pang C, Wu Y, Li D, Wan C, Liao Z, et al. Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine*. 2016;8:302-8.
105. Castro G, Liu X, Ngo K, De Leon-Tabaldo A, Zhao S, Luna-Roman R, et al. ROR γ t and ROR α signature genes in human Th17 cells. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181868.
106. Ding J, Dai J, Cai H, Gao Q, Wen Y. Extensively disturbance of regulatory T cells - Th17 cells balance in stage II pulmonary sarcoidosis. *Int J Med Sci*. 2017;14(11):1136-42.
107. Rappl G, Pabst S, Riemann D, Schmidt A, Wickenhauser C, Schütte W, et al. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin Immunol*. 2011;140(1):71-83.
108. Taflin C, Miyara M, Nochy D, Valeyre D, Naccache JM, Altare F, et al. FoxP3+ regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol*. 2009;174(2):497-508.
109. Atif SM, Mack DG, McKee AS, Rangel-Moreno J, Martin AK, Getahun A, et al. Protective role of B cells in sterile particulate-induced lung injury. *JCI Insight*. 2019;5(12).
110. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2019;10:2933.
111. Zhang H, Costabel U, Dai H. The Role of Diverse Immune Cells in Sarcoidosis. *Front Immunol*. 2021;12:788502.
112. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):415-27, viii.
113. Mañá J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval J, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7595.
114. Valeyre D, Bernaudin JF, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planès C, et al. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):631-41.
115. De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*. 2004;9(Pt 3):279-91.
116. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012;40(1):255-63.
117. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):727-37.
118. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-e51.
119. Telenti A, Hermans PE. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(1):44-50.
120. Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, Nunes H. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):336-51.
121. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(6):1751-7.

122. Chambellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evolution. *Chest*. 2005;127(2):472-81.
123. Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest*. 1999;116(5):1194-9.
124. Sharma SK, Verma U, Pande JN, Murugesan K, Verma K, Guleria JS. Glucocorticoid receptors in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis. A preliminary report. *Chest*. 1988;93(3):577-9.
125. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207-13.
126. Delobbe A, Perrault H, Maitre J, Robin S, Hossein-Foucher C, Wallaert B, Aguilaniu B. Impaired exercise response in sarcoid patients with normal pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002;19(2):148-53.
127. Lopes AJ, Menezes SL, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MR, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(3):256-63.
128. Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, Baughman RP, van der Grinten CP, Verschakelen JA, et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung*. 2013;191(1):43-52.
129. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61(1):68-74.
130. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med*. 2012;41(6 Pt 2):e355-74.
131. Hubail A, Belkharoeva R, Tepluk N, Belerosova T. Lupus pernio (Besnier-Tenneson syndrome): A rare form of sarcoidosis. *Dermatol Reports*. 2018;10(2):7696.
132. Goussault C, Albert JD, Coiffier G, Lamer F, Guillin R, Le Goff B, et al. Ultrasound characterization of ankle involvement in Löfgren syndrome. *Joint Bone Spine*. 2018;85(1):65-9.
133. Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020;87(2):141-7.
134. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021;10(4).
135. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(3):177-82.
136. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):669-83.
137. Deutsch-Link S, Fortuna D, Weinberg EM. A Comprehensive Review of Hepatic Sarcoid. *Semin Liver Dis*. 2018;38(3):284-97.
138. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):83-101.
139. Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2013;1(2):87-93.
140. Alam I, Levenson SD, Ferrell LD, Bass NM. Diffuse intrahepatic biliary strictures in sarcoidosis resembling sclerosing cholangitis. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 1997;42(6):1295-301.

141. Delfosse V, de Leval L, De Roover A, Delwaide J, Honoré P, Boniver J, Detry O. Budd-Chiari syndrome complicating hepatic sarcoidosis: definitive treatment by liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3432-4.
142. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, Matteson EL. Clinical Characteristics and Outcome of Hepatic Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1556-63.
143. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(3):358-75.
144. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology.* 1994;192(1):93-8.
145. Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, Morris AJ, Stanley AJ. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol.* 2003;56(11):850-3.
146. Folz SJ, Johnson CD, Swensen SJ. Abdominal manifestations of sarcoidosis in CT studies. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19(4):573-9.
147. Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, Koehler RE, Paulson EK, Bechtold RE, et al. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology.* 1995;195(3):757-62.
148. Tetikkurt C, Yanardag H, Pehlivan M, Bilir M. Clinical features and prognostic significance of splenic involvement in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017;87(3):893.
149. Cacciatore C, Belnou P, Thietart S, Desthieux C, Versini M, Abisror N, et al. Acute and Chronic Sarcoid Arthropathies: Characteristics and Treatments From a Retrospective Nationwide French Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:565420.
150. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaged R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):463-73.
151. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):499-504.
152. Sparks JA, McSparron JI, Shah N, Aliabadi P, Paulson V, Fanta CH, Coblyn JS. Osseous sarcoidosis: clinical characteristics, treatment, and outcomes--experience from a large, academic hospital. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):371-9.
153. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, Drent M. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med.* 2012;37(1):21-5.
154. Rúa-Figueroa I, Gantes MA, Erausquin C, Mhaidli H, Montesdeoca A. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):346-52.
155. Berger C, Sommer C, Meinck HM. Isolated sarcoid myopathy. *Muscle Nerve.* 2002;26(4):553-6.
156. Douglas AC, Macleod JG, Matthews JD. Symptomatic sarcoidosis of skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973;36(6):1034-40.
157. Chapelon-Abrieu C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DLT, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):315-34.

158. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624-32.
159. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437-47.
160. Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):428-41.
161. Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, Willis MA. Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(4):499-513.
162. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016;16(1):220.
163. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):593-606.
164. Stern BJ, Aksamit A, Clifford D, Scott TF. Neurologic presentations of sarcoidosis. *Neurol Clin*. 2010;28(1):185-98.
165. Kamata Y, Sato H, Joh K, Tsuchiya Y, Kunugi S, Shimizu A, et al. Clinical characteristics of biopsy-proven renal sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35(3):252-60.
166. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(2):98-106.
167. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(2):126-32.
168. Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M, Attali P, Kambouchner M, Valeyre D, Nunes H. Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):365-71.
169. Edriss H, Kelley JS, Demke J, Nugent K. Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis-An Uncommon Presentation and Management Challenge. *Am J Med Sci*. 2019;357(2):93-102.
170. Mrówka-Kata K, Kata D, Lange D, Namysłowski G, Czecior E, Banert K. Sarcoidosis and its otolaryngological implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(10):1507-14.
171. Duchemann B, Lavolé A, Naccache JM, Nunes H, Benzakin S, Lefevre M, et al. Laryngeal sarcoidosis: a case-control study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):227-34.
172. Rotman A, Maughan EF, Rouhani MJ, Holroyd A, Ashcroft M, Al Yaghchi C, Sandhu G. Laryngeal sarcoidosis at a tertiary airway centre: Our experience with 32 patients. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(2):445-50.
173. Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009;73(14):1142-8.
174. Tavee J, Culver D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):201-6.
175. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, Drent M. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):447-57.

176. Zhao M, Zhou Y. Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2024;45(1):15-24.
177. Drent M, Vries JD, Lenters M, Lamers RJS, Rothkranz-Kos S, Wouters EFM, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *European Radiology*. 2003;13(11):2462-71.
178. Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, Kono C, Nakamura Y, Bando M, et al. Computed Tomography Images of Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis Leading to Chronic Respiratory Failure. *J Clin Med*. 2020;9(1).
179. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *The Journal of Immunology*. 1985;135(5):3172-7.
180. Schimmelpennink MC, Quanjel M, Vorselaars ADM, Wiertz I, Veltkamp M, Van Moorsel CHM, Grutters JC. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(7):749-56.
181. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol*. 1985;135(5):3172-7.
182. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(1):19-27.
183. Tanriverdi H, Uygur F, Örnek T, Erboy F, Altınsoy B, Atalay F, et al. Comparison of the diagnostic value of different lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid in patients with biopsy proven sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32(4):305-12.
184. Mota PC, Morais A, Palmares C, Beltrão M, Melo N, Santos AC, Delgado L. Diagnostic value of CD103 expression in bronchoalveolar lymphocytes in sarcoidosis. *Respir Med*. 2012;106(7):1014-20.
185. Benzaquen S, Aragaki-Nakahodo AA. Bronchoscopic modalities to diagnose sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):433-8.
186. Benzaquen S, Matta A, Sultan S, Sarvottam K. Role of Bronchoscopy in Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2024;45(1):25-32.
187. Pedro C, Melo N, Novais EBH, Magalhães A, Fernandes G, Martins N, et al. Role of Bronchoscopic Techniques in the Diagnosis of Thoracic Sarcoidosis. *J Clin Med*. 2019;8(9).
188. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(5):1371-80.
189. Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest*. 1980;77(3):400-2.
190. Madan K, Dhungana A, Mohan A, Hadda V, Jain D, Arava S, et al. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(1):48-58.
191. Miyata J, Ogawa T, Tagami Y, Sato T, Nagayama M, Hirano T, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level is a predictive marker for EBUS-TBNA-based diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(1):8-16.

192. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax*. 2004;59(9):794-9.
193. Bohle W, Zoller WG. Mediastinitis after EUS-FNA in a patient with sarcoidosis - case report with endosonographic features and review of the literature. *Z Gastroenterol*. 2014;52(10):1171-4.
194. Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2017;131:65-9.
195. Baughman RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):497-504.
196. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*. 2018;153(1):105-13.
197. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6).
198. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(2):123-30.
199. Israel HL, Fouts D, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1973;107(4):609-14.
200. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand J Respir Dis*. 1979;60(4):215-21.
201. Broos CE, Poell LH, Looman CW, CCM J, Grootenboers MJ, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2018;138:S31-S7.
202. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):1-4.
203. du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, Johnson NM, Harris TA. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1345-50.
204. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(4):609-14.
205. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):69-83.
206. Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol*. 1995;131(5):617-8.
207. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, Drent M. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1189-96.
208. Zhou Y, Lower EE, Li HP, Costea A, Attari M, Baughman RP. Cardiac Sarcoidosis: The Impact of Age and Implanted Devices on Survival. *Chest*. 2017;151(1):139-48.
209. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical

Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190-e252.

210. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ito Y, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med*. 2014;53(5):427-33.

211. Padala SK, Peaslee S, Sidhu MS, Steckman DA, Judson MA. Impact of early initiation of corticosteroid therapy on cardiac function and rhythm in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol*. 2017;227:565-70.

212. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155).

213. Affan M, Mahajan A, Rehman T, Kananeh M, Schultz L, Cerghet M. The effect of race on clinical presentation and outcomes in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci*. 2020;417:117073.

214. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.

215. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology*. 2017;89(20):2092-100.

216. Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, De Vries J. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest*. 2006;130(4):989-94.

217. Voortman M, Hendriks CMR, Elfferich MDP, Bonella F, Møller J, De Vries J, et al. The Burden of Sarcoidosis Symptoms from a Patient Perspective. *Lung*. 2019;197(2):155-61.

218. Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(2):159-69.

219. Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H. Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Stage 3 and 4 Sarcoidosis: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):124-30.

220. Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105(1):95-100.

221. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):297-305.

222. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med*. 2017;126:135-8.

223. Culver DA, Dahan A, Bajorunas D, Jeziorska M, van Velzen M, Aarts L, et al. Cibinetide Improves Corneal Nerve Fiber Abundance in Patients With Sarcoidosis-Associated Small Nerve Fiber Loss and Neuropathic Pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):Bio52-bio60.

224. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020;11:545413.

225. Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(3):285-98.

226. Cieřlik P, Hrycek A. Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*. 2012;45(2):119-28.
227. Presta M, Camozzi M, Salvatori G, Rusnati M. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology. *J Cell Mol Med*. 2007;11(4):723-38.
228. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*. 2004;104(1):92-9.
229. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006;79(5):909-12.
230. Kunes P, Lonský V, Mand'ák J, Brtko M, Kolácková M, Andřýs C, et al. Essential PTX3 biology (not only) for cardiologists and cardiac surgeons. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50(1):29-33.
231. Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bottazzi B, Doni A, Bondanza A, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*. 2000;96(13):4300-6.
232. Deban L, Bottazzi B, Garlanda C, de la Torre YM, Mantovani A. Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *Biofactors*. 2009;35(2):138-45.
233. Gout E, Moriscot C, Doni A, Dumestre-Pérard C, Lacroix M, Pérard J, et al. M-ficolin interacts with the long pentraxin PTX3: a novel case of cross-talk between soluble pattern-recognition molecules. *J Immunol*. 2011;186(10):5815-22.
234. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):38-54.
235. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):237-49.
236. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2007;292(5):L1039-L49.
237. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PloS one*. 2011;6(3):e17653.
238. Bozza S, Bistoni F, Gaziano R, Pitzurra L, Zelante T, Bonifazi P, et al. Pentraxin 3 protects from MCMV infection and reactivation through TLR sensing pathways leading to IRF3 activation. *Blood*. 2006;108(10):3387-96.
239. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1997;272(52):32817-23.
240. Ma YJ, Doni A, Skjoedt MO, Honoré C, Arendrup M, Mantovani A, Garred P. Heterocomplexes of mannose-binding lectin and the pentraxins PTX3 or serum amyloid P component trigger cross-activation of the complement system. *J Biol Chem*. 2011;286(5):3405-17.
241. Ishikawa G, Herzog EL. PTX3 in Granuloma Formation and Sarcoidosis: Helping Macrophages Accept a "Complement". *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(9):1064-5.
242. Ye W, Huang QD, Tang TY, Qin GY. Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19532.

243. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-66.
244. Caironi P, Masson S, Mauri T, Bottazzi B, Leone R, Magnoli M, et al. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(1):73-83.
245. Boutet MA, Nerviani A, Lliso-Ribera G, Leone R, Sironi M, Hands R, et al. Circulating and Synovial Pentraxin-3 (PTX3) Expression Levels Correlate With Rheumatoid Arthritis Severity and Tissue Infiltration Independently of Conventional Treatments Response. *Front Immunol.* 2021;12:686795.
246. Doni A, Mantovani A, Bottazzi B, Russo RC. PTX3 Regulation of Inflammation, Hemostatic Response, Tissue Repair, and Resolution of Fibrosis Favors a Role in Limiting Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Immunol.* 2021;12:676702.
247. Liu X, Li R, Xia M, Gao Y, Wang J, Pan L, et al. PTX 3 (pentraxin3) is associated with lung function among people with stable-stage smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung.* 2025;70:197-203.
248. Tana C, Cinetto F, Mantini C, Bernardinello N, Tana M, Ricci F, et al. Sarcoidosis and COVID-19: At the Cross-Road between Immunopathology and Clinical Manifestation. *Biomedicines.* 2022;10(10).
249. Wu Q, Guan SY, Dan YL, Zhao CN, Mao YM, Liu LN, et al. Circulating pentraxin-3 levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Biomark Med.* 2019;13(16):1417-27.
250. Huang XL, Zhang L, Duan Y, Wang YJ, Wang J. Association of Pentraxin 3 with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res.* 2016;47(3):223-31.

13. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, sarkoidoz tanı ve takibinde serum ve bronkoalveoler lavaj (BAL) Pentraxin-3 (PTX3) düzeylerinin klinik faydasını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen bu prospektif kohort çalışmasına, yeni tanı almış 24 sarkoidoz hastası ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 24 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tanı anında tüm katılımcılardan serum, sarkoidoz grubundan ek olarak BAL örnekleri alınmış; serum PTX3 ölçümleri 6. ve 12. aylarda tekrarlanmıştır. PTX3 düzeyleri ELISA yöntemiyle ng/mL cinsinden belirlenmiş; pulmoner fonksiyon testleri, klinik parametreler ve radyolojik evrelemeyle ilişkisi istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Tanı anındaki ortalama serum PTX3 düzeyi hasta grubunda $63,4 \pm 32,1$ ng/mL, kontrol grubunda $52,2 \pm 29,9$ ng/mL olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Serum PTX3 düzeyleri 6. ve 12. aylarda anlamlı değişiklik göstermedi. Hasta grubunda serum PTX3, FEV₁, FVC ve DLCO ile negatif yönde orta-güçte korelasyonlar gösterdi ($r = -0,51$ ile $-0,70$; $p < 0,05$). BAL PTX3 düzeyi, serum PTX3 ile pozitif korelasyon gösterse de radyolojik evre, tedavi kararı veya ekstrapulmoner tutulumla ilişki saptanmadı.

Sonuç: Serum PTX3 düzeyi, sarkoidozu sağlıklı bireylerden ayırmada yeterli tanısal değer sunmamış; ancak akciğer fonksiyon bozulmasıyla ilişkisi, hastalık aktivitesinin solunumsal yansımaları kısmen yansıtabileceğini göstermiştir. BAL PTX3 düzeyinin lokal inflamatuvar aktiviteyi gösterebileceği düşünüldüğünde, daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla klinik faydasının netleştirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz; Pentraxin-3; Bronkoalveoler lavaj; Biyobelirteç; Akciğer fonksiyon testleri

14. SUMMARY

Objective: To evaluate the clinical utility of serum and bronchoalveolar lavage (BAL) Pentraxin-3 (PTX3) levels for the diagnosis and monitoring of sarcoidosis.

Methods: In this prospective cohort conducted at the Department of Pulmonary Medicine, Gazi University, 24 newly diagnosed sarcoidosis patients and 24 age- and sex-matched healthy volunteers were enrolled. Serum samples were obtained from all participants at baseline, and BAL samples were collected from the patient group during diagnostic bronchoscopy. Serum PTX3 measurements were repeated at months 6 and 12. Concentrations were quantified by ELISA (ng/mL) and correlated with pulmonary function tests (PFTs), clinical parameters, and radiological stage.

Results: Baseline mean serum PTX3 was 63.4 ± 32.1 ng/mL in patients versus 52.2 ± 29.9 ng/mL in controls ($p > 0.05$). Serum PTX3 remained stable over 12 months. In the sarcoidosis cohort, serum PTX3 showed moderate inverse correlations with FEV₁, FVC, and DLCO ($r = -0.51$ to -0.70 ; $p < 0.05$). BAL PTX3 correlated positively with serum PTX3 ($r = 0.86$; $p = 0.014$) but was not associated with radiological stage, treatment regimen, or extrapulmonary involvement.

Conclusion: Serum PTX3 lacks sufficient discriminatory power to distinguish sarcoidosis from healthy subjects; however, its inverse relationship with lung function suggests potential as an indicator of pulmonary impairment. BAL PTX3 may reflect local inflammatory activity, yet its clinical relevance warrants confirmation in larger, multicentre studies.

Keywords: Sarcoidosis; Pentraxin - 3; Bronchoalveolar lavage; Biomarker;
Pulmonary function tests

