

Gazi Üniversitesi'ne Başvuran 100 Sarkoidoz Hastasının Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Evaluation of 100 Patients with Sarcoidosis in Gazi University, Turkey

Filiz Sadi Aykan¹, Haluk Türkteş², Nurdan Köktürk², Serpil Yeni Akten³

¹Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Akşehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Konya, Türkiye

Özet
Abstract

AMAÇ: Bu çalışmada sarkoidoz hastalarının tanı, tedavi ve klinik izlem süreçlerinin değerlendirilmesi ve hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Kliniğimizde 1994-2010 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı ile izleme alınan 100 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortalama tanı yaşları 44±12 yıl (22-82), kadın/erkek oranı 2,8 idi, cinsiyetler arasında tanı yaşları açısından farklılık saptanmadı. En sık görülen yakınmalar dispne, öksürük ve cilt yakınmaları idi. Erkeklerin %50, kadınların %17'sinde sigara kullanma öyküsü olduğu, sigara kullananların ileri evrelerde (evre 2-3) başvurduğu görüldü (p=0,006). Hastalarımızın %3'ünde ailesel sarkoidoz saptandı. Hastaların %96'sına tanı sırasında akciğer tomografisi yapıldığı görüldü. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE), sedimantasyon, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri ile hastalığın evresi arasında ilişki saptanmadı. En sık restriktif paternde olmak üzere hastaların %34'ünde tanı anında solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluğu ve %49'unda karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değerlerinde azalma olduğu görüldü. Birinci saniyedeki zorlu soluk verme hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) ve DLCO değerlerindeki azalma ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,01). Hastalarımızın %16'sında sarkoidoz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla konulurken diğer hastalarda doku tanısına yönelik bazı invaziv girişimler yapıldığı görüldü. En sık kullanılan invaziv yöntemler transbronşiyal biyopsi (%34), punch biyopsi (%31), mediastinoskopik veya transbronşiyal olarak yapılan mediastinal lenf nodu biyopsisi (sırasıyla %22 ve %9) idi. Tüm izlemeleri boyunca hastaların %43'üne tedavi verildiği görüldü. İzlem süreleri boyunca hastalardan 18'inde (%18) tanı sonrası dönemde relaps izlendi. Relaps'ın; ileri evre ve tanı anında tedavi verilmiş hastalarda daha sık olduğu görüldü (p<0,01 ve p: 0,04).

SONUÇ: Sarkoidoz, çeşitli klinik bulgularla seyredabilen, sık veya nadir görülebilen bulgularıyla ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken multisistemik bir hastalıktır. Kliniğimize ait verilerin değerlendirildiği bu çalışmada bulgularımız genel olarak literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Sarkoidoz, İnterstisyel akciğer hastalığı, tanı, tedavi

Geliş Tarihi/Received: 02.04.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.04.2014

OBJECTIVES: This study aimed to evaluate the diagnosis, treatment and clinical monitoring of the patients with sarcoidosis and to determine their general characteristics.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively examined demographic, clinical, laboratory and radiological findings of 100 patients who were followed-up with the diagnosis of sarcoidosis in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Chest Disease between 1994 and 2010.

RESULTS: Mean age of the patients was 44±12 years (22-82), female/male ratio was 2.8 and no difference of the age at diagnosis was found between the genders. Most commonly seen complaints included dyspnea, cough and skin disorders. It was reported that 50% of the men and 17% of the women had a history of smoking and that smokers were presented at advanced stages (Stage 2-3) (p=0.006). Three percent of our patients had familial sarcoidosis. It was seen that 96% of the patients had pulmonary tomography at the time of diagnosis. No correlation was detected between angiotensin-converting enzyme (ACE), erythrocyte sedimentation rate and serum and urine calcium levels and the disease stage. Of the patients, 34% showed impaired respiratory function test (RFT) results and 49% showed decreased diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) values, most commonly with restrictive pattern, at the time of diagnosis. Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and decreased DLCO values did not show a correlation with the stage of the disease (p<0.01). Of our patients, 16% were diagnosed with sarcoidosis based on clinical, laboratory and radiological findings, whereas other patients underwent some invasive interventions for tissue diagnosis. Most commonly used invasive methods included transbronchial biopsy (34%), punch biopsy (31%), mediastinoscopic or transbronchial mediastinal lymph node biopsy (22% and 9%, respectively). During the follow-up period, 43% of the patients received treatment. During the follow-up, 18 patients (18%) showed relapse in the period after the diagnosis. It was seen that relapse was more common in the patients with advanced stage, who have received treatment at the time of diagnosis (p<0.01 and p=0.04).

CONCLUSION: Sarcoidosis is a multisystemic disease that may have a course with several clinical findings and that should be absolutely considered in the differential diagnosis with its commonly or rarely observed findings.

KEY WORDS: Sarcoidosis, interstitial pulmonary disease, diagnosis, treatment

GİRİŞ

Sarkoidoz ilk kez 1887 yılında Jonathan Hutchinson tarafından yüzünde ve kollarında cilt lezyonları olan bir hastada tanımlanmış ve "Mortimer'in hastalığı" olarak adlandırılmıştır. Yıllar içinde klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tanımlanan ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan sarkoidoz, tutulan bölgelerde kazeifiye olmayan granülatöz inflamasyon



Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Filiz Sadi Aykan; Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye. Tel/Phone: +90 532 777 74 49 E-posta/E-mail: filizsadi@yahoo.com

©Telif Hakkı 2014 Türk Toraks Derneği - Makale metnine www.toraks.dergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.toraks.dergisi.org

yonla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu'nun 2009 yılında yayınlanan çalışmaları dikkate alındığında ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak tahmin edilmektedir [1].

Sarkoidoz, rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi konstitusyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait belirtiler ile de karşımıza çıkabilmektedir. Sarkoidozda tüm organ sistemleri tutulabileceği gibi vakaların %90'ında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir [2,3]. Hastalığın doğal seyirinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili henüz verilerin olmaması ve tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı tedavi endikasyonları sarkoidozun tartışmalı konularındandır. Ancak hastalığın en önemli özelliği spontan remisyon oranının %60-70 olması ve kronik seyirli hastalığın sadece %10-30 oranında gözlenmesidir. Bu nedenle sarkoidoz genel olarak benign seyirli ve iyi prognozlu hastalıklar grubunda değerlendirilmektedir. Ölüm oranları sıklıkla solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere %1-5 arasında değişmektedir [4].

Bu çalışmada, 1994-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastaların tanı, tedavi ve klinik izlem süreçlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamızda 1994-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı ile izleme alınan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 120 hastanın isim bilgilerine ulaşıldı, ancak bunlardan 20 hastaya ait veriler çalışmamız için yeterli olmadığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait demografik veriler, başvuru semptomları, tanı yöntemleri, hastalık evreleri, aile hikayeleri, sigara kullanma öyküleri, laboratuvar verileri (ACE, sedimentasyon, kan ve idrar kalsiyum düzeyleri, SFT bulguları), tanı anındaki tüberkülin deri testi (PPD) değerleri, ekstrapulmoner tutulumları, tedaviye yanıt, relaps ve remisyon durumları çalışma için dizayn edilmiş dijital veri tabanına kaydedildi.

TANI

Tanı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile histolojik olarak tipik kazeifikasyon göstermeyen epitelioid hücreli granülomların gösterilmesi ve granülatöz iltihaba yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu [5].

Biyokimyasal İncelemeler

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi; kinetik metod ile ölçüldü, 8-52 U/L arası değerler normal olarak kabul edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); bir tüpe konulan eritrositlerin birim zamanda çökme hızları ölçülerek bulundu, kadınlarda 20mm/saat, erkeklerde 15 mm/saat üzeri yüksek olarak değerlendirildi. Serum kalsiyum düzeyi; hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 10.6 mg/dl ve üzeri yüksek olarak kabul edildi. Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde kalorimetrik yöntemle analiz edildi, 300 mg/lt'nin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

Tüberkülin Deri Testi

Beş tüberkülin ünitesi (0,5 mL) tüberkülin solüsyonu (PPD), 27 numaralı iğne ile ön kolun ön yüzüne intradermal olarak yapıldı. Enjeksiyon yapıldıktan sonra 72. saatte endürasyon ölçüldü. Endürasyon çapı 0-4 mm arasında olanlar negatif olarak kabul edildi.

Solunum Fonksiyon Testi

Oturur pozisyonda SensorMedics Vmax 20 spirometrisi (SensorMedics Corp., Yorba Linda, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Birinci saniyedeki zorlu soluk verme hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁/FVC ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) için hastanın yaşı, cinsiyeti ve boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi kaydedildi. DLCO için ayrıca hastanın hemogloblin ile düzeltilmiş değerleri alındı. FEV₁/FVC <%70, vital kapasite (VC) >%80 olması *obstrüktif patern* olarak değerlendirildi, FEV₁/FVC'nin %61-69 olması hafif, %45-60 arası olması orta, <%45 olması ağır obstrüksiyon olarak sınıflandırıldı. FEV₁/FVC >%70, VC ve FEV₁ <%80 olması *restriktif patern* olarak değerlendirildi, VC'nin %66-80 olması hafif, %51-65 olması orta, <%51 olması ağır restriksiyon olarak sınıflandırıldı. FEV₁/FVC <%70, FEV₁ ve VC <%80 olması *mikst patern* olarak kabul edildi. DLCO'nun beklenen değerin %80'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak kabul edildi. DLCO'daki, azalma %61-80 arası ise hafif, %41-60 arası ise orta, <%41 ise ağır olarak sınıflandırıldı [2,6].

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Klinik yanıt; pulmoner semptomlarda ve varsa ekstrapulmoner organ tutulumuna bağlı görülen semptomlarda düzelleme veya azalma olarak tanımlandı. Laboratuvar yanıtı; başlangıç değerlerine göre kan ACE, kan ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, sedimentasyon değerlerinde azalma, SFT değerlerinde FVC'de %10, DLCO'da %15'lik düzelleme olarak tanımlandı [7]. Tedavi öncesi akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografisine (BT) göre tedavi sonrası gerileme veya tam düzelleme izlenmesi ise radyolojik yanıt olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtının olduğunun kabul edilmesi klinik, laboratuvar veya radyolojik yanıt parametrelerinden en az ikisinde düzelleme olması şartı arandı. Yeni ortaya çıkan semptomlar veya mevcut semptomlarda artış, aktivite belirteçleri olan kan ACE, kan ve idrar kalsiyumu, sedimentasyon değerlerinde yükselme, FVC ve DLCO'da düşme, akciğer grafisi ve/veya toraks BT'de yeni ortaya çıkan bulgular veya mevcut bulgularda artış izlenmesi relaps olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler yüzde değerleri ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square (X²) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Bütün istatistiksel

analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

1994-2010 yılları arasında sarkoidoz tanısı alan 100 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, yıllık tanı alan hasta sayısının 2003 yılından sonra önceki yıllara nazaran belirgin artış gösterdiği izlendi. Çalışma kapsamında değerlendirilen 100 hastadan 74'ü (%74) kadın, 26'sı (%26) erkek idi. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 44 ± 12 (22-82) idi. Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların tanı yaşları benzer bulundu. Sigara kullanma oranı erkeklerde %50 iken kadınlarda %17 olarak bulundu. Hastaların 3'ünde (%3) familial sarkoidoz öyküsü mevcuttu. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastalarımızın tanı anındaki yakınmaları ve klinik bulguları göz önüne alındığında; dispne (%69) ve öksürük'ün (%57) en sık görülen yakınmalar olduğu ve hastaların %32'sinde cilt bulgularının izlendiği görüldü. Tanı anında kaydedilen klinik bulgu ve yakınmalar, görülme sıklıkları ile birlikte Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastalarımızın %16'sında ($n=16$) sarkoidoz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak konulurken diğer

hastalarda doku tanısına yönelik bazı invaziv girişimler yapıldığı görüldü. En sık kullanılan invaziv yöntemler transbronşiyal biyopsi (%34), punch biyopsi (%31), mediastinoskopik veya transbronşiyal olarak yapılan mediastinal lenf nodu biyopsisi (sırasıyla %22 ve %9) idi. Kullanılan diğer yöntemler ise periferik lenf nodu biyopsisi (%5), açık akciğer biyopsisi (%3,6) ve diğer organ biyopsileri (%2,3) idi. Tanı sürecinde hastaların tümüne akciğer grafisi çekilirken, 96 (%96) hastaya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Hastaların tanı sırasında akciğer grafilerine göre evrelemlenmeleri Tablo 1'de verilmiştir. Aynı zamanda BT çekilen hastalar BT bulgularına göre evrelemlendiğinde hastaların %72'sinin evre 2 olduğu, %32,2'sinde evrenin arttığı görüldü.

Sigara kullanmış veya halen kullanmakta olan hastaların %76,7'sinin evre 2 ve 3 gibi ileri evrelerde, sigara kullanmayan hastaların %55,7'sinin evre 0 ve 1 gibi erken evrelerde tanı aldığı görüldü. Sigara kullanımı ile geç evrelerde tanı alınması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,006$).

Tanı sürecinde PPD testi yapılan 64 hastanın 38'inde (%59) testin negatif olduğu görüldü. Tanı anındaki aktivite belirteçleri incelendiğinde; ACE düzeyi bakılan hastaların %56'sında düzeylerin normalden yüksek ve ortalama değerin $67,3 \pm 52$ olduğu, %3'ünde serum kalsiyum yüksekliği, %14'ünde hiperkalsiyüri ve %50 hastada sedimentasyon yüksekliği olduğu görüldü. Hastaların %34'ünde SFT'de bozukluk mevcut-

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı	100
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	26 (26)
Kadın	74 (74)
Yaş, ortalama\pmSS (aralık), yıl	44\pm12 (22-82)
Yaş gruplarına göre dağılım, n (%)	
20-29 yaş	10 (10)
30-39 yaş	27 (27)
40-49 yaş	22 (22)
>50 yaş	41 (41)
Meslek grubu, n (%)	83 (100)
Ev hanımı	40 (48)
Memur	18 (22)
Öğretmen	11 (13)
Esnaf	7 (8)
Sağlık personeli	3 (4)
Diğer	4 (5)
Tanı anında sigara kullanımı, n (%)	
Yok	70 (70)
Var	8 (8)
Bırakmış	22 (22)
Tanı sırasındaki evre	
Evre 0	2 (2)
Evre 1	44 (44)
Evre 2	43 (43)
Evre 3	11 (11)

ortalama \pm SS: ortalama \pm standart sapma

Table 2. Sarkoidoz hastalarının tanı anındaki klinik bulgu ve yakınmaları

Klinik bulgu-yakınma	Hasta sayısı (%)
Dispne	69 (69)
Öksürük	57 (57)
Cilt bulgusu	32 (32)
Eritema nodozum	24 (24)
Eritema nodozum dışı	8 (8)
Halsizlik- yorgunluk	22 (22)
Eklemler yakınmaları	22 (22)
Göğüs ağrısı	21 (21)
Göz bulgusu	12 (12)
Nörolojik yakınma	11 (11)
Baş ağrısı	2 (2)
Baş dönmesi	9 (9)
Ateş	9 (9)
Balgam	9 (9)
Gece terlemesi	9 (9)
Kas-iskelet yakınmaları	9 (9)
Myalji	7 (7)
Kemik ağrıları	4 (4)
Kilo kaybı	7 (7)
Hemoptizi	4 (4)

Tablo 3. Hastaların evrelere göre tedavi alma oranları

Evre		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	Toplam n
Tedavi durumu	Var	0 (0)	8 (18,2)	27 (62,8)	8 (72,7)	43
	Yok	2 (100)	36 (81,8)	16 (37,2)	3 (27,3)	57
Toplam		2 (100)	44 (100)	43 (100)	11 (100)	100

tu, %18,1'inde restriktif, %11,7'sinde obstruktif ve %4,3'ünde mikst paternin hakim olduğu görüldü. Hastaların %49'unda DLCO değerlerinde azalma olduğu kaydedildi. Biyokimyasal aktivite belirteçleri ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, SFT parametrelerinin hastalık evresinin artmasıyla azaldığı, bu azalmanın FEV₁, FVC ve DLCO'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla p=0,007/0,007/0,01) görüldü.

Sarkoidoz tanısı alan hastalarımızın %98'inde akciğer tutulumu gözlenirken %43'ünde akciğer dışı organ tutulumlarının olduğu ve en sık ekstrapulmoner tutulumun cilt tutulumu (%32) olduğu görüldü. Ekstrapulmoner tutulumlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kadınlarda (%48,6) erkeklere (%26,9) oranla daha fazla olduğu görüldü (p=0,09). Ekstrapulmoner tutulum oranları 40 yaş altı hastalarda (%56), 40 yaş üzerindekiilere göre (%33,8) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,02). Ayrıca hastalık evresindeki artış ile ekstrapulmoner tutulum oranlarının azaldığı saptandı (p=0,03).

Tüm izlem süreçleri göz önüne alındığında, hastaların 57'sinin (%57) tedavisiz izlendiği, 43'üne (%43) ise değişik dönemlerde tedavi verildiği görüldü. Evrelere göre tedavi verilme oranları Tablo 3'te özetlenmiştir. Tedavi verilen hastaların %38'ine (n:38) tanı anında tedavi başlandığı ve bu hastaların tümüne steroid tedavisi verildiği (33'üne metilprednizolon, 3'üne deflazokort, 2'sine fluokortolon), steroid tedavisine ek olarak 1 hastada azotioprin diğer 1 hastada ise pentoksifilin kullanıldığı görüldü. Steroid tedavi süresinin 1 ay ile 24 ay arasında değiştiği, ortalama tedavi süresinin 7,8±5,5 ay olduğu görüldü. Ayrıca sistemik tedavi verilmeden izlenen 57 hastanın 21'ine izlem süresinde inhale kortikosteroid tedavi verildiği izlendi.

İzlem süreleri boyunca hastalardan 18'inde (%18) tanı sonrası dönemde relaps (12 hastada birer relaps, 6 hastada üçer relaps) olduğu görüldü. Tanı sırasında tedavi verilmeden izlenen ve tedavi verilen hastalarda relaps gözlenme oranlarının sırasıyla %8,1 ve %34,2 olduğu görüldü (p<0,01). Relaps görülmesi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmazken, ileri evrelerde başvuran hastalarda relaps görülme sıklığının erken evrelere kıyasla daha fazla olduğu izlendi (p=0,04). Tedavisiz olarak izlenen 57 hastadan 11'inin ilk poliklinik kontrolleri ve tanı aşamasından sonra takiplerine gelmediği, takiplere devam eden ve tedavisiz izlenen 46 hastadan 14'ünün (%30) izlemde spontan remisyona girdiği gözlemlendi. Tedavi verilen 43 hastanın 28'inde tedaviye yanıt alınırken, 7 hastanın tedaviye yanıtı yok, 6 hastanın takipsiz, 2 hastanın henüz tedavi altında olduğu görüldü. Tedaviye yanıtı izlenebilen 35 hasta değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, hastalık evresi ve multiorgan tutulumunun tedaviye alınan

yanıtta anlamlı etki göstermediği ancak tanı ACE düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalarda (88±77), tedaviye yanıtı olmayan hastalara (46±23) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,04).

Tedavi alan hastaların 29'unda (%67) değişik şiddetlerde olmak üzere yan etkiler kaydedildiği görüldü. Tüm tedavi alan hastalar arasında en sık görülen yan etkinin %44,1 ile kilo artışı ve ödem olduğu, bunu %30,2 ile kas güçsüzlüğü, %20,9 ile endokrin ve metabolik bozuklukların (hiperglisemi, hiperprolaktinemi, adet düzensizliği, kıllanma artışı vb.) izlediği görüldü. Ayrıca hastaların %13,9'unda cilt yan etkileri, %11,9'unda osteopeninin kayıtlara geçtiği izlendi.

İki hastanın izlemde eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan hastalardan birinin; 82 yaşında sarkoidoz tanısı alan evre 3 olarak izlenen, eşlik eden KOAH, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulunan bir hasta olduğu, diğerinin ise 62 yaşında evre 2 sarkoidoz tanısı alan, eşlik eden astım ve Behçet hastalığı tanıları bulunan hasta olduğu izlendi. İki hastanın da solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği görüldü.

TARTIŞMA

Sarkoidoz klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları tanımlanan ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan multisistemik bir hastalıktır. Kliniğimizde takip edilen 100 sarkoidoz hastasının değerlendirildiği çalışmamızda yıllık tanı alan hasta sayısının 2003 yılından sonra belirgin artış gösterdiği görülmüştür. Hastaların %26'sı erkek, %74'ü kadın, %48'i ev hanımıydı ve %3 hastada ailesel sarkoidoz olduğu görüldü. Hastaların %70'inin sigara kullanmadığı, sigara kullanan hastaların daha ileri evrelerde başvurduğu izlendi. Tanı; hastaların %16'sına klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak, %84'ünde doku örnekleme ile konuldu. En sık kullanılan tanısal invaziv yöntemin transbronşiyal biyopsi olduğu görüldü. SFT yapılan hastaların %34'ünde anormallik saptandı. Diffüzyon ölçümü yapılan hastaların %49'unda DLCO'da azalma olduğu izlendi. Hastaların %98'inde akciğer tutulumu, %43'ünde ekstrapulmoner tutulum olduğu, en sık ekstrapulmoner tutulumunda eritema nodozum dahil olmak üzere cilt tutulumu (%32) olduğu görüldü. Hastaların %57'sinin tedavisiz izlendiği, %43'üne ise tedavi verildiği görüldü. Tanı sonrasında hastaların %18'inde relaps görüldüğü, tedavisiz izlenen 46 hastanın ise %30'unun spontan remisyona girdiği izlendi.

Sarkoidoz tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Hastalık en yüksek insidansına 20-40 yaşları arasında ulaşırken, özellikle iskandinav ülkeleri ve Japonya'da yaşayan kadınlarda insidansın 50 yaş üzerinde ikinci bir pik yaptığı görülmüştür [8,9]. Musellim ve ark. [1] (TTD Klinik

Sorunlar Çalışma Grubu) tarafından Türkiye'de 293 sarkoidoz hastası üzerinde yapılan çalışmada, hastalığın kadınlarda daha sık (kadın/erkek: 2,08) olduğu ve kadınların tanı yaşlarının erkeklere kıyasla 10 yıl daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,001$). ACCES çalışmasında kadın/erkek oranı 1,77 olarak rapor edilmiştir [10]. Gribbin ve ark. [11] tarafından yapılan İngiltere çalışmasında ise bu oranın 1,11 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda TTD çalışmasına benzer olarak hastaların %74'ünün kadın, %26'sının erkek olduğu (kadın/erkek: 2,8) görülmüştür. Ancak TTD çalışmasından farklı olarak hastalarımızın tanı yaşları ortalaması 44 ± 13 (min-max: 22-82) olup, yaş ortalamaları açısından cinsiyet grupları arasında fark bulunmamıştır ($p:0,66$). Hastalarımız tanı yaşlarına göre gruplandırıldığında 30-49 yaşlar arasında birikim olmakla birlikte en büyük pik'in 50 yaş üzeri grupta olduğu görülmüştür.

Yapılan birçok çalışmada sarkoidozun çevresel ve mesleki maruziyet ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. ACCESS çalışmasında, öğretmenlerde sarkoidoz görülme sıklığının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür [12]. Bir başka çalışmada ise fotokopi çekimi ile uğraşanlarda sarkoidoz riskinin arttığı bildirilmiştir [13]. Türkiye'de Musellim ve ark. [1] yaptığı çalışmada (TTD çalışması) ise olguların yarısının ev hanımı olduğu görülmüş ve hastalıkla ilişkilendirilecek mesleki bir etkilenme saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TTD çalışmasındaki benzer olarak hastaların %48'inin ev hanımı olduğu görülmüştür. Mesleki dağılım ile hastalık arasında ilişki kurulabilecek bir mesleki maruziyet saptanmamıştır.

Ailesel sarkoidoz vakası görülme oranlarının ACCES çalışmasında [14] %3 McGrath ve ark. [15] çalışmasında ise %5,9 olduğu görülmüştür. TTD çalışmasında ise bu oran diğer çalışmalara göre daha düşük olarak (%1) rapor edilmiştir [1]. Bizim çalışmamızda hastalarımızdan 3 tanesinde ailesel sarkoidoz öyküsü olduğu görülmüş ve görülme oranı ACCES çalışmasına benzer olarak %3 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarımızın %70'inin hiç sigara kullanmadığı görülmüştür. Türkiye'de normal popülasyonda erkeklerin sigara içme oranının %65, kadınların ise %25 olduğu dikkate alınırsa; hem erkek hem kadın sarkoidozlu hastalarımızda sigara içme oranının genel popülasyona oranla düşük olduğu sonucuna varılabilmektedir. Zira literatür verileri değerlendirildiğinde; Douglas ve ark. [16] 1987'de, Harf ve ark. [17] 1986'da, yaptıkları çalışmalarında ve TTD'nin 2009'da yayınlanan Türkiye çalışmasında sarkoidozlu hastalarda sigara içme oranlarının düşük olduğu vurgulanmıştır [1,16,17]. ACCES çalışmasında da sigara kullanımı ve sarkoidoz arasında negatif ilişki varlığı belirtilmiştir [12]. Öte yandan Gupta ve ark. [18] yayınladığı vaka kontrol çalışmalarında ise böyle bir ilişkinin olmadığı savunulmuştur.

Sarkoidozlu hastalarda en sık görülen klinik bulgular dispne, kuru öksürük, ve göğüs ağrısıdır. TTD'nin çalışmasında en sık yakınmanın %53,2 ile öksürük olduğu ve bunu sırasıyla %40,3 ile dispne, %22,5 ile göğüs ağrısının izlediği rapor edilmiştir [19]. Aynı çalışmada cilt bulgularının hastaların %30,7'sinde bulunduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda TTD çalışmasından farklı olarak en sık görülen klinik

yakınmanın dispne olduğu (%69), bunu öksürük (%57) ve cilt bulgularının (%32) izlediği görülmüştür.

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında değişik radyolojik bulgulara rastlamak mümkün olmaktadır [20]. Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemede akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda akciğer tomografisine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve araştırmacıların tecrübelerine göre sarkoidoz tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'unda akciğer tomografisi gerektiren durumlara rastlanmaktadır [4]. Bizim çalışmamızda tanı aşamasında hastaların tümüne akciğer grafisi çekildiği, ancak bunun yanı sıra hastaların %96'sına aynı zamanda akciğer BT çekildiği görülmektedir. Hastalık başlangıcında çekilen BT'nin prognostik değerleri sınırlıyken, aktif inflamasyon ve fibrozis ayırımında oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Ancak yine de bu oranın, literatür verileri doğrultusunda değerlendirildiğinde oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın tanı anındaki akciğer grafilerine göre sınıflandırılmaları (Tablo 1) incelendiğinde; 2 (%2) hastanın evre 0 olduğu ve hiçbir hastanın tanı anında evre 4 olmadığı görülmüştür. Bu veriler evre 0 ve evre 4'teki hasta azlığı dışında literatür verileriyle benzer bulunmuştur. Tanı anında aynı zamanda BT ile değerlendirilen 96 hastanın BT'ye göre evrelemleri yapıldığında evreleme sonuçlarında değişiklikler olduğu ve hastaların %72'sinin evre 2 olduğu dikkat çekmiştir. Tomografinin evreleme üzerine etkisi detaylandırıldığında 96 hastadan 35'inin (%36,4) evresinde değişiklik olduğu bunların 4 tanesi dışındakilerin (%32,2) evresinin ilerlediği görülmüştür. BT'nin 1/3 vakada hastalık evresini akciğer grafisine göre en az 1 evre arttırdığı ancak vakaların büyük kısmında akciğer grafisi evrelemesi ile uyumlu sonuçlar verdiği izlenmiştir.

Sarkoidozlu hastalarda sigaranın evre üzerine etkisi ile ilgili olarak 2010 yılında Gupta ve ark. [18] çalışmasında sigaranın evre üzerine etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır. Öte yandan sigaranın sarkoidoza karşı koruyucu olduğunu savunan Douglas ve ark. [16] çalışmalarında sigara içmeme ve sarkoidoz sıklığı arasındaki ilişkinin evre 1 hastalarda daha belirgin olduğu, bu ilişkinin evrenin artmasıyla azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sigara kullanmış ve kullanan hastaların %76,7'sinin tanı anında evre 2 veya 3 gibi ileri evrelerde olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Bu sonuç istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuş ve Douglas ve ark. [16] çalışmasını desteklediği düşünülmüştür. Sigara kullananların daha ileri evrelerde tanı almalarına, semptomlarının sigaraya bağlı olduğunu düşünerek geç başvurularının etkili olabileceği de düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların tanı sürecinde kaydedilen laboratuvar ve SFT bulgularının evrelere göre değişimi incelenmiş; tanı anında hastalarımızın %56'sında yüksek bulunan ACE, %1'inde yüksek saptanan serum kalsiyum ve %14'ünde yüksek saptanan idrar kalsiyum düzeyi ile hastalık evresi arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Sedimentasyon değerlerinin evre artışıyla artıyor, FEV₁/FVC değerlerinin ise düşüyor olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan evrenin ilerlemesiyle FEV₁, FVC ve DLCO değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü SFT parametreleri arasında en sensitif olanıdır. Akciğer grafisi normal olan sarkoidoz hastalarının yaklaşık %15-25'inde DLCO'da düşüklük olabileceği rapor edilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda hastaların %53'ünde tanı sırasında değişik derecelerde DLCO düşüklüğü olduğu görülmüştür. Evre 0 hastaların hiçbirinde düşüklük görülmezken, diğer tüm gruplarda ağır DLCO düşüklüklerinin olabileceği gözlenmiştir.

Ekstrapulmoner tutulum oranları TTD çalışmasında %40,6, ACCESS çalışmasında ise %36 olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise %43 olduğu görülmüştür. ACCESS çalışmasında ekstrapulmoner tutulumlar açısından yaş grupları arasında fark bulunmazken kadınların 40 yaş üzerinde olma eğilimleri ve erkeklerden daha sık tutulum gösterdikleri sonucuna varılmıştır [22]. TTD çalışmasında ise yaş ve cinsiyet grupları arasında fark saptanmazken, göz tutulumunun 40 yaş altında daha sık olduğu rapor edilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda; ACCESS çalışmasına benzer olarak ekstrapulmoner tutulum oranlarının kadınlarda (%48,6) erkeklere (%26,9) oranla daha fazla olduğu ($p=0,09$), tutulum gösteren kadınların erkeklere oranla daha ileri yaşlarda başvurduğu sonucu elde edilmiştir. Ayrıca ekstrapulmoner tutulumun yaş ile ters orantılı arttığı, 40 yaş altı grupta 40 yaş üzerine göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır ($p=0,02$).

Sarkoidoz hastalarında tedavi planı genellikle semptom bazlı olarak yapılmaktadır. Sarkoidozda potansiyel olarak tehlikeli olabilecek; nörosarkoidoz, kardiyak tutulum, hiperkalsemi ve topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu mutlak tedavi endikasyonlarıdır [23]. Genel olarak diğer bir endikasyon da hastalığın progresyon gösterdiği durumlardır. Bunların dışında, hastalığın yüksek spontan remisyon oranları ve tedavinin yan etkilerinden dolayı, asemptomatik veya hafif seyirli vakaların tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Semptomatik evre 2 ve 3 hastalarda klinik şartlar uygunsa 6-12 aylık izlemden sonra tedavi açısından değerlendirilmelidir. Öte yandan izlem sırasında veya başlangıçta ciddi semptomların, SFT bozukluğunun, diffüz infiltrasyon ve alveolit düşündürülen bulguların varlığında beklenmeden tedavi başlanmalıdır [3,23,24]. Kronik olgularda genellikle ilerleyici ve tedavi gerektiren hastalık söz konusudur. Bu nedenle hastalığın 2 yıldan daha uzun sürdüğü ve son 3 ay içinde solunum fonksiyonlarında progresif kayıp saptanan hastalar tedaviye alınmalıdır [25].

Güncel olarak sarkoidoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaç sistemik kortikosteroidlerdir [23]. Çalışmamızda tedavi verilen hastaların tümüne steroid tedavisi verildiği, sadece bir hastanın 3. relapsında yan etkilerden şikayetçi olması nedeniyle steroidsiz tedavi planı yapıldığı görülmüştür. Steroid olarak hastaların büyük çoğunluğunda metilprednizolon kullanılırken, bazı hastalarda deflazokort veya fluokortolon'un tercih edildiği görülmüştür. Literatür verilerinde de özellikle 50 yaş üzeri hastalarda deflazokortun osteoporoz yan etkisinin daha az olması nedeniyle tercih edilebileceği önerilmektedir [26,27].

Geniş vaka serilerinde tedavisiz izlenen hastalardaki spontan remisyon oranlarının %60-70'lerde olduğu gösterilmiştir [4].

Araştırmacıların genel görüşü steroidlerin hastalığın doğal seyrini değiştirmediği, hatta steroidle remisyona sokulan hastalarda relaps oranlarında artış olabileceği yönündedir [28]. Gottlieb ve ark. [29] çalışmalarında; kortikosteroid ile remisyona sokulan hastaların %74'ünde tekrar relaps gözlendiğini rapor etmesi bu kanıyı desteklemektedir. Çalışmamızda tanı anında tedavi verilen gruptaki 38 hastanın 13'ünde (%34,2) relaps görülürken, tedavisiz izlenen gruptaki 62 hastanın sadece 5'inde (%8,1) relaps görülmesi; tedavi verilen hastalarda relaps sıklığının daha fazla olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu konuda sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesi için tedavi gruplarının iyi randomize edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Yapılan birçok çalışma, steroidlerin kilo alımı, ciltte kalınlaşma, uyku bozuklukları, osteoporoz ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi yan etkilerinin düşük dozlarda dahi olsa ortaya çıkabileceği, özellikle uzun süreli kullanımlarda enfeksiyon ve steroid ilişkili diyabet için de anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [30,31]. Steroid yan etkilerinin takibi açısından sarkoidoz hastalarına yönelik spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Çalışmamıza alınan hastaların dosyaları yan etkiler açısından incelendiğinde tedavi alan hastaların %67'sinde değişik derecelerde yan etki gözlendiği kaydedilmiştir. En sık görülen yan etkilerin kilo artışı ve ödem olduğu (%40,1), direkt olarak steroid kullanımı ile ilişkilendirilemeye de hastaların %11,6'sında osteopeni olduğu kaydedilmiştir.

Hastalığın genel mortalitesinin popülasyon çalışmalarında %1-5 arasında değiştiği rapor edilmektedir [5]. Ölüm genellikle progresif solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmaktadır. En sık nedenin solunum yetmezliği olduğu rapor edilse de bazı otopsi çalışmalarında kardiyak sarkoidozun ön planda olduğu görülmektedir [28,32]. Bizim çalışmamızda eşlik eden diğer sistemik hastalıkları olmakla birlikte 2 (%2) hastanın izlem de exitus olduğu görülmüş, hastaların progresif solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği öğrenilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, hastaların izlem sürelerinin 3 ay ile 21 yıl arasında değişmesine rağmen ortanca izlem süresinin 26 ay olması, 13'ünün ise 9 ayın altında takip süresine sahip olması; bazı istatistiksel analizler ve sağlıklı sonuçların elde edilmesi açısından çalışmanın sınırlılıkları arasında görülmüştür.

Sonuç olarak; sarkoidoz, çeşitli klinik bulgularla seyredilebilen, sık veya nadir görülebilen bulgularıyla ayırıcı tanıya mutlaka düşünülmesi gereken multisistemik bir hastalıktır. Kliniğimize ait verilerin değerlendirildiği bu çalışmada, sarkoidoz tanılı hastalarımızın yaklaşık 4'te 3'ünün kadın ve yaklaşık yarısının ev hanımı olduğu, ortalama tanı yaşının 44 ve cinsiyetler arasında tanı yaşları açısından fark bulunmadığı, sigara ve hastalık arasında literatürde geçen negatif korelasyonun çalışmamız hastalarında da gözlendiği ancak sigara kullanan hastaların daha ileri evrelerde tanı aldığı, en sık ekstrapulmoner tutulumun cilt tutulumu olduğu, ekstrapulmoner tutulumların kadınlarda, 40 yaş altında ve düşük evrelerde daha sık olduğu, tanı anında tedavi verilenlerde ve ileri evre sarkoidoz hastalarında relaps sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olarak planlandığı için hastalardan onam formu alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.T., F.S.A.; Tasarım - H.T., F.S.A.; Denetleme - H.T., F.S.A., N.K.; Kaynaklar - F.S.A.; Veri toplanması ve/veya işleme - H.T., F.S.A., S.Y.A.; Analiz ve/veya yorum - F.S.A., N.K., S.Y.A.; Literatür taraması - F.S.A.; Yazıyı yazan - F.S.A.; Eleştirel inceleme - F.S.A., H.T., N.K., S.Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Gazi University Faculty of Medicine.

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, the informed consent forms were not able to be taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.T., F.S.A.; Design - H.T., F.S.A.; Supervision - H.T., F.S.A., N.K.; Funding - F.S.A.; Data Collection and/or Processing - H.T., F.S.A., S.Y.A.; Analysis and/or Interpretation - F.S.A., N.K., S.Y.A.; Literature Review - F.S.A.; Writer - F.S.A.; Critical Review - F.S.A., H.T., N.K., S.Y.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:907-12. [\[CrossRef\]](#)
- Fishman AP, Elias JA. Systemic sarcoidosis. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 2 v.p.1125-42.
- Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2004;25:521-30. [\[CrossRef\]](#)
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:56s-68s.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
- Kieszko R, Krawczyk P, Michnar M, et al. The yield of endobronchial biopsy in pulmonary sarcoidosis: connection between spirometric impairment and lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage fluid. *Respiration* 2004;71:72-6. [\[CrossRef\]](#)
- Keir G, Wells AU. Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test? *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:409-18. [\[CrossRef\]](#)
- Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:424-8. [\[CrossRef\]](#)
- Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American

- Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999;14:735-7. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9. [\[CrossRef\]](#)
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-5. [\[CrossRef\]](#)
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30. [\[CrossRef\]](#)
- Rybicki BA, Amend KL, Malariik MJ, Iannuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:49-55.
- Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-91. [\[CrossRef\]](#)
- McGrath DS, Daniil Z, Foley P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000;55:751-4. [\[CrossRef\]](#)
- Douglas JG, Middleton WG, Gaddie J, et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 1986;41:787-91. [\[CrossRef\]](#)
- Harf RA, Ethevenaux C, Gleize J, et al. Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis. Results of a case-control study. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:625-31.
- Gupta D, Singh AD, Agarwal R, et al. Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27:19-26.
- Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology* 2011;16:446-50. [\[CrossRef\]](#)
- Criado E, Sanchez M, Ramirez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1567-86. [\[CrossRef\]](#)
- Lynch JP, 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:53-74. [\[CrossRef\]](#)
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9. [\[CrossRef\]](#)
- Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008;335:26-33. [\[CrossRef\]](#)
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533-48. [\[CrossRef\]](#)
- Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis. *Chest* 1991;99:301-9. [\[CrossRef\]](#)
- Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 1993;6:116-9.
- Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:501-18. [\[CrossRef\]](#)
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111:623-31. [\[CrossRef\]](#)
- Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:575-84. [\[CrossRef\]](#)
- McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:131-7. [\[CrossRef\]](#)
- Tachibana T, Iwai K, Takemura T. Sarcoidosis in the aged: review and management. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:465-71. [\[CrossRef\]](#)