



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ HASTALARINDA UYKUDA
SOLUNUM BOZUKLUKLARININ KLİNİK VE
POLİSOMNOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.ÖZLEM ATAĞU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE – 2020



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ HASTALARINDA UYKUDA
SOLUNUM BOZUKLUKLARININ KLİNİK VE
POLİSOMNOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZLEM ATAĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. ALİ NİHAT ANNAKKAYA

Tez Danışmanı

DÜZCE - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, özverili yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya'ya, hem tezimde büyük emeği olan hem de eğitimim boyunca ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Prof. Dr. Peri Meram Arbak'a, Doç. Dr. Pınar Yıldız 'a başta olmak üzere yine eğitimimde çok büyük katkıları olan Prof. Dr.Öner Abidin Balbay ve Prof. Dr. Ege Güleç Balbay'a olmak üzere emeği çok olan diğer tüm hocalarıma ve sevgili asistan arkadaşlarıma ayrıca bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemi sağlayan ilk öğretmenlerim olan canım anne babama; sevgisi, desteği ile daima yanımda olan hem hocam, hem annem olan Prof. Dr. Safinaz Ataoğlu'na ve canım sevgili eşim Dr. Mustafa Buğra Ataoğlu'na ve minik kızım Elif Defne Ataoğlu'na sonsuz ve içten teşekkür ederim.

Dr.Özlem ATAÖĞLU



Sarkoidoz Hastalarında Uykuda Solunum Bozukluklarının Klinik ve Polisomnografik Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Çalışmada sarkoidoz hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) sıklığının ve buna etkili olan klinik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde tanı almış ardışık 60 sarkoidoz hastasına uykuda OSAS riskini değerlendirilmek için Epworth Uykululuk Ölçeği, Stanford Uykululuk Ölçeği, Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği, Berlin Anketi, STOP ve STOPBANG anketleri uygulandı ve polisomnografi (PSG) testi yapıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 50 ± 11 olan 45 (%75) kadın, 15 (%25) erkek toplam 60 sarkoidoz hastası çalışmaya dahil oldu. Olguların 54'üne polisomnografi yapıldı. Polisomnografi yapılan olguların %70,4'üne (38/54) OSAS tanısı kondu. OSAS tespit edilen sarkoidoz olgularında ortalama yaş daha yüksek bulundu (47 ± 13 'e karşı 54 ± 11 , $p=0,041$). OSAS'lı sarkoidoz olguları daha şişmandı (VKİ $29,0\pm 4,6$ ya karşı $31,9\pm 4,4$ $p=0,034$). Pitsburg uyku kalitesi ölçeği, STOP ve STOP-BANG anketlerinde klinik açıdan yüksek riskli bulunan sarkoidoz hastalarında polisomnografiyle OSAS sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,024$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Polisomnografi yapılan sarkoidoz olgularında evre 1'de %38,5 (5/13), evre 2'de %77,8 (28/36), evre 3'de ise tüm olgularda (5/5) OSAS tespit edildi. Sarkoidoz evresi arttıkça OSAS sıklığının arttığı tespit edildi ($p=0,003$). Sarkoidoz evresi arttıkça apne hipopne indeksi (AHI) ortalaması da istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmaktaydı ($p=0,043$). Sarkoidoz evresiyle AHI'nin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p=0,003$, $r=0,391$). Tedavi gören sarkoidoz olgularında OSAS oranları hiç tedavi görmemiş olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (%87,5 e karşı %56,7, $p=0,018$) . Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde sarkoidoz olgularında OSAS riskini artıran tek bağımsız risk faktörünün hastalığın evresi olduğu tespit edildi ($p=0,026$).

Sonuç: Sarkoidozda hastalığın evresiyle artan yüksek oranlarda OSAS tespit edildi. Özellikle ileri yaştaki, obez, steroid tedavisi alan ve akciğer parankim tutulumu olan (evre 2 ve 3) sarkoidoz olgularının OSAS riski açısından klinik ve polisomnografik olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Sarkoidozda yüksek OSAS prevalansının olası nedenlerini ortaya koymak için daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, obstrüktif uyku apne, polisomnografi, uyku anketleri,



Clinical and polysomnographic evaluation of sleep breathing disorders in patients with sarcoidosis

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to evaluate the frequency of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in sarcoidosis patients and the clinical factors that effect it.

Patients and methods: Epworth Sleepiness Scale, Stanford Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Scale, Berlin questionnaire, STOP and STOPBANG questionnaires were performed on 60 consecutive sarcoidosis patients in our clinic and polysomnography (PSG) test was performed to evaluate the risk of sleep OSAS.

Results: A total of 60 sarcoidosis patients, 45 (75%) women and 15 (25%) men with an average age of 50 ± 11 , were included in the study. 54 of the cases were polysomnographed. In 70.4% (38/54) of polysomnographed cases, OSAS were diagnosed. The mean age was higher in sarcoidosis patients with OSAS (47 ± 13 vs. 54 ± 11 , $p=0.041$). Sarcoidosis patients with OSAS were fatter (BMI 29.0 ± 4.6 vs. 31.9 ± 4.4 $p=0.034$). The frequency of OSAS with polysomnography was significantly higher in patients with clinically high risk sarcoidosis in the Pittsburgh sleep quality scale, STOP and stop-BANG surveys ($P=0.024$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). In sarcoidosis patients with polysomnography, OSAS were detected in 38.5% (5/13) in Stage 1, 77.8% (28/36) in Stage 2, and in all cases (5/5) in Stage 3. The frequency of OSAS was found to increase as sarcoidosis phase increased ($p=0.003$). As the sarcoidosis phase increased, the mean of the apnea hypopnea index (AHI) also increased statistically significantly ($p=0.043$). AHI was found to be positively correlated with sarcoidosis stage ($p=0.003$, $r=0.391$). The rates of OSAS were statistically significantly higher in patients with sarcoidosis who were treated than those who had never been treated. (87.5% vs. 56.7%, $p=0.018$). Multivariant logistic regression analysis found that the only independent risk factor that increased the risk of OSAS in sarcoidosis cases was the stage of the disease ($p=0.026$).

Conclusion: High rates of OSAS were detected in sarcoidosis, which increased with the stage of the disease. We believe that sarcoidosis patients with advanced age, obesity, steroid treatment and lung parenchyma involvement (stages 2 and 3) should be evaluated clinically and polysomnographically in terms of OSAS risk. Larger and comprehensive studies are needed to establish the possible causes of high OSAS prevalence in sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis, obstructive sleep apnea, polysomnography, sleep questionnaires



KISALTMALAR

A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS)

Apne-hipopne indeksi (AHİ)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM)

Anjiotensin converting enzim (ACE)

Antijen sunan hücreler (APC)

Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Bilateral hiler LAP (BHL)

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1)

CC motif ligand 18 (CCL-18)

Diyabetes mellitus (DM)

Elektroensefalogram (EEG)

Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrookülogram (EOG)

Elektromiyogram (EMG)

Epworth uykululuk skalası (EUS)

Eritema nodozum (EN)

İnsan lökosit antijeni (HLA)

İnterferon- gama (IF- γ)

İnterlökin (IL)

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)

Lenfadenopati (LAP)

Major Histocompatibility Complex (MHC)

Natural Killer (NK)

Obstrüktif uyku apne (OSA)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

Solunum fonksiyon testleri (SFT)

Polisomnografi (PSG)

T Helper (Th)

Transforming growth faktör- β (TGF- β)

Tümör Nekroz Faktör (TNF)

Uykuda solunum bozuklukları (USB)

Zorlu vital kapasite (FVC)

EKLER DİZİNİ

EK.1 Sarkoidoz Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri ve Hasta Takip Formu

EK 2. Epworth Uykululuk Ölçeği

EK 3. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

EK 4. Stanford Uykululuk Ölçeği

EK 5. Berlin Anketi

EK 6. STOP Anketi

EK 7. STOP-BANG Anketi

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Patoloji.....	9
2.1.6. Klinik.....	10
2.1.7. Evreleme	14
2.1.8. Tanı.....	15
2.1.9. Tedavi	19
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	19
2.2.1. Tanım.....	19
2.2.2. Epidemiyoloji.....	20
2.2.3. Fiziopatoloji	20
2.2.4. Risk Faktörleri	21
2.2.5. Tanı.....	22
2.2.6. Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Popülasyonu	23
3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	24
3.3. Anket Değerlendirmeleri.....	25
3.4. Polisomnografik Değerlendirme	26

3.5. Çalışma Dizaynı.....	27
3.6. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. KAYNAKLAR.....	46
7. EKLER.....	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, genel olarak akciğerleri, periferik ve mediastinal lenf bezlerini tutan ayrıca karaciğer, dalak, cilt, göz, parotis bezlerini de etkileyebilen lenfatik sistemi tutan granümatöz bir hastalıktır (1). Kadınlarda daha sık görülür, en sık 25-35 yaş ile 45-55 yaş aralığında zirve yapar (2). Prevalansı, lezyon tipi, şiddeti, ekstrakutanöz tutulum gibi özellikleri ülkelere, etnik gruplara ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir (3). Tüm dünyada yaygın görülür, kış ve ilkbahar mevsimlerinde pik yapar (4). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada sarkoidozun yıllık insidansı 100000'de 4 olarak hesaplanmıştır (5).

Sarkoidoz, rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi konstitüsyonel veya tutulum gösterdiği organa ait belirtiler ile de kendini gösterebilir. Sarkoidoz tanısı, uyumlu klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak bir veya daha fazla dokuda nonkazeifiye granülom yapısının gösterilmesi ve diğer granülom yapan nedenlerin dışlanmasıyla konur (6). Hastalığın seyrinin çeşitlilik göstermesi, erken tedavinin uzun dönem etkileri ile ilgili verilerin olmaması, tedavinin semptomatik olması gibi nedenlerden dolayı sarkoidoz tedavisi tartışmalıdır. Sarkoidozda ölüm oranları sıklıkla solunum yetmezliği, nörosarkoidoz ve kardiyak tutulumla bağlı olmak üzere % 1-5 arasında değişmektedir (7).

Uykuda solunum bozuklukları (USB) basit horlamadan ciddi obstrüktif uyku apne sendromuna (OSAS) kadar değişen ve önemli sağlık problemlerine yol açan bir grup hastalıktır. OSAS tekrarlayan üst solunum yolları obstrüksiyonuna bağlı apnelere seyreden ve günlük aktiviteleri dolaylı olarak etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Başta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere çeşitli kronik akciğer hastalıklarının uyku mimarisini bozduğu ve OSAS'ın bu hastalıklara

eşlik ettiği bilinmektedir (9-12). Kronik akciğer hastalıklarından interstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) OSAS sıklığı %17-%88 arasında bildirilmiştir (10,13,14). Sarkoidoz hastalığı nazofarengeal, laringeal, trakeal, lenf bezi tutulumu, mukozal-submukozal granülomlar, nodüler ya da diffüz havayolu kalınlaşması ve buna bağlı havayollarında daralma(8) ile potansiyel uykuda solunum bozukluğu riski oluşturur. Özellikle üst hava yolları çevresindeki gelişmiş lenfatik sistem (waldeyer halkası) sarkoidoz olgularında potansiyel tutulum alanlarından biridir. Bu durum sarkoidoz olgularında OSAS riskini artırabilir. Ayrıca sarkoidoz tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin lipit metabolizması üzerine olan yan etkileri nedeni ile üst solunum yolları etkilenebilir. Glukokortikoidlerin lipolitik ve lipojenik etkileri sonucu yağın vücutta dağılımı değişir. Cushing sendromu ve benzeri durumlara bağlı yağ enseye ve supraklavikular bölgeye (buffalo hörgücü), yüzde de cilt altına (aydede yüzü) birikir. Yüksek kortikosteroid düzeyleri olan hastaların merkezi yağlanmaları olur. Tüm bunlar sarkoidoz olgularında OSAS açısından risk oluşturabilir.

Sarkoidoz hastalarında OSAS sıklığını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (15-19). Bu çalışmalarda sarkoidozlu olgularda OSAS sıklığı %17 ila %83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (15-17,19-20).

Bu çalışmada sarkoidoz hastalarında uykuda solunum bozuklukları sıklığını ve buna etkili olan klinik faktörleri polisomnografik veriler ışığında değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkoidoz

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkoidoz, nedeni tam olarak bilinmeyen, genel olarak akciğerleri, periferik ve mediastinal lenf bezlerini tutan ayrıca karaciğer, dalak, cilt, göz ve parotis bezlerini de etkileyebilen, sistemik, granümatöz bir hastalıktır (1). Sarkoidoz dünyanın her yerinde görülebilmekte, her yaş, cins ve ırkı etkileyebilmektedir (22). En sık 20-40 yaşları arasında başlamakla birlikte, kadınlarda 50 yaş üzerinde ikinci pik yaptığı dönem vardır (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 10 merkezin katılımı ile yürütülen ve iki yıl boyunca yeni tanı alan hastaların alındığı "A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS)" çalışmasında olguların 35-45 yaşlar arasında yoğunlaştığı, yaklaşık 1/3'nün ise 50 yaş üzerinde olduğu bulunmuştur (21).

Sarkoidozun; kesin ve tutarlı olgu tanımının olmayışı, hastalık prezentasyonundaki çeşitlilik, tanıya yönelik spesifik ve sensitif bir testin olmaması ve buna bağlı olarak hastaların tanısız veya yanlış tanıyla izlenmeleri tahmini prevalansın hesaplanmasını ve epidemiyolojik bilgilerin oluşturulmasını zorlaştırmaktadır (25). Sarkoidoz coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. En yüksek insidans, 100.000'de 5-40 ile İsveç ve Danimarkalılarda (23) ve Amerikalı siyah ırkta görülmüştür (24). Kitlesele tarama programlarının olmaması ve sarkoidozla karışan diğer granümatöz hastalıkların (tüberküloz, lepra, fungal enfeksiyonlar) sık görülmesine bağlı olarak; İspanya, Portekiz, Hindistan, Suudi Arabistan ve Kuzey Amerika'dan nadir sarkoidoz vakası bildirilmektedir (25).

Ülkemizde Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmada, 2 yıl içinde 198'i kadın, 95'i erkek olmak üzere

293 yeni tanı olgu alınmıştır. Çalışmaya katılan merkezlerin yıllık poliklinik sayıları göz önüne alınarak yapılan hesaplamada ülkemizde sarkoidoz insidansı 100.000'de 4 olarak tahmin edilmiştir (5). Hastalığın ortaya çıkış şekli ve seyri etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Özellikle siyahlarda daha ağır ve kronik vakalar izlenmektedir. Bazı toplumlarda akciğer dışı tutulum daha sıktır. ABD'deki siyahlarda ekstratorasik lenfadenopati (LAP), göz, karaciğer, deri ve kemik iliği tutulumu; Porto Rikolularda lupus pernio; Avrupalılarda eritema nodozum (EN) daha sık görülür. Öte yandan siyahlarda ve Japonlarda sarkoidoza bağlı EN nadirdir. Anormal kalsiyum metabolizması (hiperkalsiüri veya hiperkalsemi) beyazlarda ve 40 yaş üstünde daha sık bulunmuştur. Ekstratorasik LAP 40 yaş altındaki bireylerde daha sık bulunmuştur. Japonlarda kalp ve göz tutulumu sıktır ve ölümün en sık nedeni myokardiyal tutulumdur. Diğer toplumlarda ise mortalitenin en önemli nedeni solunum yetmezliğidir (25, 26). Bazı vakalarda kronik progresif seyir izlenmesine rağmen genel mortalite oranları %1-6 arasındadır (27). Bazı çalışmalar sarkoidoz vakalarının özellikle kış ve ilkbahar aylarında yoğunlaştığını, dolayısıyla mevsimsel eğilimin de olduğunu göstermektedir (28). Ayrıca sarkoidoz vakalarında ailesel yatkınlık iyi tanımlanmış bir durumdur. Birinci veya ikinci derece akrabalarında sarkoidoz öyküsü olanlarda, kontrol grubuna göre hastalığa rastlanma riskinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (29).

2.1.2. Tarihçe

Sarkiodoz ilk kez 1877 yılında J. Hutchinson tarafından el ve ayaklardaki cilt lezyonları ile tanımlanmıştır. Sonra, histopatolojik, klinik bulgular deri ve sınırlı organ tutulumları olarak bildirilmiştir (22). Asıl histopatolojik tanımlama 1899 yılında Norveçli, dermatolog Caesar Boeck tarafından 'derinin multipl benign sarkoid lezyonları' adı ile yapılmıştır (23).

İlk defa 1951 yılında tedavide kortikosteroid kullanılmış, 1970'lerde serum anjiyotensin converting enzim (ACE) ve bronkoskopi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (22). 'World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders' üyeleri

1991 yılında, Kyoto kongresinde sarkoidozun tanımını yapmışlardır. Literatürde sarkoidozla ilgili yayınlanmış İngilizce 5000'i aşkın makale bulunmaktadır (23).

2.1.3. Etiyoloji

Sarkoidozun kesin etyolojik nedeni hala bilinmemektedir (30). Ancak birçok faktörler suçlanmaktadır. Güncel olarak hastalığın temelinde, genetik yatkınlık zemininde, spesifik ancak bilinmeyen çevresel bir ajana maruziyet sonrası oluşan, anormal immün yanıtın rol oynadığı hipotezi üzerinde durulmaktadır (27).

Genetik Faktörler: Son yıllarda birçok aile ve olgu kontrol çalışmaları yapılmış genetik faktörlerin önemi ortaya konmuştur (31). ACCESS çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında sarkoidoz görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (26). İkiz 210 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada; sarkoidoz riski monozygotik ikizlerde 80 kat, dizigotik ikizlerde 7 kat artmış olarak bulunmuştur (32). Ayrıca sarkoidoz sıklığının ırklara göre değişkenlik gösteriyor olması da hastalık gelişimindeki genetik faktörlerin katkısını desteklemektedir (33). Bu faktörlerin aynı zamanda hastalığın ortaya çıkış şeklinde, progresyon ve prognozunda da önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Schürmann ve ark. 63'ü Alman olan 138 olgu üzerinde mikrOSASStellite işaretleme yöntemi kullanarak genom üzerinde yaptıkları çalışmada, 6. kromozomun kısa kolunda bulunan Major Histocompatibility Complex (MHC) klas II bölgesinin hastalık ile ilişkisi bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA) olarak bilinen MHC klas II allelleri ile sarkoidoz ilişkisi daha net ortaya koymuştur (34,35). Bu çalışmalar sonucunda bazı allellerin hastalığa yatkınlıkla (HLA DR 11, 12, 14, 15, 17) ilişkili olduğu gösterilirken bazılarının ise koruyucu (HLA DR1, DR4 ve olasılıkla DQ*0202) olabileceği düşünülmüştür (36).

Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında genler üzerinde çalışılmış ve çalışılmaya devam edilmektedir. Bunlardan bazıları ACE, CC kemokin reseptör 2 ve 5, kistik fibrozis transmembran regülatör, interlökin-1 β , tümör nekrozis faktör- α (TNF), transforming growth faktör- β (TGF- β), vitamin D reseptörü genleridir (33).

Kazanılmış Faktörler: Sarkoidoz gelişimi ve çevresel faktörlerin ilişkisi üzerine birçok hipotez ve buna yönelik çalışmalar yapılmış olmasına rağmen net veriler elde edilememiştir. Başta mikobakteriler olmak üzere birçok mikroorganizma ile ilgili veriler daha ilgi çekmektedir (25). Etiyoloji ile ilgili olabileceği düşünülen başlıca enfeksiyöz ajanlar; herpes, epstein-barr virüs, retrovirüs, koksaki B, sitomegalo virus borrellia burgdorferi, propionibacterium acnes, mikoplazma, mikobakterium tüberkülozis ve diğer mikobakterilerdir (37). Ayrıca alüminyum, zirkonyum, talk, çam ağacı poleni, kil gibi bir çok çevresel ajana maruziyetin lokalize granümatöz reaksiyon oluşturabilmesi sarkoidoz nedeni olabileceği hipotezini kurdurmuştur (38). Tarımla uğraşmak, insektisid, pestisit maruziyeti sarkoidozla ilişkili bulunmuştur (39). Türkiye çalışmasında ise olguların yarısının ev hanımı olduğu görülmüş ve hastalıkla ilişkilendirilecek mesleki bir etkilenme saptanamamıştır (5).

Literatürde, immün sistem üzerine etkili ilaçlarla ilgili sarkoidoz vakaları da bildirilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü pozitif olan hastalarda highly active antiretroviral therapy ile sarkoidoz gelişen olgular sıklıkla rapor edilmiştir. Dolayısıyla Th-1 immün yanıtında artışa neden olan durumlar sarkoidoza neden olabilmekte, interferon tedavisi sırasında veya sonrasında sarkoidoz gelişebilmektedir (40,41). Öte yandan sarkoidoz tedavisinde de kullanılan TNF antagonistlerine bağlı gelişen sarkoidoz vakalarının sayıları da giderek artmaktadır. Bu paradoksal yan etkinin etanercept, infliximab ve adalimumabın üçünde birden rapor edilmesi yeni bir "sınıf etkisi" olduğunu düşündürmüştür (42,43).

2.1.4. Patogenez

Sarkoidozun patogenezi henüz tam anlaşılamamıştır. Süreç nedeni

bilinmeyen antijenik bir uyarı ile başlar ve ardından klasik MHC II'nin aracılık ettiği gelişimle T-hücre ve makrofaj aktivasyonu oluşur. Bu süreç klasik T helper-1 (Th-1) yanıtının bütün özelliklerini içerir. Sürecin bir parçası olarak, sitokinler ve kemokinler salınır ve bunlar, hücreleri granülomların oluşum bölgelerine toplayarak bu hücrelerin aktivasyonunu tetikler. Tipik histopatolojik lezyon kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomdir. Granülomlar kaybolabilir veya fibrozise ilerleyebilir (44).

Sarkoidoz oluşumunda temel basamak; granülomların oluşması ve bunların kümelenmesi ile olur. Granülom oluşumunu tetikleyen etken net olarak bilinmese de, temel olarak granülomların; patojenik ajanı, inflamasyonu ve doku hasarını sınırlayan oluşumlar olduğu bilinmektedir (45).

Makrofajın artmış antijen sunumu, antijen veya antijenlerin tetiği çekmesine ve olayı başlatmasına neden olur. İlk olarak tutulan organlarda başlıca CD4 (+) T hücreleri ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. En önemli olay, CD4 (+) T hücreler ile APC'nin bağlanarak granülom oluşumunu başlatmasıdır (46). APC, TNF- α , interlökin 12 (IL-12), IL-15, IL-18 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör üretir. Th-1 yanıtı başlatan en önemli faktör IL-12'dir. Aktive CD4 (+) hücrelerin Th-1'e dönüşmesi ile IL-2 ve interferon-gama (IF- γ) salgılanır. IL-2 T lenfosit klonlarının aktivasyonuna ve genişlemesine neden olur. IFN- γ ise makrofaj aktivasyonunda ve makrofajların dev hücrelere transformasyonunda önemlidir. Bunlar da granülom oluşmasında ana yapıyı sağlar.

Sarkoid granülomu, merkezde mononükleer fagositlerin, epitelioid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4 (+) T lenfositlerden, nadiren de CD8 (+) T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunun sardığı sıkı bir yapıdır. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4 (+) T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4(+) / CD8(+) oranı yükselir. (46)

Olguların %90'dan fazlasında akciğer tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyumda lenfositler toplanır. Ancak Löfgren sendromu dışındaki sarkoidozda,

düzenleyici T hücrelerin alt grubu olan doğal öldürücü (Natural Killer-NK) T hücrelerin periferik kandaki sayıları ciddi oranda düşük bulunmuştur (47).

Özellikle akciğerlerde artmış Th-1 yanıtı alveolit oluşumuna neden olur. Alveolit; granülomun ve oluşabilecek olası fibrozisin habercisidir. Bölgede bulunan lenfositlerin büyük çoğunluğunu CD4 (+) Th-1 lenfositler oluşturur. Bu lenfositler, IL-2 sekresyonu ile daha fazla lenfosit aktivasyonuna ve periferik kandan monositlerin hastalık bölgesine gelmesini sağlar, IFN- γ salınımı yaparak da antijen tanıma ve gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumlu makrofajları aktive eder. IFN- γ makrofajlardan fibroblastlar için potent uyarıcı olan platelet-derived growth faktör-beta salınımını uyararak, fibrozis patogenezinde de rol oynar (46). Granülomlarda %60 oranında rezolüsyon olabilmesine rağmen, %20-25 olguda pulmoner fibrozis gelişir. Sarkoidozda pulmoner fibrozis patogenezi net değildir. Fibrozisde, bireyin duyarlılığına göre immün yanıt Th-2'ye kayar. Th-2 aracılı sitokinler salınır, ekstrasellüler matriks proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktan üretimi olur ve böylece fibrozis gelişir.

Matriks metalloproteinazların (48,49), sarkoidozlu hastaların BAL ve balgam örneklerinde artmış olduğu görülmüştür, buna karşılık bu hastaların BAL örneklerinde metalloproteinaz 1'in doku inhibitöründe artma görülmemiştir (50). Bu rakipsiz proteaz aktivasyonu, ekstrasellüler matriks yıkımı ve yeniden yapılanmayı başlatır. Th-1 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-2, IFN- γ) yerini Th-2 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin (IL-4,10,13) alması ile fibrozis meydana gelir (51). Th-2 sitokinleri ile aktive olan alveolar makrofajlardan fibronektin ve CC motif ligand 18 (CCL-18) kemokinleri salgılanır. CCL-18, akciğer fibroblastlarından kollajen yapımını artırır ve bu kemokin salındıkça pulmoner fibrozis artar (52). Öte yandan, alveolar makrofajlardan salınan IL-1, IL-6, TNF- α , alveolar makrofaj büyüme faktörü ve fibronektin gibi maddelerin de fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir (45,46,53). Buna karşın antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 sarkoidozda artmaz. IL-10'un mesenger ribonükleik asitin BAL hücrelerinde ekspresyonunu gösteren karşıt çalışmalar da vardır. TGF- β 'nin rolü hala tartışmalıdır

(54,55). Bir çalışmada spontan remisyona giren aktif hastalıkta BAL hücrelerinde TGF- β 'nın yüksek olduğu gösterilirken diğer bir çalışmada BAL'da yüksek TGF- β düzeylerinin akciğer fonksiyonlarını bozduğu belirtilmiştir (55). Aktive olmuş makrofajlar çeşitli fibroblast büyüme faktörleri salgılayabilir. Bunlar muhtemelen sarkoidozda fibroblast proliferasyonuna, kollajen sentezine ve fibrozis gelişmesine neden olur, bununla birlikte patogeneizde granülomdan fibroze olan sürecin son basamağı iyi anlaşılammaktadır. Niçin bazı sarkoidozlularda hastalığın sebat ettiği ve niçin bazı hastalarda etmediğini açıklayabilen bir çalışma yoktur. Th-1'den Th-2 fenotipine geçişte IL-4 ve IL-10 salınımı hastalığın sebat etmesinde önemlidir. Buna karşın Th-1 sitokinler iyi bir granümatöz yanıtın olduğunun delilidir. Sarkoidozda akciğerdeki Th-1 ve Th-2 yanıtının kesin verileri yoktur. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyirindeki regülatör immün mekanizmayı anlamak için erken alveolit, granülom ve fibrozisi içeren çeşitli fazlara ait çalışmalara ihtiyaç vardır (56,57)

2.1.5. Patoloji

Sarkoidozun, karakteristik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granülomlarıdır. Granülomlar, epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler, asteroit cisimcikler ve Schauman cisimcikleri gibi sitoplasmik inklüzyonlar içerebilir (21). Bazen granülomlarda, fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Sarkoid granülomlarında periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Sarkoid granülomlarının en sık görüldüğü yerler; lenf nodları (özellikle intratorasik), akciğer, karaciğer, dalak ve deridir. Herhangi bir organda sarkoid granülomu görülebilir. Akciğerde yaklaşık %75 olguda granülomlar bronşiyol, subplevral veya perilobuler (lenfatik dağılım) bölgedeki konnektif dokuda yerleşir. Açık akciğer biyopsilerinde ve otopsi çalışmalarında vasküler tutulum izlenebilir (58). Lenf nodu tutulumu da histolojik olarak farklı görünümler gösteren granülomlar ile karakterizedir (59). Başlangıçta, parankimde olduğu gibi ayrı ayrı ve aktiftir, ancak zamanla granülomlar birbirleri ile

birleşip yoğun fibrozise gitme eğilimindedir. İleri olgularda bu olay granülomların zorlukla tanınabileceği tamamen fibrotik nodüllerle sonuçlanabilir (60)

2.1.6. Klinik

Sarkoidoz tüm doku ve organları tutabilen bir hastalıktır. Tutulan organa göre görülen semptom ve bulgular değişebilir. Sarkoidozda klinik gidiş ve prognoz değişkendir. Hastaların 1/3'ünde spontan remisyon saptanır fakat %10–30 olguda gidişat kroniktir. Sarkoidoz, yakınması olmayan bir hastada rastlantısal olarak çekilen bir akciğer grafisinde ortaya çıkabileceği gibi ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgül olmayan semptomlarla (61) veya tutulan organ sistemine ait belirtiler ile karşımıza çıkabilmektedir. Ateş genellikle hafif yüksektir, ancak bazen 39-40 dereceleri bulabilir. Ateş sarkoidozlu olguların %5'inden daha azında 6 haftadan uzun sürebilir. Sarkoidozda olguların %90'ında akciğer ve intratorasik lenf nodu tutulumu gözlenmektedir. Ayrıca periferik lenfatikler, cilt, karaciğer, göz, dalak, kemik, tükürük bezleri, kalp ve eklemler de tutulur (62).

Akciğer sarkoidozunda semptomlar spesifik olmadığı için tanıda gecikmeler olabilmektedir. Solunum semptomları hastaların %40-60'ında saptanmaktadır. Hastalar semptomatik olduklarında en sık öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı görülür (63). Öksürük kuru ve kronik seyirlidir. Balgam ve hemoptizi özellikle bronşektazi ile seyreden fibrotik sarkoidoz vakalarında daha sıktır. Öksürük oluşumu farklı nedenlere bağlı olabilir. Bazı çalışmalarda öksürüğü olanlarda endobronşial lezyon saptanmış, bazılarında ise bronş provokasyon testi ve Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü/Zorlu Vital Kapasite (FEV1/FVC) oranı arasında ilişki saptanmamıştır. Nefes darlığı olan olguların yaklaşık yarısında ağır eforla dispne oluşmaktadır. Göğüs ağrısı sık görülen bir belirtidir, genellikle sternum arkasında baskı şeklindedir. Göğüs ağrısı mekanizması net değildir, muhtemel olarak göğüste genişlemiş lenf nodları, skar veya inflamasyona bağlı sinir irritasyonu ile geliştiği düşünülmektedir (21). Balgam ve hemoptizi ilerlemiş hastalarda görülebilir.

Segmental atelektazi, bronşiyal veya trakeal stenoz nadir de olsa gözlenebilen durumlardır. Morbidite ve mortaliteden başlıca sorumlu organ akciğerdir (64). Sarkoidozlu olgularda plevra tutulumu da gözlenebilir ancak sık değildir. Özellikle pulmoner fibrozis gelişen olgularda ikincil komplikasyon olarak enfeksiyonlar (aspergilloma, mikobakteriyel), pnömotoraks, solunum yetmezliği ve kor pulmonale gelişebilir. Özellikle tedaviye yanıt verdiği bilinen ve hastaların %5'inde gözlenen pulmoner arteriyel hipertansiyon da izlemde akılda tutulmalıdır (27).

Sarkoidozda üst solunum yolu ve ağız (%5-10) tutulumuna bağlı ses kısıklığı, laringeal/trakeal obstrüksiyon, nazal konjesyon, sinüzit de görülebilir.

Sarkoidoz hastalarında solunumsal semptomlar dışında halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı, efor kapasitesinde azalma gibi sistemik bulguların olasılıkla sistemik inflamasyon (65,66) ve metabolik bozukluk (67) sonucu olduğu sanılmaktadır. Olguların 1/3'ünde periferde LAP bulunur, LAP ağrısız ve hareketlidir, ülser olmaz.

Cilt %20-30 oranında tutulur. Lezyonlar spesifik ve non-spesifik olarak sınıflandırılır. EN en sık görülen, kolaylıkla tanınan, genellikle alt ekstremitelerde, birkaç santimetre büyüklükte, kırmızı ve hassas nodüller olup nonspesifik lezyonlardır (68). Diğer nonspesifik cilt lezyonları ise; hipopigmentasyon, verriköz, alopesi, psöriyazis benzeri lezyonlar ve ülserlerdir. Makulopapüler erüpsiyonlar, subkutan nodüller, infiltratif plak ve lupus pernio spesifik deri lezyonlarıdır. Lupus pernio sıklıkla kronik sarkoidoz işaretidir, kemik kistleri ve akciğer fibrozisine eşlik eder (22). Spesifik lezyonlarda, biyopside granümatöz inflamasyon bulunur. Genelde asemptomatik ve kozmetik bozukluk ön plandadır.

Göz tutulumu %20-30 oranında olup en sık üveit ayrıca koryoretinit, konjonktivit, optik nörit görülebilir. Abdominal (%10-20) bölgede hepatosplenomegali, siroz, sarılık, LAP saptanabilir. Karaciğer biyopsilerinde sık olarak granülom bulunabilir (%65-80). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Daha az sıklıkla, hipalbuminemi, hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati görülür. Granülomların intrahepatik portal venleri daraltması ile portal hipertansiyon

saptanabilir (%3). Siroz %6 oranında görülür.

Kardiyak tutulum nadirdir (%5-10) ama yaşamı tehdit edebilir. Kardiyak sarkoidozda tanı akla gelmemişse ani ölümler olabilir. Kardiyak sarkoidozlu hastalarda ölümlerin, %67'sinin aritmiye bağlı olduğu görülmüştür. Klinik tablo granülomların lokalizasyonu ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Asemptomatik durumdan öldürücü ventriküler aritmilere kadar değişen tablolar görülebilir. Tam blok en sık (%23-30) tutulum şeklidir. Birinci derece blok ve dal blokları da sık görülür.

Nörolojik olarak (%5-10) kranial nöropati (Bell palsi), aseptik menenjit, beyinde kitle, obstrüktif hidrosefali, hipotalamik hipopituitarizm, myelopati, polinöropati yapabilir. Ekzokrin bezlerde (%10-20) salivasyon, lakrimal ve parotis bezinde büyüme, Sicca sendromu; hematolojik olarak (%20-30) periferik veya retroperitoneal LAP, hipersplenizm, anemi ve lenfopeniye neden olabilir.

Kas-iskelet sisteminde (%10-20) poliartrit, aşil tendiniti, topuk ağrısı, kemik kisti, polidaktili, myopati görülebilir. Sarkoidozlu hastaların %25-39'unda eklem ağrısı olurken deformite oluşturan artrit nadirdir. Üç tip eklem tutulumu bildirilmiştir: Löfgren sendromunda görülen gezici poliartrit; tek ya da tekrarlayan ataklarla giden poliartrit veya monoartiküler artrit; persistan artrittir. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bileği, el bileği, dirsek, el ve ayakların küçük eklemleridir.

Endokrin sistemde (%10-30) hiperkalsümi, hiperkalsemi, hipopituitarizm, diabetes insipidus yapabilir. Üriner sistemde (<%5) taş, renal yetmezlik; genitoüriner sistemde (<%5) ovaryen veya uterin kitle, dismenore, testiküler kitle, epididimit ve depresyon (%30-60) görülebilmektedir.

Sarkoidozda farklı sınıflamalar vardır. Bunlardan biri de hastaların başlangıç bulgularına göre sınıflandırılmasıdır. Bu sisteme göre vakalar; üç tipe ayrılır (69).

Akut sarkoidoz; başlangıç anidir ve bu tip Avrupalılarda ve beyazlarda daha sık görülür. Löfgren sendromu; akut başlangıçlı EN, bilateral hiler adenit, ateş, poliartrit ve sıklıkla üveitin eşlik ettiği klinik bir tablodur. Bu olguların yaklaşık

%10'unda akciğer grafisi normal olup %9-34 oranında görülür (70). Löfgren sendromunda prognoz iyidir ve genellikle 2 yıl içinde spontan remisyona olur. Heertfordt sendromu; anterior üveit, parotis bezi tutulumu, fasial sinir paralizisi ve ateşle seyreden akut sarkoidoz tablosudur. Hastalığın akut varyantı kadın ve erkeklerde farklı şekillerde görülür (71). EN kadınlarda daha sık gözlenirken, periartiküler inflamasyon veya artrit erkeklerde daha sık görülür (72).

Subakut sarkoidoz; iki yıldan daha kısa süren akciğer hastalığı belirtileri ya da semptomlarından oluşur.

Kronik sarkoidoz; iki yıldan daha fazla süren akciğer hastalığı bulguları ya da semptomlarından oluşur. Sinsi başlangıçlıdır. Organ tutulumuna bağlı semptomlar, sıklıkla da akciğer tutulumuna bağlı dispne, öksürük ön planda iken, konstitüsyonel semptomlar akut forma göre daha nadirdir. Kronik sarkoidozda fibrokistik tutulum ve akciğer dışı tutulum yaygındır. Relapslar siktir, iyileşme daha azdır ve uzun zaman alır. Akciğer fonksiyonlarında kayıp oluşturabilir ve alveolar yapıyı bozar (7). Tedavi kararı vermeden önce spontan remisyona olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi semptomatik veya progresif pulmoner sarkoidoz seyrinde, posterior üveit/topikal tedaviye cevap vermeyen anterior üveit, nörosarkoidoz, kardiyak tutulum, persistan hiperkalsemi, renal ve hepatik disfonksiyon, pitüiter tutulum, splenomegali/hipersplenizm bulgularının varlığında tedavi verilmelidir (73).

Asemptomatik sarkoidoz; vakaların yaklaşık 2/3'ünü oluşturmakta ve rastgele çekilen akciğer grafisinde bilateral hiler LAP'ların saptanmasıyla tanı konur. Bazen intratorasik LAP ilişkili interstisyel infiltratlar şeklinde de çıkabilmektedirler.

Akciğer sarkoidozunda fizik muayene bulguları pek belirgin değildir. Nadiren ral, ronküs ve çomak parmak saptanabilir. Akciğer dışı sarkoidoz olduğunda, tutulan organa göre de bulgular saptanabilir.

2.1.7. Evreleme

Sarkoidozda akciğer grafisine göre radyolojik evreleme yapılmaktadır.

Evre 0: Normal akciğer grafisi: %10 hastada hastalık başlangıcında veya süresince akciğer grafisi normal olabilir (74).

Evre 1: Bilateral Hiler Lenfadenopti (BHL): Bu evre sadece BHL ile karakterizedir. Sarkoidozlu hastaların %50'sinden daha fazlası bu evrededir. Bu evre, genişlemiş bronkopulmoner, trakeobronşial ve paratrakeal lenf nodları ile karakterizedir. Genişlemiş lenf nodu ve kardiyovasküler sınır arasında translüsen alan görülür. BHL'e, sağ paratrakeal (%25) veya bilateral paratrakeal LAP eşlik edebilir. Sol paratrakeal, paraaortik, subkarinal LAP bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenebilir fakat akciğer grafisi ile genelde görülemez. Bu evrede spontan remisyon oranları %55-90 arasında değişmektedir. (75).

Evre 2: BHL ve parankimal infiltrasyonlar: Akciğer grafisinde BHL' ye ek olarak interstisyel infiltrasyon vardır. İnfiltrasyonlar sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarında lokalize, iyi sınırlı, lineer çizgilenmeler ve küçük retikülonodüllerle karakterizedir. Bazen infiltrasyon belirgin nodüller ve tüysü alveolar konsolidasyonlarla karşımıza çıkabilir; bu durum eozinofilik pnömoni, tümör, wegener granülomatozu, enfeksiyonlarla karışabilir (76-78). Sarkoidozun, %25-50'si bu evrede tanı alır (79). Parankimal infiltrasyon bilateraldir, fakat yama tarzında veya diffüz olabilir, genelde üst ve orta zonlar tutulur. Evre 2 hastaların %70'inin semptomları ortadan kalkar; geri kalan %30 hastada tablo sabit kalır veya evre 3'e ilerleme görülür.

Evre 3: Parankimal infiltratlar: Akciğer grafisinde hiler LAP olmaksızın parankimal infiltrasyonların bulunmasıyla karakterizedir. Hastaların %15'inde bu evre izlenir. Radyografik bulgular retikülonodüler, asiner veya alveoler, keskin sınırlı olmayan segmental veya lobar infiltratlar, beraberinde hava bronkogramları şeklinde olabilir. En sık olarak retikülonodüler form görülür. Lineer dansite ve 3-5mm'lik nodüller şeklindedir. Genellikle bilateraldir fakat unilateral veya lokalize görülebilir

(74). Spontan remisyon oranları %10-20 arasında değişmektedir (77).

Evre 4: Fibrozis: Akciğer grafisinde yaygın fibrokistik değişiklikler ve skar oluşumu ile karakterize olup tüm sarkoidozlu hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Prognozu oldukça kötüdür, karakteristik olarak hiler retraksiyonlar, volüm kaybı, fibröz çekilmeler, büller ve bal peteği görünümü de gözlenebilir. Akciğer lezyonları, hiler retraksiyonla olan geri dönüşümsüz fibrozis, bül formasyonu, amfizemdir. Çoğu hasta, dispne, öksürükten şikayet eder. Neredeyse tüm hastalarda akciğer hacim kaybına bağlı solunum yetmezliği meydana gelir. Pnömotoraks, kor pulmonale, aspergillozis gibi komplikasyonlar görülebilir (79).

2.1.8. Tanı

Sarkoidoz hastalarına, özgül olmayan semptomlarla başvurma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle çoğunlukla geç tanı konur. Özellikle deri bulguları olmayan hastaların tanı evrelerinin daha ileri olması bunu açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarının semptomlarının tanı almalarından ortalama 6 ay önce başladığı rapor edilmektedir. Sarkoidozun daha erken dönemde tanı alması, hastalığın ön tanılar arasında düşünülmesi ve buna yönelik tetkiklerin planlanmasıyla mümkün olabilir.

Sarkoidoz tanısı; hastalıkla uyumlu klinik ve radyolojik bulgularla beraber bir veya daha fazla organda non-kazeifiye epitelooid granülomların varlığı ve aynı klinik tabloyu oluşturabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konur. Sarkoidoz, multisistem bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik muayenede akciğer dışı organ tutulumları açısından da dikkatli olmalıdır. Sarkoidozda önce hastalara öykü ve fizik muayene sonra akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT), tam kan, tam idrar tetkiki, karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi, elektrokardiyogram (EKG) ve PPD yaptırılmalıdır. Tüm hastalara rutin göz konsültasyonu ve fiberoptik bronkoskopi (bronş mukoza biyopsisi,

transbronşiyal akciğer biyopsisi transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve BAL) planlanmalıdır.

Genel olarak belirgin LAP'ı olan hastalarda mediastinoskopi ile minimal LAP'ı olan hastalarda ise VATS ile biyopsi alınabilir. Son yıllarda tanısal değerinin %82'lerde olduğu rapor edilen endoskopik ultrason kılavuzluğunda intratorasik lenf nodlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tanısal değeri %84 olduğu rapor edilen endobronşial ultrason kılavuzluğunda yapılan transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi de diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler sayesinde daha invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi gereksiniminin de azaltılması sağlanabilmektedir (21).

Tanıda histopatoloji önemlidir ancak her zaman gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Sarkoidoz düşünülen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Hastaya yapılacak invaziv girişime karar verilirken, lokalizasyon ve büyüklüğün aydınlatılmasında BT görüntüleri faydalı olmaktadır. Tanı güçlüğü çekilen hastalarda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir (6,62,80). Ülkemizde yapılan bir çalışmada dudak biyopsisinin tüberküloz ve sarkoidozu ayırmada yararlı olduğu bildirilmiştir (81). Bu çalışmada tüberkülozlu hastalarda labial biyopsi negatif iken sarkoidozlu hastaların yaklaşık yarısında granülom saptanmıştır.

EN, granülom içermediği için biyopsiye uygun değildir, ama bunun dışındaki lezyonlardan alınan biyopsi ile sarkoidoz tanısı konabilir (22).

Sarkoid granülomlarını diğer granülomlardan ayırt ettirecek özgül histolojik bulguları bulunmamaktadır. Dolayısıyla ayırıcı tanıda granümatöz hastalık yapan tüm etkenler düşünülmelidir. Tüberküloz ve mantar enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok enfeksiyon etkeni, berilyum diğer bazı metallerle maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; malignitelere de reaksiyonel olarak granülom gelişebilir. Ayırıcı tanıda bu olasılıklar dışlanmalıdır.

BAL sarkoidoz tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Klinisyenlerin

bazıları tek başına BAL'ın sarkoidoz tanısı için yeterli olduğunu savunurken bazıları da kesinlikle yeterli ve uygun olmadığını savunmaktadır. BAL'ın sarkoidozdaki tanısız değerinin bu iki uç noktanın arasında bir yerde olduğu bilinmektedir. BAL'da CD4/CD8 oranı eğer 3,5-4'ten yüksekse duyarlılık %52-59, özgüllük ise %94-96 olarak bildirilmektedir (22). Uygun klinik varlığında, BAL'da CD4/CD8 oranının artmış bulunması tanıyı destekler ve ilave biyopsiye gerek kalmayabilir. Çünkü transbronşiyal akciğer biyopsisinin sarkoidoz ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında spesifitesi %89 olup günümüzde bu oranın CD4/CD8 oranının gösterdiği spesifiteden fazla olmadığı bildirilmektedir (82-84).

Galyum sintigrafisi vücuttaki inflamasyonu belirlemede oldukça faydalı bir yöntemdir. Sarkoidozda gallium 67 sintigrafisi, tanı ve hastalık aktivitesini belirlemede yardımcı olmaktadır. Bu yöntem özellikle evre 0 ve 1'de hastalığın yaygınlığını saptamak için de kullanılmaktadır. Günümüzde ekstra torasik tutulum ile gelen hastalar dışında tanı güçlüğü çekilen hastalarda da yapılmaktadır (60). Akciğer hilusunda tutulum ile karakterize lambda ve lakrimal bezlerdeki pozitif tutulumu gösteren panda bulguları sarkoidoz için karakteristiktir (6,21). Yapılan çalışmalar; FDG PET'in sarkoidoz hastalarında organ tutulumlarının taranmasında olduğu kadar, biyopsi için uygun lokalizasyonun belirlenmesinde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu desteklemektedir (85).

Sarkoid granülomu ACE ürettiği için hastaların %60'ında ACE seviyesi yüksektir. Ancak ACE düzeyinin tanı ve takipteki yeri tartışmalıdır. ACE düzeyi, ACE gen polimorfizminden etkilendiğinden, ACE genotipine göre düzeltilmiş referans değerleri ile enzim düzeyi daha iyi yorumlanabilir (86). Diğer pulmoner hastalıklarda da %20 oranında yanlış pozitiflikler saptanmıştır. Başlangıçta granülomlardan, ancak daha sonra makrofajlardan salınmaya başlayan ACE, total granülom yükünün göstergesi olarakta kabul edilmektedir. Ancak ACE düzeyleri aktif hastalığı olan hastalarda normal sınırlarda da bulunabilmektedir. Ancak sarkoidoz tanısının belirsiz olduğu durumlarda destekleyici bulgu ve aktivasyon kriteri olarak kullanılabilmektedir (6,86).

Genel olarak akciğer sarkoidozunun tanısı, takibi ve evrelemede akciğer grafisi yeterli olmakla birlikte, bazı durumlarda akciğer BT'sine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve araştırmacıların tecrübelerine göre sarkoidoz tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'unda akciğer BT'si gerektiren durumlara rastlanmaktadır. Atipik klinik seyir ve/veya akciğer grafisi bulguları, klinik olarak sarkoidoz şüphesiyle birlikte normal akciğer grafisi, akciğer komplikasyonlarını (bronşektazi, aspergilloma, amfizem) düşündüren akciğer grafisi bulguları, enfeksiyon veya malignitenin ekarte edilemediği durumlarda, akciğer BT çekilme endikasyonu vardır (53). Sarkoidoz hastalarının BT'lerinde karakteristik olarak; mediastinal ve/veya hiler LAP, hava bronkogramı ile birlikte olan nodüler opasiteler, bronkovasküler dallanma boyunca seyreden mikronodüller, üst ve orta zonları tutma eğilimi, plevral ve subplevral nodüller, septal ve non septal bantlar gibi bulgular gözlenmektedir. Yapısal distorsiyon, hiler retraksiyon, fibröz bantlar, bronşektazi, kistik radyolüsen, buller ve genişlemiş pulmoner arterler genellikle ilerlemiş hastalık bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır (62, 87, 88). Hastalık başlangıcında çekilen BT'nin prognostik değerleri sınırlıyken, aktif inflamasyon ve fibrozis ayırımında oldukça etkilidir. Nodüller, buzlu cam görünümü, interlobüler septal kalınlaşma, konsolidasyon ve nodüler opasiteler granülomatöz inflamasyon lehine yorumlanır ve genellikle tedaviyle geriler. Öte yandan bal peteği görünümü, kistler, yaygın bantlar, traksiyon veya distorsiyon bronşektazileri, buller, üst loblarda hacim kaybı ve miçetoma (son dönem sarkoidoz hastalarının %10'unda görülen kaviter lezyon öncülü) geri dönüşümsüz fibrozisin göstergesidir. Yüksek rezolüsyonlu BT, pulmoner sarkoidozlu hastalarda parankimal, hiler ve mediastinal yapıların gösterilmesi, parankimal lezyonların detaylandırılması ve inflamasyonun fibrozisten ayrılması noktasında konvansiyonel akciğer grafisine üstünlükler göstermektedir.

SFT; sarkoidoz hastalarında akciğer grafisinde infiltrasyon saptandığında normal olarak bulunabilmesine rağmen, genellikle restriktif tipte karakterizedir. Akciğer volümlerinde, FVC ve FEV1'de azalma görülür. ACCESS çalışmasında, hastaların %14'ünde FEV1/FVC oranının %70'in altında olduğu görülmüştür (26).

Bu hastalarda difüzyon kapasitesindeki azalma akciğer infiltrasyonu ile birlikte olabileceği gibi infiltrasyon olmaksızın da gözlenebilir (76). Hastaların %20-30'unda başlangıçta restriktif patern izlendiği değişik serilerde rapor edilmiştir. Öte yandan obstrüktif paternin de benzer sıklıkta olduğu, özellikle fibrokistik hastalık ve endobronşiyal hastalıkta daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (24). Ciddi restriktif veya obstrüktif patern varlığında gözlenen istirahat hipoksemisi ve egzersiz desatürasyonu hastalık için tipik olup CO₂ retansiyonu ise ileri hastalık dışında beklenen bir bulgu değildir.

2.1.9. Tedavi

Sarkoidozda tedavi kararı, hastanın semptomlarına ve tutulan organlardaki fonksiyon kaybının derecesine göre verilmektedir. Tedavide en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler başta olmak üzere immünsüpresif ajanlardır.

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.2.1. Tanım

Uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslarla karakterize bir bozukluktur. Üst havayolu kollapsı ventilasyonu bozar, aralıklı hipoksi ve hiperkapniye neden olabilir. Hava yolu kollapsı boyunca hava akımına karşı oluşan direnç sonucu solunum çabası ve intratorasik basınç artar. Sonuçta solunum çabasında artışa bağlı olarak arousal ve havayolunda tekrar açılmaya neden olan üst hava yolu kaslarında aktivasyon olur (89).

2.2.2. Epidemiyoloji

Günümüzde OSAS'nın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1,2 -2,5 ve erkekte %1-5 olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik açıdan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30-60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu polisomnografi (PSG) ile değerlendirilmiş; erkekte %24, kadında %9 oranında OSAS tespit edilmiştir (90). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise OSAS prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (91).

2.2.3. Fizyopatoloji

OSAS'da uyku süresi boyunca anatomik, nöromuskuler veya diğer sebeplere bağlı daralmış bir hava yolundan yeterli akımın sağlanması için hasta respiratuar eforunu artırmak zorunda kalır. OSAS'ın fizyopatolojisini açıklayan prensipler; **Venturi prensibi**; hava akımı dar bir bölgeden geçerken hız kazanır. **Bernoulli prensibi**; akmakta olan hava, dış kısmında negatif basınç oluşturur. Artan respiratuar efor sonucu hava Venturi ve Bernoulli prensibine bağlı ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur. Normalde inspirasyon esnasında oluşan hava akımı, belirli oranda hava sütunu boyunca bulunan dilatör kasları kasarak hava yolunu stabilize eder ve çökmeyi önler. İspiratuar kuvvet, dilatör kasların karşı hareket yeteneğini aştığında (ileri derecede üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet) veya bu dilatör kasların nöromuskuler disfonksiyonu sebebi ile intraluminal negatif basınç artışı hava yolunda kollaps ve obstrüksiyona yol açar. Buna bağlı paradoksal olarak artan negatif hava yolu basıncından ötürü daha fazla kollaps oluşur ve hava akımına karşı direnç daha fazla artar. Hasta için gece boyunca tehlikeli bir siklus haline gelir (92).

2.2.4. Risk faktörleri

Obezite; OSAS için bilinen önemli risk faktörlerinden birisidir. Uyku–Kalp Sağlığı çalışmasında orta ve ağır OSAS prevalansı ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında korelasyon saptanmıştır (93). Winconsin çalışmasında (n:690) 4 yıl takip edilen olgularda; kiloda %10 artış OSAS gelişiminde 6 kat fazla riskli bulunmuştur (94). BKİ 29’un üzerinde olanlarda OSAS obez olmayanlara göre 8-12 kat daha fazladır. Santral obezlerde üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile doğrudan hava yolu çapı daralacağı gibi, dokuda kompliance bozulması ile kollapsibilitede artış olacaktır. Abdominal yağ birikimi solunum paternini bozarak OSAS’a eğilimi artırmaktadır. Santral obezitenin göstergesi olan bel/kalça oranı ve boyun çevre ölçümü özellikle BKİ 28’in altında olan hastalarda daha iyi korelasyon göstermektedir (95).

Cinsiyet; birçok çalışmada erkeklerde OSAS prevalansının kadınlardan 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (96). Bu farklılığın üst hava yolu anatomisi ve fonksiyonu, obezite ve yağ dağılımındaki farklılık, ventilatuar kontrol ve hormonal durumla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (97). Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir. OSAS prevalansı kadınlarda menopoza sonra artmaktadır, bu da OSAS’da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir (98).

Yaş; prevalans yaşla birlikte artmakta (96), 45-65 yaş arasında pik yapmaktadır (99). Son yıllarda yapılan bir çalışmada BKİ değişimlerinden bağımsız olarak, OSAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir (100).

Genetik; ırksal, ailesel ve ikiz çalışmalarında OSAS ve genetik özellikler arasında %35-40 gibi güçlü bir ilişki bulunmuştur (101).

Boyun çevresi; OSAS’lı hastalar kısa ve kalın boyunludur. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm’nin üzerinde boyun çevresi ölçümü belirgin risk faktörüdür (95).

Alkol, sigara ve sedatif kullanımı; alkolün, farenksin dilatör kas aktivitesini bozarak üst hava yolu kollapsına ve apnelere yol açtığı, OSAS'nın şiddetini artırdığı, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (102). Sigara, üst hava yolu konjesyonunu artırarak, üst hava yolu açıklığını azaltıp risk faktörü oluşturmaktadır (103).

2.2.5. Tanı

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OSAS'nın major semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk halidir. OSAS'da en sık rastlanan semptom ve bulgular; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali nöropsikiyatrik semptomlar (depresyon, anksiyete, psikoz, uykuda anormal motor aktivite, uyanınca baş ağrısı, yetersiz ve bölünmüş uyku, insomnia, karar verme yeteneğinde azalma, çevreye uyum güçlüğü), kardiyopulmoner semptomlar, uykuda boğulma hissi, atipik göğüs ağrısı, noktürnal aritmilerdir. Daha az olarak ta; ağız kuruluğu, gece terlemesi, libido azalması, empotans, işitme kaybı, gastroözefageal reflü görülebilir (104).

OSAS'da altın standart tanı yöntemi PSG'dir. OSAS şiddeti Apne Hipopne İndeksi değeri ile ifade edilir. < 5 normal, 5–15 hafif, 15–30 orta, > 30 ağırdır.

2.2.6. Tedavi

Birçok çalışmada, klinik OSAS'nun tedavisi konusunda çeşitli alternatifler tartışılmıştır (105). Bu tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt, nazal CPAP ve cerrahi tedavi [uvulo palato farengoplasti, trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi] yer almaktadır (106,107). OSAS'lu hastalarda zayıflama ile AHI'de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Üstelik sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OSAS'lularda,

uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görölmüştür (106). Bugüne dek, OSAS'nun tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur. Pozitif hava yolu basıncı son iki dekaddır uyku apnesinin seçkin tedavisidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine 2018 şubat-2019 haziran tarihleri arasında başvuran sarkoidoz tanısı konmuş 26-75 yaş arası ardışık 60 hasta alındı. Hastalardan 54'ü Polisomnografik (PSG) uyku değerlendirmesini kabul etti.

Çalışma hakkında hastalar önceden bilgilendirildi ve çalışmaya katılmak isteyenlere gönüllü olur formu doldurtuldu. Çalışma için Düzce Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul dosya no:2019-53), Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Uyku Laboratuvarında polisomnografi yapıldı.

Uyku mimarisini değiştirebilen ilaç (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vb) kullanan hastalar, psikiyatrik, nörolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Son bir ay içinde alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin polisomnografik testleri 3 ay ertelendi. Sarkoidozlu hastaların diyabetes mellitusu, hipertansiyonu, hiperkolesterolemisi, hipotiroidisi vb gibi ek hastalıkları kayıt altına alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisi ile sarkoidoz hastalık evreleri belirlendi. Hastaların sosyodemografik özelliklerini sorgulayan anket formu doldurtuldu. Sosyodemografik anket formunda hastaların; yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ),

sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, tiroit ve diğer hastalıkları, ekstrapulmoner tutulumları, solunum ve uyku semptomları, daha önce ve şuan da kullandıkları ilaçlar kaydedildi (Ek 1).

Hastalara solunum sistemi fizik muayenesi ve kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Boyun ve bel çevreleri ölçüldü. VKİ, Khosla ve Lowe'un formülü ile hesaplandı (ağırlık-kg/boy² -m²), VKİ ≥ 30 obez olarak kabul edildi (108).

Tüm olgulara spirometrik solunum fonksiyon testleri yapıldı ve akım volüm eğrisi çizdirildi. Akım volüm eğrisinde inspiratuvar plato olan ve/veya maksimum inspiratuvar akımların 3 L/sn den az olan ve/veya FIF50 < FEF50 olan olgular üst solunum yolu obstrüksiyonu (+) kabul edildi (109).

Kooperasyon sorunu olmayan hastalara karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) yapıldı (110).

Sarkoidoz olgularının 6 dakika yürüme testleri yapıldı (111).

Olgular ayrıca uykuda solunum bozuklukları açısından da değerlendirildi. OSAS için majör semptomlar (tanıklı apne, horlama ve gündüz aşırı uyku hali) sorgulandı.

3.3. Anket Değerlendirmeleri

Hastalara; Uykuda solunum bozuklukları risk değerlendirmesi için Epworth Uykululuk Skalası (EUS), Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Stanford Uykululuk Skalası (SUS), Berlin, STOP ve STOPBANG anketleri uygulandı.

Epworth Uykululuk Skalası (EUS); gündüz uyku halini göstermek için kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Sorular hasta tarafından doldurulur, her soruya verilen cevaba göre 0-3 arası puan verilir. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı

sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı yoksa 0, uykuya dalma olasılığı düşükse 1, uykuya dalma olasılığı ortaysa 2, yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder. EUS için Türkçe validasyon çalışması yapılmış ve Türkçe versiyonunun gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir (112).

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ); Subjektif uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Bu test; subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta toplanır. Her ana başlıkta sorulan sorulara 0-3 arası puan verilir. Toplam puan 5 ve üzerinde ise uyku kalitesi kötü olarak kabul edilir (113).

Stanford Uykululuk Skalası (SUS); gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir. Gündüz uyku hali en hafif 1 ve en ağır 7 olmak üzere derecelendirilir (114).

Berlin Anketi; OSAS toplum taramaları için yapılır. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunur. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilir, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa OSAS riski yüksek kabul edilir (115).

STOP Anketi; Preoperatif değerlendirmede OSAS araştırılması için sıklıkla anestezi uzmanları tarafından kullanılan bir ankettir. Çok basit 4 soruyu içerir. OSAS'ın üç major semptomu ile beraber hipertansiyon varlığı sorgulanır (116). Dört soruda 2 veya daha fazla evet yanıtı yüksek riskli olarak kabul edilir.

STOP-BANG Anketi; ise STOP Anketine 4 soru daha eklenerek elde edilen ve yine preoperatif değerlendirmede kullanılması önerilen bir ankettir. Toplam 8 sorudan 3'ünün yanıtı evet ise OSAS için yüksek risk kabul edilir (116).

3.4. Polisomnografik Değerlendirme

Olgular uykuda solunum bozuklukları açısından ayrıca polisomnografi (PSG) ile değerlendirildi. Hastalara uyku laboratuvarında tüm gece full PSG (Philips Respironics Model: Alice-6 PSG, Germany) uygulandı. Uyku laboratuvarına gelecekleri gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları ve alkol kullanmamaları belirtildi. Gece saat 22.00'de uyku laboratuvarına gelen hastalar hazırlanarak saat 23.00'de kayıta başlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı. PSG ile elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), çene ve bilateral tibiyal elektromiyogram (EMG) ve EKG kaydedildi. Hava akımı nazal termistörü, oksijen saturasyonu parmak oksimetresi, solunum eforu ise torakoabdominal 'piezoelektrik' kemerlerle ölçüldü. En az 4 saatlik uyku süresi olan hastaların kayıtları manuel olarak skorlandı. Uyku evreleri 30 saniyelik epoklarla Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre değerlendirildi (117).

Uyku laboratuvarında tüm gece yapılan full PSG kayıtları Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2014 kriterlerine göre manuel olarak skorlandı (118).

Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne ise 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30'dan fazla azalma ve buna %3 desaturasyon veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlandı.

OSAS tanısı aşağıdaki A+B kriterlerinin ya da sadece C kriterinin olması ile kondu (119).

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması:

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial

fibrilasyon, inme, tip 2 DM, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması

B. PSG Apne-hipopne indeksi (AHİ) ≥ 5 /saat olması

C. PSG'de AHİ ≥ 15 /saat olması.

OSAS şiddeti: AHİ; 5-15 ise hafif, 16-30 ise orta, ≥ 30 ise ağır olarak değerlendirildi.

3.5. Çalışma Dizayını

Sarkoidoz hastalarının semptom ve laboratuvar bulguları, anket sonuçları ile PSG sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 21 programı kullanılarak yapıldı. OSAS (+) ve (-) olan sarkoidoz olgularının kategorik klinik özellikleri ki kare testi ile karşılaştırıldı. Yine OSAS (+) ve (-) olan sarkoidoz olgularının klinik kantitatif ölçüm değerleri student t testiyle karşılaştırıldı. OSAS şiddetine göre alt grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One way Anova) kullanıldı. Ayrıca OSAS şiddetinin göstergesi olan AHİ ile klinik parametreler arasında korelasyon olup olmadığına pearson korelasyon analizi ile bakıldı. Sarkoidoz olgularında OSAS

varlığı açısından univaryant analizlerde anlamlı bulunan parametreler multivaryant lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve böylece sarkoidoz olgularında OSAS riskini artıran bağımsız faktörler tespit edilmeye çalışıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Yaş ortalaması 50 ± 11 olan 45 (%75) kadın, 15 (%25) erkek toplam 60 sarkoidoz hastası çalışmaya dâhil oldu (Şekil 1).



Şekil 1. Sarkoidoz olgularının cinsiyet dağılımı

Sarkoidoz olgularının %15'i evre 1, %66,7'si evre 2 ve %8,3'ü ise evre 3 olgulardan oluşmaktaydı. Olguların sarkoidoz evrelerine göre dağılımı, tedavi durumları, ek hastalıklar ve bazı klinik özellikleri tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Sarkoidoz olgularının evresi, tedavi durumu ve bazı klinik özellikleri

Sarkoidoz olgularının klinik özellikleri	n (%)
Cins	
<i>Kadın</i>	45 (%75,0)
<i>Erkek</i>	15 (%25,0)
Ek hastalık	
<i>Diyabet</i>	15 (%25,0)
<i>Hiperkolesterolemi</i>	33 (%55,0)
<i>Hipertansiyon</i>	31 (%51,7)
<i>Hipotiroidi</i>	11 (%18,3)
Sigara	11 (%18,3)
Hiperkalsemi	1 (%1,2)
Hiperkalsiüri	2 (%3,3)
PPD pozitifliği	3 (%5,0)
Sarkoidoz evre	
<i>Evre 1</i>	15 (%25)
<i>Evre 2</i>	40 (%66,7)
<i>Evre 3</i>	5 (%8,3)
Tedavi durumu	
<i>Hiç tedavi almamış</i>	35 (%58,3)
<i>Önceden kullanmış</i>	17 (%28,3)
<i>Halen kullanıyor</i>	8 (%13,3)

Sarkoidoz olgularının ortalama yaş, VKİ, bel ve boyun çevresi, spirometrik ölçümleri, DLCO değeri, 6 dakika yürüme mesafesi ve bazı polisomnografik ölçümler tablo II de özetlenmiştir.

Tablo II. Olgularının solunum fonksiyonları, bazı PSG ve klinik özellikleri

Sarkoidoz olgularının özellikleri	Ortalama \pm SD
Yaş (yıl)	51 \pm 12
VKİ (kg/m²)	30,8 \pm 4,7
Bel çevresi (cm)	100,8 \pm 11,4
Boyun çevresi (cm)	37,4 \pm 3,1
Stanfort uyku skalası skoru	3 \pm 1
Solunum fonksiyon testleri	
%FVC (ml)	102 \pm 15
%FEV1 (ml)	95 \pm 16
FEV1/FVC oranı (%)	77,2 \pm 7,4
%PEF (L/s)	80 \pm 20
%FEF2575(L/s)	71 \pm 24
%DLCO (ml/dk/mmHg)	82 \pm 14
6 dakika yürüme testi (metre)	412 \pm 79
Polisomnografik bulgular (n= 54)	
Uyku etkinliği (%)	75 \pm 13
AHI	13 \pm 13
Desatürasyon indeksi	14 \pm 15
Uyku süresince saturasyon <%90 oranı (%)	9 \pm 17

VKİ: vücut kitle indeksi; FVC: forse vital kapasite; FEV1: forse ekspiratuvar volüm 1. Saniye; PEF: tepe ekspiratuvar akım; DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; AHI; apne hipopne indeksi

Sarkoidoz olgularında OSAS majör semptomlarından horlama olguların %63,3'ünde, gündüz aşırı uykululuk %53.3'ünde, tanıklı apne %20'sinde gözlemlendi.

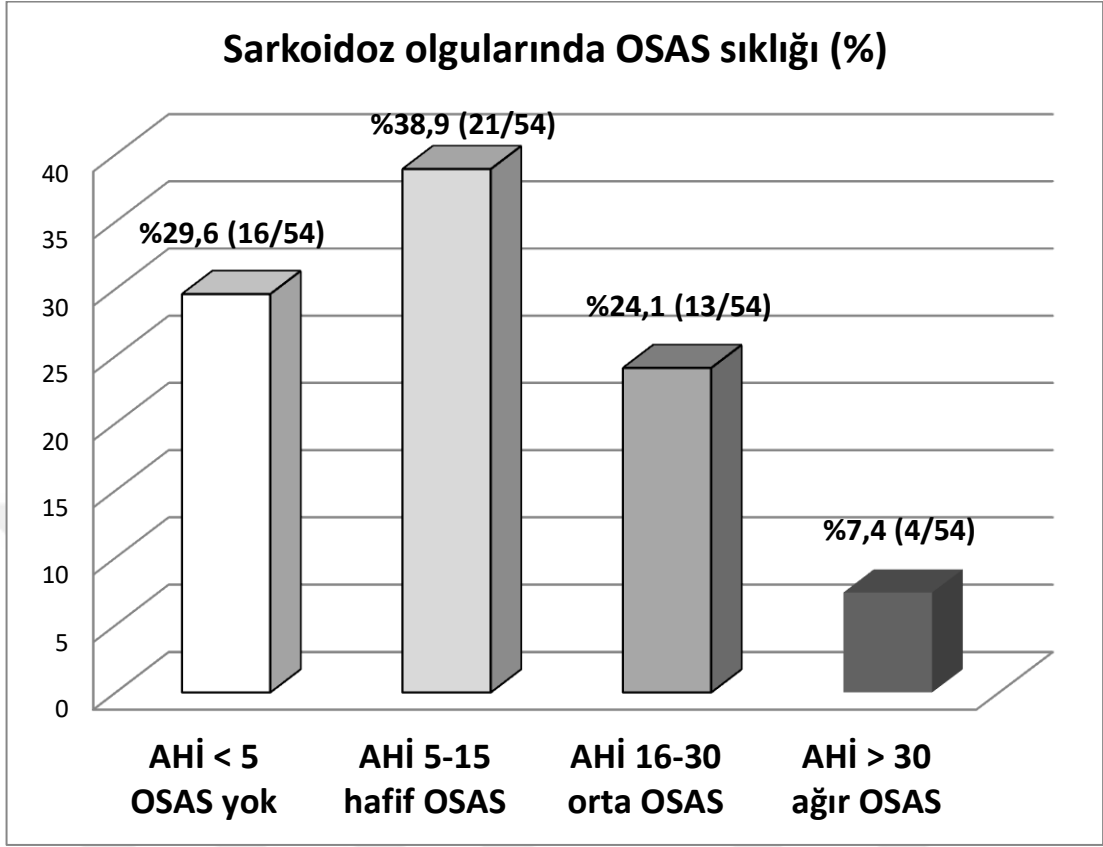
Sarkoidoz olgularının Pittsburgh uyku kalitesi ölçeğinde %40'ı, Berlin anketinde %40'ı, STOP anketinde %46,7'si, STOP-BANG anketi ise %50'si uykuda solunum bozuklukları açısından yüksek riskli bulundu.

Sarkoidoz olgularının OSAS semptomları ve uykuda solunum bozuklukları riski anket değerlendirme sonuçları tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo III. Sarkoidoz olgularının OSAS semptomları, anket sonuçları ve PSG sonuçları

Sarkoidoz olgularının uykuda solunum bozukluğu ile ilgili özellikleri	n (%)
OSAS majör semptom varlığı	
<i>Horlama</i>	38 (%63,3)
<i>Gündüz uykululuk hali</i>	32 (%53,3)
<i>Tanıklı apne</i>	12 (%20,0)
Anketlerde uykuda solunum bozuklukları riski varlığı	
<i>Epworth Uykululuk Skalası</i>	19 (%31,7)
<i>Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği</i>	24 (%40,0)
<i>Berlin Anketi</i>	24 (%40,0)
<i>STOP Anketi</i>	28 (%46,7)
<i>STOP-BANG Anketi</i>	30 (%50,0)
Spirometride üst hava yolu obstrüksiyonu	19 (%31,7)
PSG ile OSAS sıklığı	38 (%70,4)
PSG ile OSAS şiddeti	
<i>OSAS Yok</i>	16 (%29,6)
<i>Hafif OSAS</i>	21 (%38,9)
<i>Orta OSAS</i>	13 (%24,1)
<i>AğırOSAS</i>	4 (%7,4)

Olguların 54'üne polisomnografi yapıldı. Polisomnografi yapılan olguların %70,4'ünde (38/54) OSAS tanısı kondu. PSG yapılan sarkoidoz olgularının %29,6'sında (16/54) OSAS saptanmazken %38,9'unda (21/54) hafif, %24,1'inde (13/54) orta, %7,4'ünde (4/54) ise ağır OSAS tespit edildi. (şekil 2).



Şekil 2. Sarkoidoz olgularında PSG sonucuna göre OSAS oranları

OSAS tespit edilen sarkoidoz olgularında ortalama yaş anlamlı olarak daha yüksek bulundu (47 ± 13 'e karşı 54 ± 11 , $p=0,041$). Yine OSAS tespit edilen sarkoidoz olguları istatistiksel anlamlı olarak daha şişmandı (VKİ $29,0 \pm 4,6$ ya karşı $31,9 \pm 4,4$ $p=0,034$). OSAS olan ve olmayan sarkoidozlu hastaların bel ve boyun çevreleri, solunum fonksiyon testleri (SFT), DLCO değerleri, serum ACE düzeyleri ve 6 dakika yürüme mesafeleri ise benzerdi (Tablo IV).

Tablo IV. OSAS (+) ve (-) olan Sarkoidoz olgularının karşılaştırılması

PSG yapılan sarkoidoz olguları	OSAS (-) Ortalama \pm SD	OSAS (+) Ortalama \pm SD	<i>P</i> değeri
Yaş (yıl)	47 \pm 13	54 \pm 11	0,041
VKİ (kg/m²)	29,0 \pm 4,6	31,9 \pm 4,4	0,034
Bel çevresi (cm)	97 \pm 13	103 \pm 11	0,085
Boyun çevresi (cm)	36,4 \pm 2,6	37,9 \pm 3,5	0,157
Apne Hipopne İndeksi	2,1 \pm 1,0	17,7 \pm 13,1	<0,001
Desatürasyon indeksi	2,8 \pm 1,5	19,5 \pm 15,8	<0,001
Uykuda saturasyon <%90 oranı (%)	1,9 \pm 4,5	12,8 \pm 19,7	0,002
Uyku etkinliği (%)	71,5 \pm 15,6	76,7 \pm 11,9	0,187
Stanfort Uyku Skalası Skoru	2 \pm 1	3 \pm 2	0,047
Serum ACE düzeyi (mol/L)	45,1 \pm 27,4	51,4 \pm 27,7	0,504
Solunum Fonksiyon Testleri			
%FVC (ml)	106 \pm 11	100 \pm 15	0,247
%FEV1 (ml)	99 \pm 11	92 \pm 17	0,226
FEV1 / FVC (%)	79 \pm 4	76 \pm 8	0,272
%FEF 25-75 (L/s)	73 \pm 20	69 \pm 29	0,634
%PEF (L/s)	84 \pm 14	78 \pm 20	0,285
%DLCO (ml/dk/mmHg)	80 \pm 11	83 \pm 15	0,497
6 dakika yürüme testi (m)	440 \pm 76	403 \pm 77	0,180

VKİ: vücut kitle indeksi; FVC: forse vital kapasite; FEV1: forse ekspiratuvar volüm 1. Saniye; PEF: tepe ekspiratuvar akım; DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; ACE: Anjiotensin konverting enzim

Erkek ve kadın sarkoidoz olgularında OSAS sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Sigara kullanımı ve ek hastalıklar açısından da OSAS olan ve olmayan sarkoidoz olguları arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo V).

Sarkoidoz olgularının öykülerinde OSAS majör semptomlarından horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apne bulunanlarda OSAS sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,044, p=0,014 ve p=0,020) (tablo V).

Tablo V. OSAS (+) ve (-) olan sarkoidoz olgularının karşılaştırılması

	OSAS (-) N (%)	OSAS (+) N (%)	P değeri
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	13/43 (%30,2)	30/43 (%69,8)	0,848
<i>Erkek</i>	3/11 (%27,3)	8/11 (%72,7)	
Sigara			
<i>Yok</i>	11/42(%26,2)	31/42(%73,8)	0,807
<i>Var</i>	3/10 (%30,0)	7/10 (%70,0)	
Ek hastalıklar			
<i>Diyabet</i>			
<i>Yok</i>	11/39(%28,2)	28/39(%71,8)	0,747
<i>Var</i>	5/15 (%33,3)	10/15 (%66,7)	
<i>Hipertansiyon</i>			
<i>Yok</i>	10/26(%38,5)	16/26(%61,5)	0,236
<i>Var</i>	6/28 (%21,4)	22/28 (%78,6)	
<i>Hiperkolesterolemi</i>			
<i>Yok</i>	10/24(%41,7)	14/24(%58,3)	0,133
<i>Var</i>	6/30 (%20,0)	24/30 (%80,0)	
<i>Hipotroidi</i>			
<i>Yok</i>	10/41(%24,4)	31/41(%75,6)	0,260
<i>Var</i>	5/11 (%45,5)	6/11 (%54,5)	
OSAS majör semptomları			
<i>Horlama</i>			
<i>Yok</i>	8/15(%53,3)	7/15(%46,7)	0,044
<i>Var</i>	8/37 (%21,6)	29/37 (%78,4)	
<i>Gündüz aşırı uykululuk hali</i>			
<i>Yok</i>	8/15(%53,3)	7/15(%46,7)	0,014
<i>Var</i>	5/31 (%16,1)	26/31 (%83,9)	
<i>Tanıklı Apne</i>			
<i>Yok</i>	13/35(%37,1)	22/35(%62,9)	0,020
<i>Var</i>	0/11 (%0)	11/11 (%100)	

Pitsburg uyku kalitesi ölçeği, STOP ve STOP-BANG anketlerinde klinik açıdan yüksek riskli bulunan sarkoidoz hastalarında polisomnografiyle OSAS sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,024$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (tablo VI).

Tablo VI. OSAS (+) ve (-) olan sarkoidoz olgularının anketlerinin karşılaştırılması

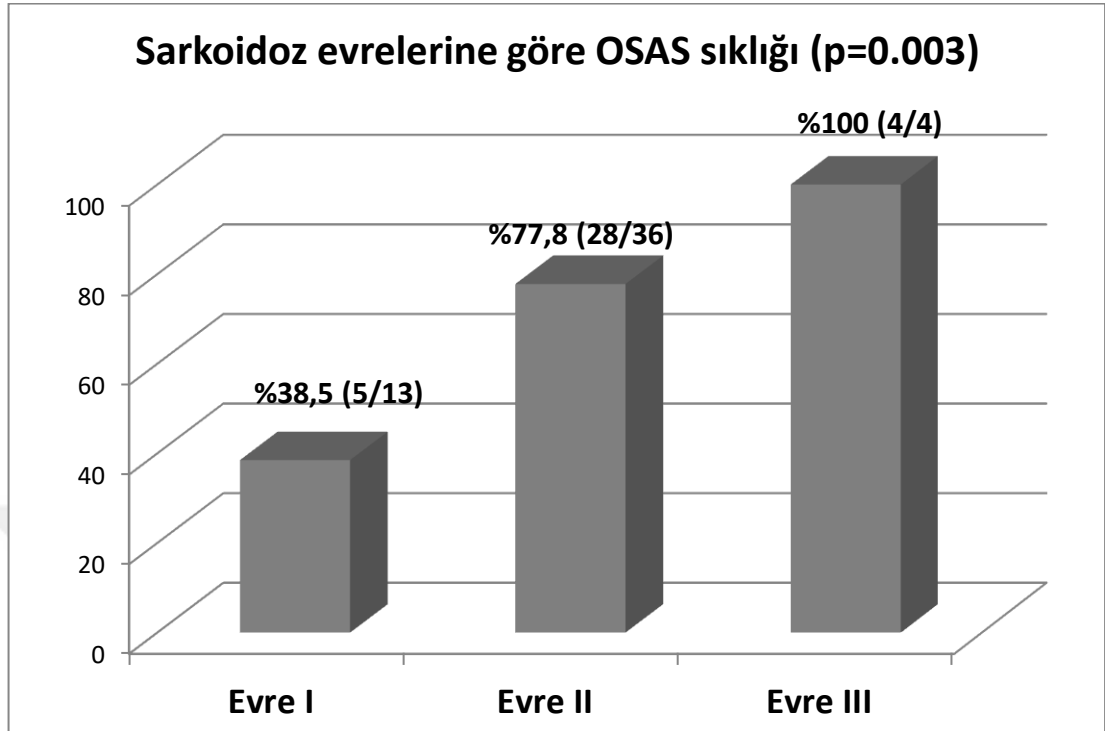
Anketlerde OSAS riski	OSAS (-) N (%)	OSAS (+) N (%)	<i>P</i> <i>değeri</i>
<i>Epworth uykululuk sakalas</i>			
<i>Düşük</i>	11/30(%36,7)	19/30(%63,3)	<i>0,204</i>
<i>Yüksek</i>	3/17 (%17,6)	14/17 (%82,4)	
<i>Pitsburg uyku kalitesi ölçeği</i>			
<i>Düşük</i>	11/24(%45,8)	13/24(%54,2)	<i>0,024</i>
<i>Yüksek</i>	3/23 (%13,0)	20/23 (%87,0)	
<i>Berlin anketi</i>			
<i>Düşük</i>	10/25(%40)	15/25(%60)	<i>0,123</i>
<i>Yüksek</i>	4/22 (%18,2)	18/22 (%81,8)	
<i>STOP anketi</i>			
<i>Düşük</i>	12/21(%57,1)	9/21(%42,9)	<i><0,001</i>
<i>Yüksek</i>	2/26 (%7,7)	24/26 (%92,3)	
<i>STOP-BANG anketi</i>			
<i>Düşük</i>	12/19(%63,2)	7/19(%36,8)	<i><0,001</i>
<i>Yüksek</i>	2/28 (%7,1)	26/28 (%92,9)	

Akım-volüm eğrisinde üst solunum yolu obstrüksiyonu paterni olan sarkoidoz olgularında olmayanlara göre OSAS sıklığı daha yüksekti. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo VII).

Tablo VII. OSAS (+) ve (-) olan sarkoidoz olgularının özelliklerinin karşılaştırılması

	OSAS (-) N (%)	OSAS (+) N (%)	<i>P</i> <i>değeri</i>
Üst hava yolu obstrüksiyonu			
<i>Yok</i>	11/30(%36,7)	19/30 (% 63,3)	<i>0,094</i>
<i>Var</i>	2/17 (%11,8)	15/17 (% 88,2)	
Sarkoidoz evresi			
<i>Evre 1</i>	8/13 (%61,5)	5 /13 (% 38,5)	
<i>Evre 2</i>	8/36 (%22,2)	28/36 (% 77,8)	<i>0,003</i>
<i>Evre 3</i>	0/5 (%0)	5/5 (% 100)	
Sarkoidoz evresi			
<i>Evre 1</i>	8/13 (%61,5)	5 /13 (% 38,5)	<i>0,012</i>
<i>Evre 2 ve 3</i>	8/41 (%19,5)	33/41 (% 80,5)	
Sarkoidoz Tedavi durumu			
<i>Hiç tedavi almamış</i>	13/30 (%43,3)	17/30 (% 56,7)	<i>0,018</i>
<i>Tedavi almış veya alıyor</i>	3/24 (%12,5)	21/24 (% 87,5)	

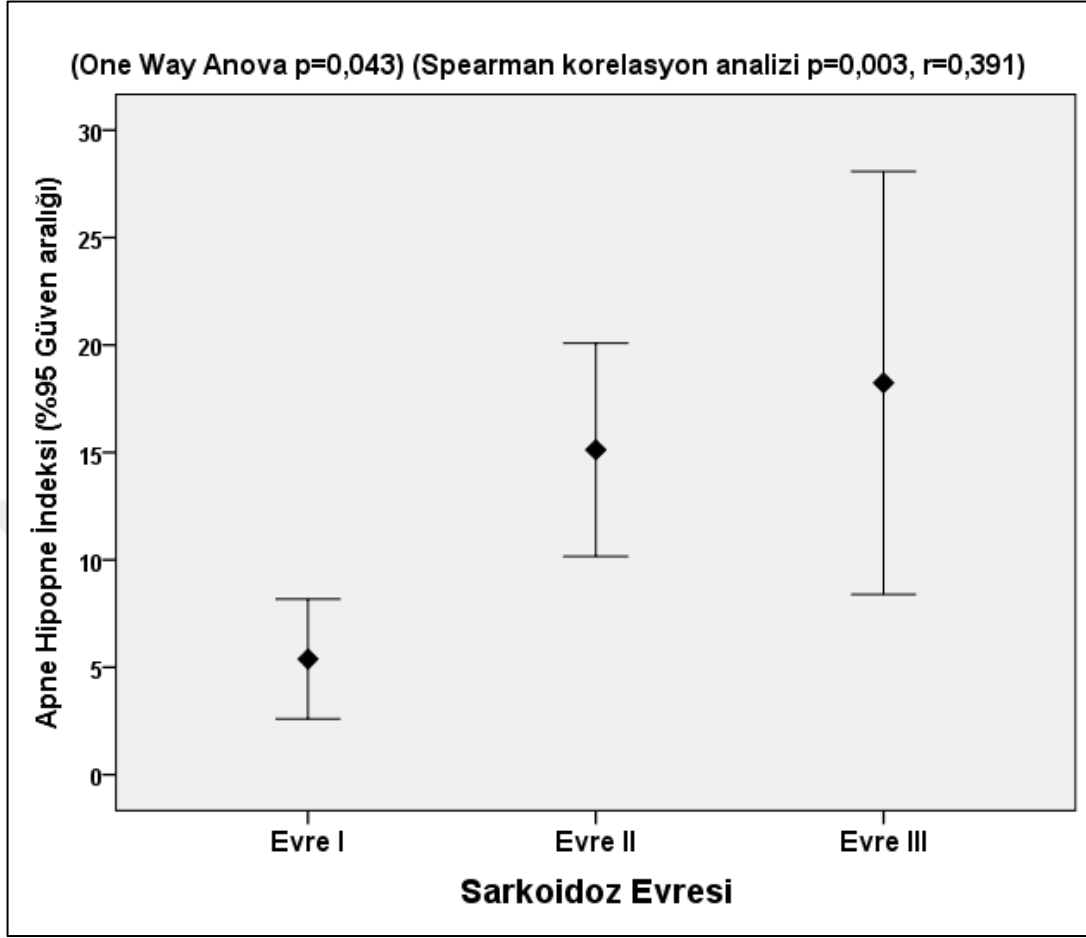
Polisomnografi yapılan sarkoidoz olgularında evre 1’de %38,5 (5/13), evre 2’de %77,8 (28/36), evre 3’de ise tüm olgularda (5/5) OSAS tespit edildi. Sarkoidoz evresi arttıkça OSAS sıklığının anlamlı olarak arttığı bulundu (p=0,003) (tablo VII, şekil 3).



Şekil 3. Sarkoidoz olgularının evrelerine göre OSAS oranları

Evre 1 sarkoidoz olgularında AHİ ortalaması $5,4 \pm 4,6$, Evre 2 olgularda $15,1 \pm 14,6$, Evre 3 olgularda ise $18,2 \pm 7,9$ olarak bulundu. Sarkoidoz evresi arttıkça AHİ ortalaması da istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p=0,043$, Şekil 4).

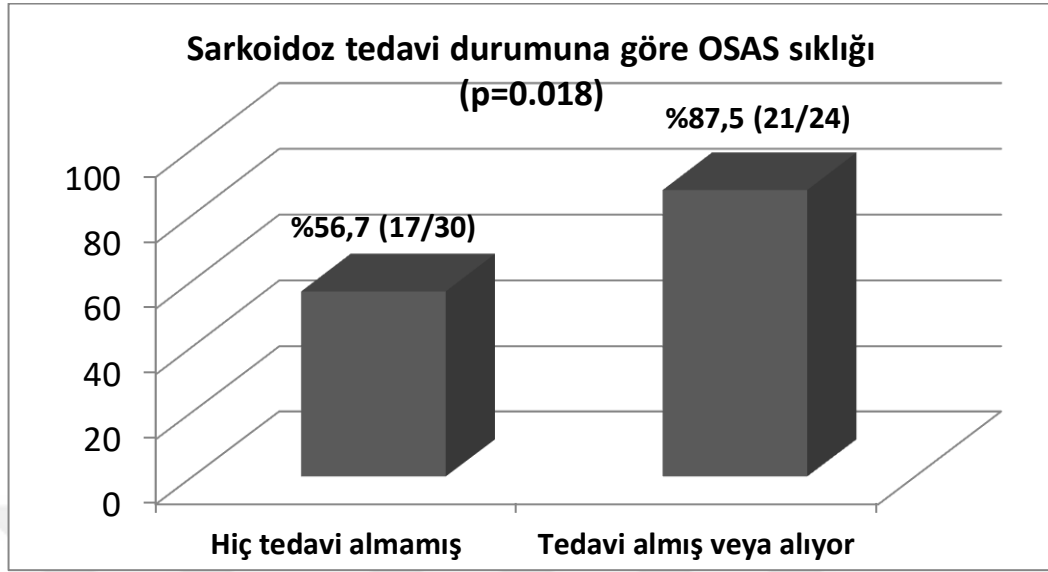
Sarkoidoz evresiyle AHİ'nin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p=0,003$, $r=0,391$, Şekil 4).



Şekil 4. Sarkoidoz evrelerine göre Apne Hipopne İndeksi ortalaması

PSG yapılan sarkoidoz hastalarının %55,5'i(30) hiç tedavi almamış, %45,5'i(24) önceden tedavi almış veya halen tedavi almakta olan hastalardı. Tedavi almamış sarkoidoz olgularının %56,7'sinde, önceden tedavi almışların veya halen tedavi almakta olanların ise %87,5'inde OSAS tespit edildi. Tedavi gören sarkoidoz olgularında OSAS oranları hiç tedavi görmemiş olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p=0,018) (Tablo VII, Şekil 5).

Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde sarkoidoz olgularında OSAS riskini artıran tek bağımsız risk faktörünün hastalığın evresi olduğu tespit edildi (p=0.026, Tablo VIII).



Şekil 5. Sarkoidoz olgularının tedavi durumlarına göre OSAS oranları

Tablo VIII. Sarkoidoz olgularında univaryant analizlerle OSAS (+) veya (-) liğini belirleyen parametrelerin multivaryant lojistik regresyon analizi

	Univaryant analizlerde anlamlı bulunan parametreler			Lojistik regresyon	
	OSAS (-)	OSAS (+)	<i>p</i> değeri	B	<i>P</i> değeri
Yaş (yıl) ort.± SD	47 ± 13	54 ± 11	0,041^a	0,158	0,050
VKİ (kg/m²) ort.± SD	29,0 ± 4,6	31,9 ± 4,4	0,034^a	0,297	0,198
Anketlerde OSAS riski					
<i>Pittsburg ölçeği n(%)</i>	3/23 (%13,0)	20/23 (%87,0)	0,024^b	1,412	0,472
<i>STOP anketi n(%)</i>	2/26 (%7,7)	24/26 (%92,3)	<0,001^b	1,315	0,410
<i>STOP-BANG anketi n(%)</i>	2/28 (%7,1)	26/28 (%92,9)	<0,001^b	3,123	0,078
Sarkoidoz evresi					
<i>Evre 1 n(%)</i>	8/13 (%61,5)	5 /13 (%38,5)	0,012^b	5,265	0,026^c
<i>Evre 2 ve 3 n(%)</i>	8/41 (%19,5)	33/41 (%80,5)			
Sarkoidoz Tedavi durumu					
<i>Hiç tedavi almamış n(%)</i>	13/30 (%43,3)	17/30 (%56,7)	0,018^b	1,651	0,211
<i>Tedavi almış veya alıyor n(%)</i>	3/24 (%12,5)	21/24 (%87,5)			

^astudent t testi; ^bKi kare testi; ^clojistik regresyon analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında OSAS sıklığını (%70,4) çok yüksek oranda bulduk. Üstelik sarkoidoz hastalık evresi arttıkça OSAS sıklığı da artmaktaydı. İleri yaş, yüksek VKİ, OSAS major semptomlarının varlığı, anketlerde OSAS riski olması, kortikosteroid tedavisi almış olmak sarkoidoz hastalarında OSAS riskini belirleyen faktörlerdi.

Sarkoidoz hastalarında OSAS sıklığını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (15-20). Turner ve ark. 83 sarkoidoz hastasına EUS anketi ve PSG uygulamışlardır. Benzer demografik özelliklere sahip 91 sağlıklı kontrol grubunda OSAS sıklığını %3, sarkoidoz grubunda ise %17 oranında saptamışlardır (20). Bu çalışmada sarkoidozda OSAS prevalansı bizim çalışmamızdan daha düşük oranlarda bulunmasına rağmen kontrol grubundan 5-6 kat daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise sarkoidozda OSAS %44-83 oranında bildirilmiştir (15-17,19). Mughal ve ark. çalışmalarında yaş ortalaması 48 ± 10 olan, 2/3'ü aktif olarak kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi alan 70 sarkoidoz hastasına uyku apne ve EUS anketi uygulamışlardır. Anket sonuçlarına göre hastaların %81'i uyku apnesi açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bu hastaların da %39'una PSG ile OSAS tanısı koyulacağı öngörülmüştür. Bingol ve ark. 27'si kadın, ortalama yaşları $43,8 \pm 9,4$ olan toplam 29 sarkoidoz hastası (15'i parankim tutulumu olan, 14'ü parankim tutulumu olmayan) ile yaptıkları çalışmada; VKİ'ni $26,8 \pm 4,2$ kg/m², EUS skorunu ise $4 \pm 1,6$ bulmuşlardır. Olguların %51,7'sinde (n=15) OSAS saptanmıştır. OSAS hastalarında AHİ ortalama 16,1 bulunmuştur. AHİ parankim tutulumu olan sarkoidoz hastalarında daha yüksek saptanmıştır ($p=0.019$). OSAS sıklığı da parankim tutulumu olan grupta daha yüksek bulunmuş, ancak fark istatistiksel anlamlı değilmiş (17).

Sarkoidozda evreleme ekstrapulmoner tutulumu göre değil akciğer tutulumuna göre yapılmaktadır. Sarkoidoz olgularında özellikle akciğer parankim tutulumunun

OSAS riskini artırdığını destekleyen çalışmalar vardır (17). Bizim çalışmamızda da hastalığın evresi arttıkça OSAS sıklığının ve AHİ'nin arttığı tespit edildi. OSAS uykuda üst solunum yolu periyodik obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık olmasına rağmen interstisiyel akciğer hastalıklarında yüksek OSAS prevalansı birçok çalışmada bildirilmiştir (18). Sarkoidoz hastalarında evre ilerledikçe daha çok OSAS görülmesinin ana nedenlerinden biri parankimal interstisiyel tutulum olabilir. İnterstisiyel akciğer hastalıklarında OSAS gelişim mekanizması; akciğer volümlerinde azalma ve kortikosteroidlere bağlı obezite ile açıklanabilmektedir. İnterstisiyel akciğer hastalıklarında akciğer volümlerinde meydana gelen azalma üst hava yolu stabilitesinde bozulmaya; azalan akciğer volümleri de farenks üzerinde aşağı doğru genişletici kuvvetin azalmasına yol açarak farengeal kollapsibilitenin artmasına neden olduğu düşünülmektedir (120).

Hastanemiz bölgede hizmet veren tek üçüncü basamak hastane olması sebebiyle daha ileri olguların (akciğer parankim tutulumu olan ve tedavi gerektiren evre 2 ve 3 olgular) hastanemize başvurmuş olma olasılığı vardır. Bu durum çalışmamıza dahil olan sarkoidoz hastalarında yüksek OSAS prevalansının nedenlerinden biri olabilir.

Obstrüktif akciğer hastalıklarında da OSAS prevalansının yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (121). Sarkoidoz sadece interstisyumu değil aynı zamanda hava yollarını da etkileyerek klinikte astım benzeri obstrüktif akciğer hastalığına neden olabilmektedir. (122). Bu durum da sarkoidozda OSAS prevalansını artıran faktörlerden biri olabilir.

Sarkoidoz sadece alt solunum yolu obstrüksiyonuna değil aynı zamanda üst solunum yolu obstrüksiyonuna da neden olabilen bir hastalıktır. Üst solunum yolu tutulumu yaklaşık hastaların %5'inde görülür (123). Türkiye'de ise üst solunum yolu tutulumu %1,1 oranında bulunmuştur (124). Bu hastalarda minimal burun tıkanıklığından hayatı tehdit eden üst solunum yolu tıkanıklığına kadar değişen spesifik olmayan semptomlar olabilir (125). Çalışmamızda üst solunum yolu

tutulumu olan sarkoidoz olgularında istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek oranda OSAS bulduk ($p=0.094$). Üst solunum yollarının obstrüksiyonu OSAS fizyopatolojisinin temelini oluşturur. Sarkoidoz hastalarında gerek üst solunum yolu tutulumu gerekse tedavide kullanılan ilaçların (kortikosteroidler) yan etkileri OSAS riskini artırabilir. Dolayısıyla hem interstisiyel parankimal tutulum, hem alt ve üst hava yollarıyla ilgili tutulum, hem de steroid tedavisi birlikte yüksek OSAS prevalansına neden olmuş olabilir.

Chitra ve ark. 11'i erkek 62'si kadın yaş ortalamaları $51\pm9,6$, VKİ'leri $37,5\pm9,8$ olan 73 sarkoidoz hastasını çalışmaya almışlardır. Sarkoidoz hastalarının %83'üne OSAS tanısı koymuşlardır. Kortikosteroid alanlarla almayanların ortalama uyku etkinliklerinin benzer olduğunu bulmuşlardır. Kortikostreoid alanların AHİ lerini daha yüksek saptamışlardır (16). Çalışmamızda sarkoidoz için tedavi almış ya da alıyor olanlarda OSAS görülme oranı daha yüksekti. Sarkoidozda tedavi alan hastalar zaten akciğer parankim tutulumu olan hastalardı. OSAS sıklığı hem parankim tutulumuna hem de tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı artmış olabilir. Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizi ile sarkoidoz hastalarında OSAS riskini belirleyen bağımsız risk faktörünün akciğer parankim tutulumu (Evre 2-3) olduğu bulundu.

Ülkemizde yapılan en kapsamlı epidemiyolojik çalışmada sarkoidoz görülme yaşı ortalama 44 ± 13 bulunmuştur (5). Bizim sarkoidoz hastalarımızın yaş ortalaması ise ülke ortalamasının üzerinde (50 ± 11) idi. Bu durum hastanemizin 3. Basamak hastane olması ve uzun dönem hasta takiplerinin yapılmasıyla ilgili olabilir. İleri yaşın OSAS için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında çok yüksek OSAS sıklığının nedenlerinden biri de bu olabilir.

Kadın cinsiyet, sarkoidoz için risk faktörüdür (5). Erkek cinsiyet ise OSAS için risk faktörüdür. Bu çalışmada sarkoidoz olgularının çoğu kadın olmasına rağmen OSAS sıklığı yüksek oranda bulundu.

Obezite, OSAS için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisidir (93). Çalışmaya dahil olan sarkoidoz olgularında VKİ genel olarak yüksekti ($30,7\pm4,7$).

Çalışmamızdaki yüksek OSAS prevalansının nedenlerinden biri de bu durum olabilir. Beklendiği üzere OSAS (+) sarkoidoz hastalarında VKİ ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti.

OSAS'ın horlama, GAUH, tanıklı apne gibi majör semptomları vardır. Çalışmamızda OSAS saptanan sarkoidoz hastalarımızda bu semptomları yüksek oranda bulduk.

OSAS tanısında horlama, GAUH, tanıklı apne gibi ana semptomlar olmakla birlikte yorgunluk da sık görülür. Yorgunluk/GAUH ile sarkoidozu ilişkilendiren birçok anket çalışması mevcuttur (126-127). Sarkoidoz hastalarında yüksek oranda yorgunluk/GAUH semptomları görülür. Çalışmamızda GAUH %53,3 oranında bulduk. Sarkoidoz çalışmalarında GAUH %17-51.7 arasında iken, genel popülasyonda prevalans %2-4 olarak bulunmuştur (19-20,128-129). Sarkoidoz hastalarında yüksek oranda görülen yorgunluk/GAUH semptomlarının ana nedenlerinden biri de OSAS olabilir. Ayrıca hastalık sürecinde depresyon ve anksiyetenin varlığı yorgunluk gelişme riskinin artmasına katkıda bulunabilir (126).

Sarkoidozlu hastalarda ayrıca nörolojik tutulum olması uykuda solunum bozukluğu riski oluşturabilir (20). Bizim çalışmamızda nörosarkoidozlu olgu bulunmamaktaydı.

Patterson ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif analizde, OSAS şüphesi için PSG'ye sevk edilen sarkoidozu olmayan 1005 yetişkin ile 62 sarkoidozu olan hasta gündüz aşırı uykululuk oranı açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada EUS kullanılmış. GAUH sarkoidozlu hastalarda diğer olgulardan daha yüksek oranda bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada anormal akciğer fonksiyonu olan sarkoidozlu hastalarda OSAS daha şiddetli saptanmış (19). Apne ve hipopnelere bağlı uyku kalitesinde düşme GAUH/yorgunluk nedenlerinin en önemlilerinden biridir.

Olgularımızda; Pitsburg anketinde kötü uyku kalitesine sahip olan hastalarda OSAS riskini yüksek bulduk. Uyku kalitesinin bozulmasının nedenlerinden biri bu

hastalarda devamlı apne/hipopneler ve buna bağlı hipoksinin olması olabilir. Bu durum uyku bozukluğuna ve organik beyin sendromuna yol açabilir. Çalışmamızda OSAS (+) sarkoidoz hastalarında desaturasyon indeksi ve uykuda desature (<%90) geçirilen süre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum ve ayrıca kortikosteroid tedavisi uyku kalitesini ve uyku fizyolojisini bozabilir (127).

Hastalarımıza preoperatif dönemde OSAS risk belirlenmesinde kullanılması önerilen STOP ve STOP-BANG anketlerini uyguladığımızda; bu anketlerde yüksek riskli bulunan olgularda OSAS sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Bulgular bu anketlerin sadece preoperatif değerlendirmede değil aynı zamanda sarkoidoz hastalarında OSAS riski değerlendirmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu vaka sayısının göreceli olarak az olması ve özellikle çalışma grubunun epidemiyolojik olarak beklenenden daha fazla evre 2 olgular içermesidir.

Çalışmanın güçlü kısımları ise ardışık tüm olguların dahil edilmesi ve OSAS tanısının neredeyse tüm olgularda ful PSG ile doğrulanmış olmasıdır.

Sonuç olarak üst ve alt solunum yolları tutulumuna bağlı hava yolu obstrüksiyonu, akciğer parankim tutulumuna sekonder interstisiyel akciğer hastalığı ve tedavide kullanılan kortikosteroidlerin olası yan etkileri gibi birçok nedenden dolayı sarkoidoz hastalarında yüksek oranda OSAS görülebilir. Özellikle ileri yaş, obez, steroid tedavisi alan ve akciğer parankim tutulumu olan (evre 2 ve 3) sarkoidoz olgularının OSAS riski açısından klinik ve polisomnografik olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Sarkoidozda hastalığın evresiyle artan yüksek OSAS sıklığının olası nedenlerini ortaya koymak için daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Mangas C, Fernández-Figueras MT, et al (2006). Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol*33:772-7.
2. Güler E, Gülüş Demirel B, Kondaş O (2011). Kutanöz sarkoidozlu 15 hastanın geriye dönük analizi. *Turk J Dermatol*,5: 66-70.
3. Newman LS, Rose CS, Maier LA(1997). Sarcoidosis. *N Engl J Med*.336:1224-34.
4. Jung YJ, Roh MR(2010). Clinical and histopathological analysis of specific lesions of cutaneous sarcoidosis in Korean patients. *J Dermatolog Treat*;22:11-7.
5. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. (2009). Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*.103: 907-12.
6. Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. (2008). Diagnosis of sarcoidosis *Curr Opin Pulm Med*.14: 455-61.
7. Costabel U. (2001). Sarcoidosis clinical update. *Eur Respir J Suppl*.32:p.56s68s.
8. Ahmed M, Sulaiman I, Rutherford R, Gilmartin JJ (2013). First presentation of sarcoidosis with severe obstructive sleep apnoea and epiglottic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*.Aug 1;30(2):146-8.
9. Kutty K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease (2004). *Curr Opin Pulm Med*.10: 104-12.
10. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al (2009). Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*.136:772-78.
11. Aydoğdu M, Çiftçi B, Güven S, Çiftçi T (2006). İnterstisyel akciğer hastalarında polisomnografi ile uyku özelliklerinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.54: 213-21.
12. Cardoso AV, Pereira N, Neves I, Santos V, Jesus JM, Melo N, Mota PC, Morais A, Drummond M. (2018). Obstructive sleep apnoea in patients with fibrotic diffuse parenchymal lung disease-characterization and treatment compliance

- assessment. *Can J Respir Ther.* 2018 Summer;54(2):35-40. doi: 10.29390/cjrt-2018-005. Epub Aug 1.
13. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D. (2007). Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 185:173-78.
 14. Bye PT, Issa F, Berthon-Jones M, Sullivan CE. (1984). Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis.*129:27-32.
 15. Mughal MM, Golish J, Kavuru M et al. (2005). Sleep apnea in sarcoidosis. *Chest.*128:230.
 16. Chitra Lal, Heidi Grund, Charlie Strange. (2012). Sleep Disturbances in Sarcoidosis Patients. *Chest.* 142:426A.
 17. Bingol Z, Pihtili A, Gülbaran Z, Kiyani E. (2014). Relationship between parenchymal involvement and obstructive sleep apnea in subjects with sarcoidosis. *Clin Respir J.* doi:10.1111/crj.12098.
 18. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, et al. (2013). Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.*17:1281-88. 32
 19. Patterson KC, Huang F, Oldham JM, et al. (2013). Excessive daytime sleepiness and obstructive sleep apnea in patients with sarcoidosis. *Chest.* 143:1562-68.
 20. Turner GA, Lower EE, Corser BC, et al.(1997). Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 14: 61-64.
 21. Kumbasar Ö.Ö. (2009). Sarkoidoz: Göğüs Hastalıkları. Ankara: Poyraz yayıncılık,327-35.
 22. Çapan N, Ertürk A. (2004). Sarkoidoz: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. Diffüz Prankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara: Mesut matbaacılık, 169-195.
 23. Lannuzi M.C, Rybicki A.B. (2007). Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine* 357:2153-67.
 24. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA ve ark. (2001). Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1885-9.

25. Costabel U and Hunninghake GW (1999). 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*, 14(4): p. 735-7.9
26. Freemer M and King TE, Jr.(2001). The ACCESS study: characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*,164(10 Pt 1): p. 1754-5.
27. Dempsey OJ et al. (2009). Sarcoidosis. *BMJ*, 339: p. b3206.
28. Panayreas S et al. (1991). Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet*, 338(8765): p. 510-1.
29. Rybicki BA et al. (2001). Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS).*Am J Respir Crit Care Med*, 164(11):p.2085-91.
30. Taylor AN and Cullinan P, (2004). Sarcoidosis: in search of the cause. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(12): p. 1268-9.
31. Spagnolo P and du Bois RM (2007). Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol*, 25(3): p. 242-9.
32. Sverrild A et al. (2008). Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*, 63(10): p. 894-6.
33. Iannuzzi MC and Rybicki BA (2007). Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc*, 4(1): p. 108-16.
34. Maliarik MJ et al. (1998). Analysis of HLA-DPB1 polymorphisms in African-Americans with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(1): p. 111-4. 120
35. Ina Y et al. (1989). HLA and sarcoidosis in the Japanese. *Chest*, 95(6): p. 1257-61.
36. Foley PJ et al. (2001). Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 25(3): p. 272-7.
37. Gupta D et al. (2007). Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 30(3): p. 508-16.

38. Drent M et al. (2000). Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med*, 94(8): p. 815-20.
39. Moller DR and Chen ES (2002). What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*, 8(5): p. 429-34.
40. Newman LS et al. (2004). A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(12): p. 1324-30.
41. Celik G et al. (2005). Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology*, 10(4):p.535-40.
42. Verschueren K et al. (2007). Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*, 26(11): p. 1969-71.
43. Massara A et al. (2010). Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 39(4): p. 313-9.
44. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al.(1999). ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*;16:149-73.
45. Iannuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS (2007). Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 357(21): p. 2153-65.
46. Agostini C, Adami F, Semenzato G. (2000). New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 12:71-6.
47. Ho LP et al. (2005). Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet*, 365(9464): p. 1062-72.
48. McGrath DS, Daniil Z, Foley P (2000). Epidemiology of familial sarcoidosis in UK. *Thorax* 55:751-54.
49. Judson MA, Hirst K, Iyengar SK (2006). Comparison of sarcoidosis phenotypes among Affected african-American siblings. *Chest* 130:855-62.
50. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. (2001) Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*,163:115- 21.
51. Fireman E, Kraiem Z, Sade O, Greif J, Fireman Z. (2002). Induced sputum-

- retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol*, 130: 331-7.
52. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. (2006). A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 173:781-92.
 53. Am J. (1999). 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. *Respir Crit Care Med*, 160(2): p. 736-55
 54. Seitzer U, Swider C, Stüber F, Suchnicki K, Lange A, Richter E, Zabel B, Müller-Quernheim J, Flad HD, Gerdes J. (1997). Tumor necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 9: 787-90
 55. Moller DR. (1998). T cell receptor genes in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 15: 158-64
 56. Costabel U. Sarcoidosis (2001). Clinical Update. *Eur Respir J* 18: 56-68
 57. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. (1999). 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*;16(2):149-73
 58. Gal AA, Koss MN. (2002). Pathology of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 8:413- 9.
 59. Maarsseveen ACM, Velhuizen RW, Stan J. (1983). A quantitative histomorphologic analysis of lymph node granulomas in sarcoidosis in relation to cardiologic stage 1 and 2. *J Pathol* 134:441.
 60. Fraser R, Colman N, Müller N. (2006). Sarkoidoz. Türktaş H, eds. *Synopsis of Diseases of the Chest*. Ankara: Öncü basımevi, 445-456.
 61. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. (2008). Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest*

- Med.;29:459-73.
62. Baughman RP (2004). Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*, 25(3):p.521- 30, vi.
 63. Sharma OP. (1999). Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J*.;13:713-14
 64. Thomas PD, Hunninghake GW. (1987). Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis*; 135: 747-60
 65. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, et al. (2005) Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*.60:32-38.
 66. Delobbe A, Perrault H, Maitre J, et al.(2002). Impaired exercise response in sarcoid patients with normal pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*.;19:148-53.
 67. Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, et al. (1999). Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J*.13:718-22.
 68. Hoang DQ and Nguyen ET (2010). Sarcoidosis. *Semin Roentgenol*, 45(1):p.36-42
 69. Alper D, Özdemir Kumbasar Ö. (1999). Güncel Bilgiler Işığında Sarkoidoz. *Türk Tüberküloz ve Toraks Derneği. Ankara, Bilimsel Tıp Yaymevi*
 70. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. (1974). Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 57:847-52.
 71. Grunewald J, Eklund A. (2007). Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:40-4.
 72. Idali F, Wiken M, Wahlstrom J, et al. (2006). Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 27:451-9.
 73. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, Bosch JMM, Velzen-Blad H. (2003). Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis. *Chest*; 124: 186-195.
 74. Jovanic D.(2008). Pulmonary Sarcoidosis, *Clinics in Chest Medicine*: 29: 459-73.
 75. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. (1997). Pulmonary sarcoidosis. *Clin ChestMed*;18:755–85.

76. Fishman AP and Elias JA (2008). Systemic sarcoidosis. Fishman's pulmonary diseases and disorders. . 4th ed, New York: McGraw-Hill Medical. 2 v. (1125-42).
77. Dempsey OJ et al. (2009). Sarcoidosis. *BMJ*, 339: p. b3206.
78. Hoang DQ and Nguyen ET (2010). Sarcoidosis. *Semin Roentgenol*, 45(1):p.36-42
79. Vucinic Mihailovic V, Sharma OP. (2005). Atlas of sarcoidosis. London: Springer
80. Judson MA. (2008). The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.*;29:415-27.
81. Tabak L, Agirbas E, Yilmazbayhan D, et al. (2001). The value of labial biopsy in the differentiation of sarcoidosis from tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*;18:191-95.
82. Gilman MJ., Wang KP. (1980) Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis.*;122:721-4.
83. Costabel U (1997). CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J*, 10(12): p. 2699-700.
84. Nagai S and Izumi T (1997). Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med*, 18(4): p. 787-97
85. Nunes H et al. (2007). Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 28(1): p. 102-20
86. Kruit A, Grutters JC, Gerritsen WB, et al. (2007) ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. *Respir Med*;101:510-5.
87. Lynch JP, 3rd et al. (2007). Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 28(1): p. 53-74.
88. Criado E et al. (2010). Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*, 30(6): p. 1567-
89. Kapur V. (2008). Control of breathing in the respiratory system. Seattle:ASUW Press,

90. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. (1993). The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med*; 328: 1230-1235.
91. Köktürk O. (1998). OSAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 46 (2): 193-01.
92. İrfan Papila, Engin Acioğlu, Emin Karaman ,Canan Akman (2005). Laryngeal chondroma presenting as a laryngopyocele *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* volume 262, pages473–476.
93. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in communitydwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*; 162 (8): 893-900.
94. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*;84(23):3015-21.
95. Köktürk O. (1999). Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 47 (1): 117-126.
96. Punjabi NM. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*;5(2):136-143.
97. Ye L, Pien GW, Weaver TE. (2009). Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*; 10 (10): 1075- 1084.
98. Brooks LJ, Strohl KP. (1992). Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis*; 146: 1394-1397.
99. McNamara S. G, Grunstein R. R, Sullivan C. E. (1993). Obstructive sleepapnea. *Thorax*; 48: 754-763.
100. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*; 157: 144-148.
101. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. (2009). Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr*

- Genomics; 10 (2): 119-126.
102. Stradling JR, Crosby JH. (1991). Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax*; 46: 85-90.
 103. Bloom J, Kalternborn W, Quan S. (1988). Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*; 93: 678-683.
 104. Köktürk O. (2007). *Toraks Dernegi Kıs Okulu*; 85-100
 105. Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. (2004). Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost*; 2: 1858–60.
 106. Chou.KT, Huang CC, Chen MY, Su KC, Shiao GM, Lee YC, Chan WL, Leu HB. (2012). Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis *Am J Med. Apr*; 125(4): 374-80
 107. Lin CC, Keller JJ, Kang JH, et al. (2013). Obstruvtive sleep apnea is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphath Disord*; 1: 139-145
 108. Khosla T, Lowe FR. (1967). Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med.* ;21:122-28.
 109. Modrykamien AM¹, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. (2009). Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. (*)*Respir Care. Apr*;54(4):474-9
 110. Enright Md P. (2016). Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions.*Respir Investig. Sep*;54(5):305-11.
 111. Kahverengi AW¹, Nathan SD¹ (2018). İdiyopatik Pulmoner Fibrozisde 6 Dakika Yürüyüş Testinin Değeri ve Uygulaması .*Ann Thorac Soc. Ocak*; 15 (1): 3-10. doi: 10.1513 / AnnalsATS.201703-244FR.
 112. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. (2008) Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*;12:161-8.
 113. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. (2008) Relationships between the

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med*;4:563-71.
114. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. (1992). Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res*;1:35-9.
115. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. (2010). A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*;57:423-38.
116. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. (2011). Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med*;7:41-8.
117. Rechtschaffen A, Kales A (Eds). (1968). *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. LOSAngeles, Calif: UCLA. Brain information service/Brain Research Institute.
118. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. (2007). *The AASM manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine
119. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu (2012). (<https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2811201293621-TUM.pdf>)
120. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. (2007) Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*;103:1379-85.
121. A.N. Annakkaya, N Akın, E. Balbay, PM. Arbak, Ü Toru. (2012). “Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adult Patients with Asthma” *HealthMED*, 6(1):53-64.

122. Young RC Jr, Sahetya GK, Hassan SN, Cobb WB, Kumar B, Facen HT. *J Natl Med Assoc.* (1980) Chronic airways obstruction in pulmonary sarcoidosis: its poor response to bronchodilators. *Oct;72(10):965-72.*
123. Baughman RP¹, Lower EE, Tami T. (2010). Upper airway.4: Sarcoidosis of the upper respiratory tract (SURT) *Thorax.* Feb;65(2):181-6. doi: 10.1136/thx.2008.112896.).
124. Okumus G¹, Musellim B, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Kumbasar OO, Celik G, Annakkaya AN, Altiay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoclu A, Ogus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I, Ongen G. (2011). Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* Apr;16(3):446-50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01878.x.
125. Edriss H¹, Kelley JS², Demke J³, Nugent K². *Am J Med Sci.* Feb;357(2):93-102. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.007. Epub 2018 Nov 22.
126. Bosse-Henck A, Koch R, Wirtz H, Hinz A. (2017). Fatigue and Excessive Day Sleepiness in Sarcoidosis: Prevalence, Predictors, and Relationships between the Two Symptoms. *Respiration.* 2017;94(2):186-197. doi: 10.1159/000477352. Epub Jun 14.
127. De Kleijn WPE, Drent M, De Vries J (2013). Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis. *Brit J Health Psychol*;18:439-452
128. Verbraeken J, Hoitsma E, Van der Grinten CP, Cobben NAM, Wouters EFM, Drent M. (2004). Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* ;21:137-146.
129. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL (2013). Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*;310:731-74

**EK.1 SARKOİDOZ HASTALARININ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ
VE HASTA TAKİP FORMU****SARKOİDOZ OLGU RAPOR FORMU:**

Hasta adı soyadı:

Yaşı:

Telefon no:

Yaşadığı yer:

Meslek:

Tanı:

Kullandığı ilaçlar:

Boy: kilo: Bel çevresi: Kalça çevresi: Boyun çevresi:

Solunum Fonksiyon Testi:

Diffüzyon Testi:

6 Dakika Yürüme Testi:

Hemogram: Hb: wbc: htc: plt:

Biyokimya: glukoz: kreatinin: insülin: t3: t4: TSH:

ACE: Kalsiyum: idrar kalsiyum:

EK.2 Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken
2. Televizyon seyrederken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı,...)
4. Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken
5. Öğleden sonra uzanınca
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
7. Birisi ile konuşurken
8. Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik...)

EK.3 Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

5. Geçen ay içerisinde kötü uyudum çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1'den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				
i. Ağrım oldu				
j. Diğer nedenler				
6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?				
7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?				
8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?				
	Çok iyi(0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne yorum				

EK.4 Stanford Uykululuk Ölçeği

1. Aktif ve sürekli uyanık hissetmek
2. Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil, işe konsantre olabiliyor
3. Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil
4. Bazen dalgın
5. Dalgın ve hareketleri yavaşlamış
6. Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor
7. Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gibi

EK.5 Berlin Anketi Soruları**Kategori 1**

1. Horlamanız var mı?
 - a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?
 - a. Nefes alma sesinden biraz fazladır
 - b. Konuşma sesi gibidir
 - c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan)
 - d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)
3. Horlama sıklığınız nedir?
 - a. Hemen her gece (1 puan)
 - b. Haftada 3-4 gece (1 puan)
 - c. Haftada 1-2 gece

d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

a. Hemen her gece (1 puan)

b. Haftada 3-4 gece (1 puan)

c. Haftada 1-2 gece

d. Ayda 1-2 gece

e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

6. Uykudan uyandıığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

a. Hemen her sabah (1 puan)

b. Haftada 3-4 sabah (1 puan)

c. Haftada 1-2 sabah

d. Ayda 1-2 sabah

e. Hemen hemen hiçbir zaman

7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

a. Hemen her gün (1 puan)

b. Haftada 3-4 gün (1 puan)

c. Haftada 1-2 gün

d. Ayda 1-2 gün

e. Hemen hemen hiçbir zaman

8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığımız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

c. Bilmiyorum

9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?

a. Hemen her gün (1 puan)

b. Haftada 3-4 gün (1 puan)

c. Haftada 1-2 gün

d. Ayda 1-2 gün

e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi >30 kg/m²)

a. Evet (1 puan)

b. Hayır

EK.6 STOP Anketi

S-Snore: Yüksek sesle horlamanız var mı?

T-Tired: Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?

O-Observed: Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

P-Pressure: Kan basıncı yüksekliği nedeni ile ilaç kullandınız mı?

Ek.7 STOP-BANG Anketi

S-Snore: Yüksek sesle horlamanız var mı?

T-Tired: Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?

O-Observed: Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

P-Pressure: Kan basıncı yüksekliği nedeni ile ilaç kullandınız mı?

B-BKİ: Beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$

A-Age: Yaş >50

N-Neck: Boyun çevresi $> 40 \text{ cm}$

G-Gender: Erkek cinsiyet