

Sarkoidoz Semptomlarında Cinsiyetler Arası Farklılıklar

Gender Differences in Symptoms of Sarcoidosis

**Birsen OCAKLI, Sinem GÜNGÖR, Eylem TUNÇAY, Emine AKSOY, Sümeyye ALPARSLAN BEKİR,
Fatma TOKGÖZ AKYIL, Pakize SUCU, Dilek YAVUZ, Murat YALÇINSOY**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZ

Amaç: Literatürde “büyük taklitçi” olarak anılan inflamatuvar bir hastalık olan sarkoidoz olgularında semptomlar ve tutulan organlar açısından cinsiyete göre farklılıklar bildirilmiştir. Bu çalışmada sarkoidoz olgularındaki semptom ve bulguların cinsiyete ve hastalığın evrelerine göre farklılıkları araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif gözlemsel kohort çalışmamızda sarkoidoz tanılı olgular başvuru semptomlarına göre; asemptomatik, pulmoner semptomlar, ekstrapulmoner semptomlar, pulmoner ve ekstrapulmoner semptom birlikteliği olarak gruplandırıldı. Her iki cinsiyet bulguların sıklığı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 338 hastanın %71’i kadın olup yaş ortalaması 42,5±11,6 idi. Olguların %86’sı başvuru anında semptomatik olup, semptomların %31’i yalnız pulmoner, %23’ü yalnız ekstrapulmoner, %32’sinde ise hem pulmoner hem de ekstrapulmoner semptomlar birlikte idi. Kadın ve erkeklerde öksürük (sırasıyla %45; %42; p=0,620), balgam çıkarma (sırasıyla %9; %11; p=0,535), hemoptizi (sırasıyla %2; %1; p=0,678), ateş (sırasıyla %4; %4; p=0,999) bulguları açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunamadı. Dispne kadınlarda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha sık izlendi (sırasıyla %33; %22; p=0,048). Kadın hastalarda erkeklere kıyasla göğüs ağrısı anlamlı olarak daha az görüldü (sırasıyla %7; %20; p=0,001). Aşırı terleme erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görülürken (p=0,004), eritema nodosum kadınlarda erkeklere göre fazla bulundu (p=0,003). Terleme dışındaki konstitüsyonel yakınmalarda cinsiyet farkı izlenmedi.

Sonuç: Sarkoidozlu kadınlar daha yaşlıdır ve nefes darlığı ile eritema nodosum, kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda sık bulunmuştur. Erkeklerde ise terleme ve göğüs ağrısı belirgin yüksek tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sarkoidoz; pulmoner semptomlar; ekstrapulmoner semptomlar; cinsiyet farkı.

ABSTRACT

Aim: Sarcoidosis is known as the ‘great imitator’ for its versatile manifestations which differ among genders. The objective of this study is to investigate the signs and symptoms and differences in respect to gender and phases of disease.

Material and Methods: This cohort study includes patients with sarcoidosis classified as asymptomatic, with pulmonary symptoms only, extrapulmonary symptoms only and those with both together. The frequency, prevalence, and severity of the signs and symptoms were compared between gender identities.

Results: This study enrolled 338 patients, of which 71% were female, and mean age was 42.5±11.6. Most patients (86%) were symptomatic on presentation, and pulmonary symptoms were noted in 31%, extrapulmonary symptoms in 23% and both in 32%. There were no significant differences between genders regarding cough (45% in women, 42% in men, p=0.620), sputum (9%, 11%, respectively, p=0.535), hemoptysis (2%, 1%, respectively, p=0.678), fever (4%, 4%, respectively, p=0.999). Dyspnea was reported significantly more common in women (33% and 22%, respectively, p=0.048) whilst chest pain was more common in men (7%, and %20 respectively, p=0.001). Excessive perspiration was significantly more common in men, and erythema nodosum in women (p=0.004 and p=0.003, respectively). Frequencies of constitutional symptoms other than perspiration did not differ between sexes.

Conclusion: Women with sarcoidosis were older than men and dyspnea and erythema nodosum were seen more commonly in women. Frequencies of other symptoms were similar between sexes.

Keywords: Sarcoidosis; pulmonary symptoms; extrapulmonary symptoms; gender difference.

GİRİŞ

Sarkoidoz birçok pulmoner hastalıkta olduğu gibi klinik sunumda cinsiyet farklılıkları gösterir. Nüfus tabanlı epidemiyolojik hava yolu hastalığı çalışmaları, cinsiyeti demografik veri olarak sorgulamaya değer bir belirleyici değil, değişmez bir standart değişken olarak kabul etmiştir (1). Etyolojisi bilinmeyen, vücudun hemen her organını etkileyebilen sistemik bir inflamatuvar hastalık olan sarkoidozda da belirtiler ve prognoz sadece organ tutulumuna değil, aynı zamanda yaş ve cinsiyete de bağlıdır (2).

Sarkoidoz, özellikle 50 yaş üstü kadınlarda daha yaygındır. En sık tutulan organlar arasında akciğerler, lenf düğümleri, deri ve gözler bulunur (2,3). Sarkoidozun klinik etkisi sadece spesifik organ bulgularından ve bununla ilişkili semptomlardan (pulmoner veya ekstrapulmoner) değil, aynı zamanda etkilenen hastalar tarafından farklı şiddette algılanan konstitüsyonel nonspesifik semptomlardan da kaynaklanır (4). Yakınmasız olgularda rastlantsal olarak çekilen bir akciğer grafisinde tespit edilebileceği gibi ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait spesifik semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Cinsiyetin sarkoidozun epidemiyolojisi ve klinik tabloları üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır (5). Bu çalışmanın amacı sarkoidozun sistemik, pulmoner semptom ve klinik belirtilerini, cinsiyete bağlı farklılıklar temelinde incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tanımlar ve Hasta Seçimi

Bu retrospektif olgu kohort çalışması, Ocak 1994 ile Nisan 2014 yılları arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Belirtilen dönemde ayaktan kontrole gelen sarkoidoz tanısı doğrulanmış hastaların demografik verileri, yakınmaları, ekstrapulmoner belirtileri, radyografik evreleri hastaların tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyet farklılıkları açısından evre ve semptomlar analiz edilmiştir. Çalışma, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (12.07.2018/047) tarafından onaylanmış olup, çalışmanın retrospektif yapısı gereği hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınamamış, etik komite tarafından kimlik bilgileri saklı kalmak koşuluyla tıbbi verilerinin kullanılması onaylanmıştır.

Sarkoidoz Tanısı

Hastalara, bir ya da birden fazla organ sisteminde nekrozuz epitelioid hücreli granülomların histolojik kanıtı ve granümatöz hastalığa neden olduğu bilinen diğer hastalıkların dışlanması ile sarkoidoz tanısı konuldu. Olası mikobakteriel ve mantar enfeksiyonları doku boyamaları ve spesifik kültürler kullanılarak dışlandı.

Biyopsi örneğinde klinik ve radyolojik verilerle desteklenmeyen granülomların varlığı ile granümatöz inflamasyonun ayırıcı tanıları dışlanarak sarkoidoz tanısı konuldu (3). Löfgren sendromu geçiren ve/veya histolojik tanı için biyopsiye izin vermeyen hastalarda sarkoidoz, Galium sintigrafisi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi klinik, radyolojik, laboratuvar uygunluğu ile teşhis edilmiş ve diğer hastalıklar dışlanmıştır.

Löfgren sendromu, eritema nodozumun (EN) bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ve/veya sağ paratrakeal lenfadenopati ile pulmoner infiltratlı veya pulmoner infiltrasyon içermediği sendrom olarak tanımlanmıştır (3).

Hasta Seçimi

Sarkoidozun radyolojik sınıflandırması Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı (6).

Derece 0: Normal Göğüs Radyografisi.

Derece 1: Bilateral hiler lenfadenopati.

Derece 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimal tutulum.

Derece 3: Bilateral hiler lenfadenopati olmayan parankimal tutulum.

Derece 4: Pulmoner fibroz.

Pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidoz arasındaki ayırım için ekokardiyografi, abdominal ultrasonografi, oftalmolojik ve dermatolojik inceleme yapıldı.

Tüm hastaların retrospektif olarak demografik verileri karakterize edildi (cinsiyet, yaş, boy, kilo ve sigara alışkanlıkları), şikayetleri ve semptomları kaydedildi. Sarkoidoz olgular semptomlarına göre; asemptomatik olgular, sadece pulmoner semptomu olanlar, sadece ekstrapulmoner semptomu olanlar, pulmoner ve ekstrapulmoner semptom birlikteliği olanlar şeklinde dört klinik gruba ayrıldı. Bilinen kronik bir enfeksiyon, diyabet, arteriyel ve pulmoner hipertansiyon, karaciğer veya böbrek hastalığı, bağ dokusu hastalığı ya da pulmoner veya ekstrapulmoner malignite olan, geriye dönük tüm kayıtlarına ulaşılamayan sarkoidoz olguları analize dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Jamovi project (2018). Jamovi (Version 0.9.1.11) [Computer Software]. (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) (açık kaynak) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alındı. Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 338 olgudan %71,3'ü (n=241) kadın olguydu. Tüm hastaların yaş ortalaması 42,57±11,63 olup kadınların yaş ortalaması 45,15±11,09 iken erkeklerin ise 36,18±10,48 olarak tespit edilmiştir (p=0,043). Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	241 (71,3)
Erkek	97 (28,7)
Evre	
0	14 (4,14)
1	221 (65,38)
2	83 (24,56)
3	20 (5,92)
Yakınma	
Yok	9 (2,66)
Var	292 (86,39)
Taramada tesadüfen	37 (10,95)
Pulmoner/Ekstrapulmoner	
Semptom yok	46 (13,61)
Pulmoner	104 (30,77)
Ekstrapulmoner	79 (23,37)
Pulmoner+Ekstrapulmoner	109 (32,25)
Öksürük	150 (44,38)
Balgam	33 (9,76)
Dispne	103 (30,47)
Hemoptizi	7 (2,07)
Göğüs ağrısı	39 (11,54)
Ateş	14 (4,14)
Kilo kaybı	31 (9,17)
İştahsızlık	24 (7,10)
Halsizlik	54 (15,98)
Eklem ağrısı	24 (7,10)
Eklemlerde şişme	23 (6,80)
Terleme	29 (8,58)
Baş ağrısı	5 (1,48)
Kemik ağrısı	3 (0,89)
Sırt ağrısı	42 (12,43)
Eritema nodozum	38 (11,24)
Cilt bulgusu	30 (8,88)
Göz bulgusu	9 (2,66)

Sarkoidozun semptomları ve klinik bulgularının cinsiyet ile ilişkisine ait veriler Tablo 2’de özetlenmiştir. Olguların %86’sı başvuru anında semptomatik olup, semptomların %31’i yalnız pulmoner, %23’ü yalnız ekstrapulmoner, %32’si ise hem pulmoner hem de ekstrapulmoner semptomlar birlikte idi. Kadın ve erkeklerde öksürük (sırasıyla %45; %42; p=0,620), balgam (sırasıyla %9; %11; p=0,535), hemoptizi (sırasıyla %2; %1; p=0,678), ateş (sırasıyla %10; %4; p=0,999) bulguları açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 2). Ayrıca kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, eklem ağrısı, eklemelerde şişme, baş ağrısı, kemik ağrısı, sırt ağrısı görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu.

Pulmoner semptomlardan dispne ve göğüs ağrısı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dispne kadınlarda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha sık izlendi (sırasıyla %33; %22; p=0,048). Kadın hastalarda erkeklere kıyasla göğüs ağrısı anlamlı olarak daha az görüldü (sırasıyla %7; %20; p=0,001). Ekstrapulmoner semptomlardan aşırı terleme erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü (sırasıyla %5,8; %15,4; p=0,004). EN ise tersine, kadınlarda erkeklere göre fazla bulundu (sırasıyla %14,5; %3,0; p=0,003; Tablo 2). Terleme dışındaki konstitüsyonel yakınmalarda cinsiyet farkı izlenmedi.

Tablo 2. Hastaların semptomlarının cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=241)	Erkek (n=97)	P
Yakınma			
Yok	7 (2,90)	2 (2,06)	
Var	212 (87,97)	80 (82,47)	0,227*
Taramada tesadüfen	22 (9,13)	15 (15,46)	
Pulmoner/Ekstrapulmoner			
Semptom yok	28 (11,62)	18 (18,56)	
Pulmoner	77 (31,95)	27 (27,84)	0,403*
Ekstrapulmoner	57 (23,65)	22 (22,68)	
Pulmoner+Ekstrapulmoner	79 (32,78)	30 (30,93)	
Öksürük	109 (45,23)	41 (42,27)	0,620*
Balgam	22 (9,13)	11 (11,34)	0,535*
Dispne	81 (33,61)	22 (22,68)	0,048*
Hemoptizi	6 (2,49)	1 (1,03)	0,678#
Göğüs ağrısı	19 (7,88)	20 (20,62)	0,001*
Ateş	10 (4,15)	4 (4,12)	0,999#
Kilo kaybı	18 (7,47)	13 (13,4)	0,087*
İştahsızlık	18 (7,47)	6 (6,19)	0,678*
Halsizlik	38 (15,77)	16 (16,49)	0,869*
Eklem ağrısı	17 (7,05)	7 (7,22)	0,958*
Eklemelerde şişme	19 (7,88)	4 (4,12)	0,214*
Terleme	14 (5,81)	15 (15,46)	0,004*
Baş ağrısı	3 (1,24)	2 (2,06)	0,627#
Kemik ağrısı	3 (1,24)	0 (0,00)	0,560#
Sırt ağrısı	31 (12,86)	11 (11,34)	0,701*
Eritema nodozum	35 (14,52)	3 (3,09)	0,003*
Cilt bulgusu	21 (8,71)	9 (9,28)	0,869*
Göz bulgusu	8 (3,32)	1 (1,03)	0,455#

*Pearson Chi-Square test; #Fisher’s Exact test; Tanımlayıcı istatistikler sayı (%)

TARTIŞMA

Bu çalışmada sarkoidozun semptom ve bulguları ortaya konarak bunların cinsiyete göre farklılıkları incelenmiş ve kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha yüksek insidansa sahip olduğu, daha ileri yaşta oldukları ayrıca dispne ve EN’a daha çok eğilim gösterdiği bulunmuştur. Hastalıkları cinsiyet farklılıkları ile inceleyen “gender medicine” olarak ifade edilen cinsiyet tıbbi, modern tıpta son yıllarda kabul gören bir yaklaşımdır (7,8).

Değişik akciğer hastalıkları ile ilgili de cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (9). Olgu kohortumuzda sarkoidoz olgularının kadın erkek oranı 3:1 bulunmuştur. Bu gözlem, genellikle kadınlarda biraz daha yüksek bir insidansa dikkat çeken önceki çalışmalara benzerdir (3).

Çalışmamızda kadın olguların tanı anındaki yaş ortalaması erkekler göre daha yüksekti (57’ye karşı 45). Buna benzer yaş farkı diğer çalışmalarda da gözlenmiştir (10,11). ACCESS (A case control etiologic study of sarcoidosis) çalışma grubunun (12) yaptığı çok merkezli araştırmada 736 sarkoidoz tanılı hasta değerlendirilmiştir. Sarkoidoz pik yaşının 35-45 olup, olguların 1/3’nün 50 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. Sarkoidoz prezentasyonunun cinsiyet, ırk ve yaşla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yine ACCESS çalışma grubunca (13) 2004’de yayınlanmış çok merkezli bir çalışma da olguların %64’ü kadın, ortanca yaş 42,1 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın olgular erkekler göre daha ileri yaştaydılar.

Öncelikle akciğerleri ve intratorasik lenf nodunu etkileyen, ekstratorasik tutulumunda eşlik ettiği kronik granümatöz multisistemik bir hastalık olan sarkoidozun doğası tüm teknolojik gelişmelere rağmen tam olarak anlaşılabilmiştir (14). Etiyoloji için bazı nedenler ortaya atılmış ancak henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3,15). Örneğin bir olgu kontrol çalışmasında sarkoidoz ile çeşitli mesleki ve çevresel maruziyetler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (13).

Teknolojik ilerlemeler tıbbın birçok alanında olduğu gibi sarkoidoz tanısında da değişimlere yol açmıştır. Endoskopik örnekleme yöntemi ile transbronşial biyopsi alınması tanıda en yararlı araç olarak gösterilmektedir (14). Çağdaş literatür gelişmiş bronkoskopik stratejiler, endosonografi, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi, iğne biyopsi uygulamalarının en yüksek tanılabilirliğe sahip olacağını belirtmektedir.

İnsanın yaşamı süresince solunum fizyolojisi ve klinik belirtilerinde cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu farklılıklarda biyolojik nedenlerin yanında sosyokültürel nedenler de rol oynar (16). Kadınların daha uzun süre yaşadığı evsel iç ortam, hava yollarında hasara neden olma potansiyeline sahip çeşitli ajanlara maruziyet ile sonuçlanır. Devam eden veya nüks sarkoidozlu hastaların evlerinde mantar hücreleri kütlelerini gösteren bir enzim olan N-acetylhexosaminidase (NAHA) aktivitesinin daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (17).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada kadınlarda çevresel biyomas duman maruziyetinin akciğer histopatolojisine olan kronik etkilerini incelediği bir 42 kişilik olgu serisinde %9 oranında sarkoidoz teşhisi bildirilmiştir (18). Dolayısıyla iç ortamda daha fazla vakit geçirmenin, mantar hücreleri kütleleriyle birlikte pişirme yakıtlarına maruziyet sonucu özellikle kadınlarda hastalık riskini artırabileceği düşünülmektedir (17,18).

Sarkoidozda etnisitenin hastalığın epidemiyoloji ve klinik bulgular üzerine etkisi iyi çalışılmış ancak cinsiyet ile ilgili kesin veriler sunan çalışmalar çok fazla değildir. Sarkoidoz sıklıkla siyah kadınlarda beyazlara göre yaklaşık 4 ila 10 kat daha fazla görülür (19).

Pietinalho (19)’nun da belirttiği gibi, tüm dünyada her iki cinste, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalık olan sarkoidozda görülme sıklığı, tutulum şekilleri, şiddeti ve klinik gidişi toplumlara göre değişmektedir. Sarkoidozun sigara içmeyenlerde, kadınlarda ve Afro-Amerikalılarda daha fazla bulunması diğer akciğer hastalıklarının epidemiyolojisinden büyük oranda farklılaşmaktadır, bu da hekimi semptomlar varlığında alert edebilecek bir özelliktir (20).

Sarkoidoz hem organa özgü hem de konstitüsyonel belirtileri içerebilir. Hastaların %50’si asemptomatiktir ve genellikle rastlantısal çekilen göğüs radyografisinde fark edilir (14). Bizim çalışmamızda da hastaların %13,6’sı asemptomatik olarak kaydedilmiş, bunun yanında hem pulmoner ve diğer organlara spesifik, hem de konstitüsyonel belirtilerin görülme sıklığında cinsiyete özgü anlamlı farklar tespit edilmiştir.

Pulmoner Semptomlar ve Cinsiyet Farklılıkları

En yeni çalışmalarda da pulmoner tutulumun sarkoidoz mortalitesini en fazla etkileyen değişken olduğu bildirilmektedir (14). Literatürde nefes darlığı ve kadın cinsiyet algısı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (21). Kauffmann ve Becklake (22), herhangi bir FEV1 değeri için kadınların erkeklerden daha fazla nefes darlığı yaşadığını göstermiştir. Ayrıca, kadınlar belirli bir uyarana karşı daha hassas bir öksürük refleksine sahipti (23). Bu bilgilere dayanarak, bazı yazarlar, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların solunum semptomları, özellikle nefes darlığı konusunda algılarının daha duyarlı olduğunu iddia etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, sarkoidoz semptomlarında cinsiyet farklılıklarını incelemiş ve kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre pulmoner semptomlardan özellikle dispne algısının anlamlı olarak daha baskın olduğunu tespit ettik.

Yine çalışmamızda erkek cinsiyette göğüs ağrısı yakınması baskın semptom olarak bulunmuştur. ABD’de yapılan toplum tabanlı bir çalışmada göğüs ağrısı, dispne ve öksürük dahil olmak üzere pulmoner semptomlar, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha sık tespit edilmiştir (24). Kadınlarda daha sık dispne ifadesi anksiyete ile de ilişkili olabilir.

Kadınlarda dispne şikâyeti balgam çıkarma şikâyetine göre, sosyokültürel anlamda maskelenmez ve rahatlıkla ifade edilir. Aksine kadınlar arasında daha az raporlanan balgam çıkarma şikâyeti kadınlarda daha yüksek orandadır. Kauffmann ve Becklake (22) çalışmasında “yutulmuş balgam” sorulan kadınlar erkekler göre daha yüksek oranda raporlanmıştır (%41’e karşı %15). Buna paralel olarak Norveç’te yapılan bir çalışmada erkeklerde balgam ve öksürük semptomlarının daha baskın olduğu bildirilmiştir (25). Ancak bizim çalışmamızda öksürük ve balgam çıkarma semptomlarının sıklığında cinsiyete dayalı farklılık izlenmemiştir.

Ülkemizden yapılan çalışmalarda da sarkoidozun klinik sunumunda cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir. Demirkok ve arkadaşlarının (26) 38 yıllık takipte 275 sarkoidoz hastasının özelliklerini sundukları çalışmalarında Türk kadın sarkoidoz olgularında konstitüsyonel semptomlar, evre 2 hastalık ve cilt tutulumu ön planda bildirilmiştir.

Diğer Organlara Spesifik Bulgular, Konstitüsyonel Semptomlar ve Cinsiyet Farklılıkları

Sarkoidoz şüphesi olan herhangi bir hastada, sistemlerin tam olarak gözden geçirilmesi esastır. Organ-spesifik tutulumda birçok cinsiyet farklılığı tanımlanmıştır. En sık karşılaşılan deri bulguları, bacağın ön yüzünde kırmızı, hassas şişlik veya nodüllerden oluşan EN, kadınlarda üç ile altı kez daha sık olduğu tahmin edilmektedir (27). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadınlarda erkekler göre daha yüksek oranda EN görülmüştür. Kadınlarda artmış sarkoidoz insidansının hormonal etki ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (28). Kadınların farklı yaşam evreleri sırasında hormonal değişiklikler nedeniyle birçok otoimmün hastalık gibi sarkoidoz gelişmesi daha olası olabilir. Sarkoidozun genel belirtileri arasında yorgunluk, gece terlemeleri, kilo kaybı, artralji ve egzersiz intoleransı sayılabilir (29). Olgu kohortumuzda konstitüsyonel semptomlar açısından kadın ve erkek hastalar arasında yalnızca terleme erkeklerde daha sık not edilmiştir.

Cinsiyet farklılıkları genetik ile ilişkili olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Yakın zamanda yapılan bir Brezilya çalışmasında, belirli HLA-DRB1*14 allelinin sarkoidozlu siyahlarda bulunma olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir (30). Retrospektif ve tek merkezli olmasına rağmen bu çalışmanın başlıca güçlü yönleri, referans sarkoidoz polikliniği kabul edilen bir merkezde tüm sarkoidoz vakalarının tanımlanmasına olanak tanıyan bir popülasyona dayalı bir çalışma olmasıdır. Bu çalışmada sarkoidoz tanısı genellikle tanı kodlarına dayanan idari veri tabanlı çalışmaların aksine, bireysel tıbbi kayıt ve histopatoloji raporu incelemesi ile doğrulandığı için yanlış sınıflandırma riski de en aza indirilmiştir.

Sonuç olarak; Sarkoidozun gelişiminde değil, ancak klinik yakınma ve bulgulara cinsiyete göre farklılıklar vardır. Dünyada ve ülkemizde yürürlükteki sağlık politikaları, kadın üreme sağlığı hariç, cinsiyete ve toplumsal cinsiyete duyarlı sağlık hizmetlerini henüz kurumsallaştırmış değildir. Bu çalışmada sarkoidozlu kadınlar daha yaşlı olma eğilimindedir ve erkekler göre daha fazla dispne semptomu ve EN ilişkili cilt tutulumu göstermiştir. Bu durum sarkoidozda klinik belirtilerin şekillenmesinde cinsiyetin önemli olduğunu, farklılıkların sarkoidozun değişken seyrine bağlı olabileceğini göstermektedir. Sarkoidoz olgularının tanı, tedavi ve takip aşamalarında bu değişken gidış ve toplumsal cinsiyete özgü yaklaşımların uygulanması gerektiği akıld tutulmalıdır. Gelecekte cinsiyet perspektifinden yapılacak olan sarkoidoz çalışmalarında cinsiyete özel verilerdeki farklar, sarkoidoz yönetimine katkı sağlayabilir.

Teşekkür: Bu makalede incelenen çeşitli konularda öneri ve yardımları için Dr. Esen Akkaya’ya teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması/çakışması olmadığını beyan ederler.

Finansman: Finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel ve/veya teknik yardım alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Casimir GJ, Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J. Sex and inflammation in respiratory diseases: A clinical viewpoint. *Biol Sex Differ*. 2013;4:16.
2. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22(2):83-6.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(2):149-73.
4. Liang NC, Truong KT, Afshar K. Key management considerations in sarcoidosis from the American Thoracic Society 2016 Conference. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S569-72.
5. Lill H, Kliiman K, Altraja A. Factors signifying gender differences in clinical presentation of sarcoidosis among Estonian population. *Clin Resp J*. 2016;10(3):282-90.
6. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med*. 1974;57(6):847-52.
7. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: A task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):713-27.
8. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health: Science & Society Series on Sex and Science. *EMBO reports*. 2012;13(7):596-603.
9. Pinkerton KE, Harbaugh M, Han MK, Jourdan Le Saux C, Van Winkle LS, Martin WJ, et al. Women and Lung Disease. Sex Differences and Global Health Disparities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):11-6.
10. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103(6):907-12.
11. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, Hernández F, Kostov B, Sisó-Almirall A, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: Age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):380-8.
12. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;15(164):1885-9.

13. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;15;170(12):1324-30.
14. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):389-402.
15. James DG. Clinical picture of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King Jr TE, editors. *Interstitial lung disease.* 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1993. p.159-78.
16. Becklake MR. Gender differences in airway behaviour (physiology) over the human lifespan. In: Buist S, Mapp CE, editors. *Respiratory diseases in women.* 25th ed. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2003. p.8-25.
17. Terčelj M, Salobir B, Harlander M, Rylander R. Fungal exposure in homes of patients with sarcoidosis-an environmental exposure study. *Environ Health.* 2011;10(1):8.
18. Gunbatar H, Sertogullarından B, Ozbay B, Avcu S, Bulut G, Kosem M. Chronic effects of environmental biomass smoke on lung histopathology in Turkish non-smoking women: a case series. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012;63(3):357-65.
19. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O, Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest.* 2002;121(1):24-31.
20. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: A review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2018;13(3):325-31.
21. Brand PL, Rijcken B, Schouten JP, Koëter GH, Weiss ST, Postma DS. Perception of airway obstruction in a random population sample: Relationship to airway hyperresponsiveness in the absence of respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):396-401.
22. Kauffmann F, Becklake M. Maladies obstructives pulmonaires: un paradigme de la complexité des différences de sante entre hommes et femmes. *Med Sci (Paris).* 1996;12(2):209-33. (French).
23. Dicipinigitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest.* 1998;113(5):1319-21.
24. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183-8.
25. Stavem K, Sandvik L, Erikssen J. Breathlessness, phlegm and mortality: 26 years of follow-up in healthy middle-aged Norwegian men. *J Intern Med.* 2006;260(4):332-42.
26. Demirkok SS, Basaranoglu M, Akinci ED, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Respir Med.* 2007;101(6):1147-54.
27. Yanardağ H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* 2003;97(8):978-82.
28. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: The Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):635-41.
29. Marcellis RG, Lenssen AF, Elfferich MD, De Vries J, Kassim S, Foerster K, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(3):628-34.
30. da Costa CH, Silva VL, Fabricio-Silva GM, Usnayo M, Rufino R, Porto LC. HLA in a cohort of Brazilian patients with sarcoidosis. *Hum Immunol.* 2013;74(10):1326-32.