

# Determination of Cardiac Involvement of Sarcoidosis with Cardiac MR, ECHO, and Holter ECG\*

## Sarkoidozlu Hastalarda Kalp Tutulumunun Kardiyak MR, EKO, Holter EKG ile Tespiti

Mustafa Tosun<sup>1</sup>, Suat Keskin<sup>2</sup>, Hakan Akıllı<sup>3</sup>, Mehmet Kayrak<sup>4</sup>, Ahmet Yeşildağ<sup>5</sup>, Kürşat Uzun<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Chest Diseases, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

<sup>2</sup>Department of Radiology, Medicana Konya Hospital, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>4</sup>Department of Cardiology, 100.Yıl Hospital, Ankara, Turkey

<sup>5</sup>Department of Radiology, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>6</sup>Department of Chest Diseases, Saygı Hospital, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Tosun M, Keskin S, Akıllı H, Kayrak M, Yeşildağ A, Uzun K. Determination of cardiac involvement of sarcoidosis with cardiac MR, ECHO, and holter ECG. *Arch Basic Clin Res* 2022;4(1):18-26.

**ORCID IDs of the authors:** M.T. 0000-0002-5204-2099, S.K. 0000-0001-9204-3961, H.A. 0000-0002-0885-5404, M.K. 0000-0002-6191-5728, A.Y. 0000-0003-2425-6951, K.U. 0000-0003-2072-1932.

### ABSTRACT

**Objective:** Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown origin, which principally affects lungs and lymphatic system. Cardiac involvement is rarely seen in sarcoidosis patients, it is important as it causes fatal outcomes. Early detection of cardiac involvement in sarcoidosis is important, and early initiation of treatment may affect the prognosis. In this study, we aimed to determine the frequency of cardiac involvement in sarcoidosis cases with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance (CMR) studies, echocardiography, and Holter electrocardiogram.

**Materials and Methods:** Forty-nine cases with sarcoidosis were planned to enroll this study. Female/male ratio of the enrolled patients was 6,1, and their mean age was  $46,3 \pm 10,6$  years. A 24-hour Holter recording and echocardiography were performed to the patients. After these procedures, delayed gadolinium involvement was observed in CMR, by administering intravenous gadolinium.

**Results:** Gadolinium involvement in magnetic resonance imaging (MRI) was detected in 16 (33%) of 49 cases. There was no significant difference according to Holter records due to cardiac involvement in sarcoidosis. Diastolic functions were deteriorated in echocardiography in patients with MRI involvement.

**Conclusion:** We can say that delayed gadolinium involvement in magnetic resonance is a usable imaging with high specificity and

### ÖZ

**Amaç:** Sarkoidoz genel olarak akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen, sebebi bilinmeyen sistemik, granülomatöz bir hastalıktır. Sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumu nadir görülsün bile ölümcül sonuçlara yol açabilmesi bakımından değerlidir. Sarkoidozda kalp tutulumunun erken saptanması önemlidir ve tedaviye erken başlanması prognozu etkileyebilir. Bu çalışmada kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde gecikmiş gadolinyum tutulumu, Ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik Holter Elektrokardiyografi (EKG) ile sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumunun sıklığının tespitini amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Sarkoidoz tanılı 49 hasta çalışmaya alındı. Alınan hastaların kadın/erkek oranı 6,1 ve yaş ortalaması  $46,3 \pm 10,6$  idi. Hastalara 24 saatlik holter kaydı ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Ardından intravenöz gadolinyum verilerek kardiyak MR'da gecikmiş gadolinyum tutulumuna bakıldı.

**Bulgular:** 49 hastanın 16'sında (%33) MR'da tutulum tespit edildi. Bu hastalar ile tutulum olmayan hastalar arasında 24 saatlik holter kayıtları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. EKO'da, MR'da tutulum olan hastalarda diyastolik fonksiyonların bozulmuş olduğu görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamıza göre "Kardiyak MR'da gecikmiş gadolinyum tutulumu sarkoidozda kalp tutulumu tanısında sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir"

\*This study was presented as a poster at ERS 2014 Congress (Munich, Germany) and UASK 2016 Congress (Antalya, Turkey)

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Mustafa Tosun, E-posta / E-mail: dr.mustafatosun@hotmail.com



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

**Submitted / Geliş Tarihi:** November 16, 2021

**Accepted / Kabul Tarihi:** December 9, 2021

sensitivity in cardiac involvement of sarcoidosis. This imaging method should take place especially among patients with sarcoidosis for diagnosis of cardiac involvement.

**Keywords:** Cardiac sarcoidosis, MR gadolinium, echocardiography, Holter ECG

## GİRİŞ

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen başlıca akciğer ve lenfatik sistemi etkileyen sistemik granüloamatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz her iki cinsten, her yaş grubunda ve tüm dünyada görülebilmektedir. En sık solunum sistemini tutmakla birlikte tüm organları tutabilir. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada ülkemizde sarkoidoz insidansının 100.000'de 4 olabileceği tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

Sarkoidoz tanısı klinik ve radyolojik tablo ile birlikte kesin tanı; kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur.<sup>2</sup> Multisistemik bir hastalık olması sebebi ile sarkoidoz tanısı konan hastalar değişik organ tutulumları açısından araştırılmalı ve tutulan organlar fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir.

Sarkoidozlu hastalarda kalp tutulumu nadir görülse bile ölümcül sonuçlara yol açabilmesi sebebi ile önemlidir. Sarkoidozda kalp tutulumu herhangi bir dönemde olabileceği gibi başlangıç semptomu da olabilir. Kardiyak sarkoidozu olan hastalarda semptom ve bulgular, asemptomatik elektrokardiyografik anormallikten ani ölüme kadar çok çeşitlilik gösterir. Klinik belirtiler granüloamatöz tutulumun kalpteki yerine ve yaygınlığına bağlıdır. Kalp tutulumunun erken saptanması ve tedaviye erken başlanması prognozunu etkileyebilir. Sarkoidozda kardiyak tutulum sıklığı ile ilgili farklı merkezlerden farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>3-5</sup> Sarkoidozda kardiyak tutulum sıklığı ile ilgili ülkemize ait veri pek yoktur.

## GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2004-Ağustos 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran ve sarkoidoz hastalığı tanısı ile takibe alınan 55 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 55 hastadan 3'ü kardiyak manyetik rezonans (MR) çekilemediği için (1 hasta hamile, 1 hasta panik atak, 1 hasta kontrast alerjisi sebebi ile), 3 hasta ise ciddi kalp kapak hastalığı ve koroner arter hastalığı öyküsü olması sebebi ile takipler sırasında çalışma dışı bırakılarak 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Sarkoidoz tanısı ile takip edilen 49 hastaya prospektif olarak kalp tutulumu açısından 24 saatlik holter kaydı, ekokardiyografi ve kardiyak MRG işlemleri yapıldı. Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 20.04.2012 tarihinde değerlendirilmiş olup, yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir (Karar No: 2012/121).

diyebiliriz. Bu görüntüleme yöntemi özellikle EKG, Holter EKG ve EKO'da anormal bulguları olan hastalarda kalp tutulumunun tetkikinde tanı metotları arasında yer almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak sarkoidoz, MR gadolinyum, ekokardiyografi, Holter EKG

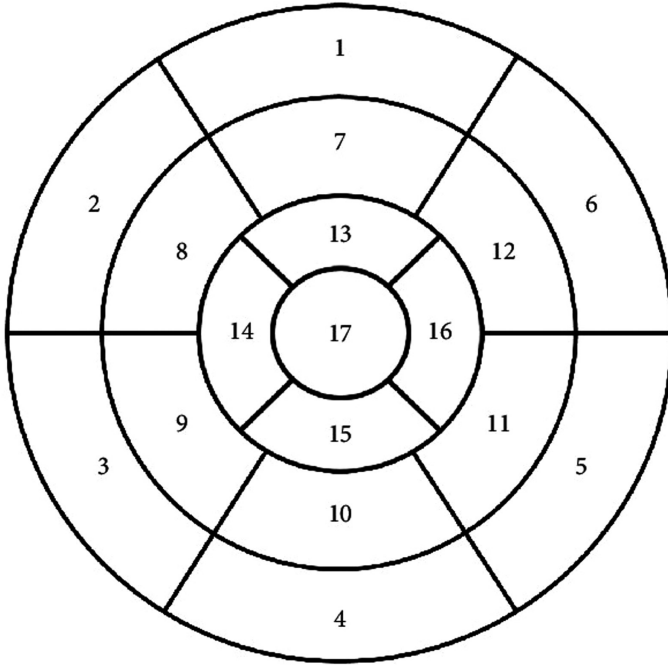
Arşiv kayıtlarından hastalara ait demografik veriler, solunumsal ve sistemik semptomlar, tanı mevsimi, tanı yöntemleri, akciğer grafisi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (HCRT) ye göre radyolojik evreleri, sigara kullanım öyküleri, tanı anındaki laboratuvar sonuçları (ACE, kan ve 24 saatlik idrar kalsiyumu, SFT vs.), tanı sırasındaki tüberkülin deri testi (PPD), bronkoskopi sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların tedavi alıp almadığı, aldıysa ne zaman başladığı, kullanılan ilaçlar ile süreleri ve tedaviden fayda görüp görmedikleri kayıt altına alındı. Kardiyak tutulum tespiti için hastalarla yüzyüze görüşülerek aydınlatılmış onam formu alınarak kardiyak MR ve diğer kardiyak tetkikler yapıldı.

Sarkoidoz tanısı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile birlikte histolojik olarak tipik kazeifikasyon içermeyen epitolooid hücreli granülomların gösterilmesi ve granüloamatöz iltihaba sebep olan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu.<sup>2</sup> Hastaların Scadding'e göre tanı anındaki akciğer grafileri ile evrelendirmeleri yapıldı.<sup>6</sup>

## Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü:

Hastalara radyoloji kliniğinde 1,5-Tesla Magnetom Avanto (Siemens, Almanya) cihazı ile kardiyak MR incelemesi yapıldı. İnceleme esnasında kardiyak koil kullanıldı. Görüntülerin artefaktsız olabilmesi için EKG ile senkronize şekilde diastol fazında sekanslar elde edildi. İncelemede spin eko ve yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Short-axis, vertikal long-axis ve four chamber planlarda çalışıldı. İntravenöz yolla 0,1 mmol/kg dozunda gadolinium-DTPA (Schering, Almanya) verildikten 10 dakika sonra kalp kasındaki kontrast tutulumunu değerlendirebilmek için short-axis ve four chamber planlarında spin eko ve gradient eko sekanslar elde edildi (8 mm kesit kalınlığı, 512 x 512 matris, 380 mm FOV). 17 segment modeline göre sol ventrikül kasındaki kontrast tutulum alanları bölgesel olarak sınıflandırıldı (Şekil 1).<sup>7</sup> İnceleme toplamda 35-45 dakika sürede tamamlandı. Elde edilen görüntüler kardiyak MR konusunda deneyimli tek bir radyolog tarafından değerlendirildi.

**24 saatlik holter kaydı:** Delmar Reynoulds 3 kanallı EKG Holter Cihazı (Rusya) ile hastaların ambulatuvar 24 saatlik ritim takipleri yapıldı. Hasta holter dökümleri deneyimli bir kardiyolog tarafından okundu. En yüksek ve en düşük kalp hızları, ortalama kalp hızı, varsa ventriküler taşikardi (VT), supraventriküler taşikardi (SVT) atakları kaydedildi. Atrial aritmilerin sayısı (APS) kayıt altına alındı. Ventriküler aritmiler (VPS) modifiye Lown kriterlerine göre değerlendirildi.<sup>8</sup> Evre II ve üzeri ventriküler aritmiler dikkate alındı.



**Şekil 1.** Sol ventrikül segmentlerini gösteren 17-segment modeli.

**Ekokardiyografik İnceleme:** Onam formu alınan hastalara Philips HD 11 XE marka ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik inceleme yapıldı. Hasta sol yan yatar pozisyonda iken parasternal ve apikal pencerelerden ekokardiyografik imajlar elde edildi. Amerikan ekokardiyografi komitesinin tavsiyelerine uygun olarak; parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal dört boşluk pencerelerden değerlendirme yapıldı.<sup>9</sup> Sol ventrikül boyutları parasternal uzun eksenden, diğer kalp boşlukları ise apikal dört boşluktan ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ise modifiye Simpson metodu ile dört boşluktan değerlendirildi. Maximum sol atrium volümünün vücut yüzey alanına bölünmesi ile LA volüm indeksi hesaplandı.

Doku Doppler; uygun gain ayarı yapıldıktan sonra 0,5 m/sn Doppler velositesi aralığında ve apikal dört boşluk görüntüleri ile inceleme yapıldı. Septal ve lateral duvar sistolik velosite (Sm) ile erken (Em) ve geç (Am) diyastolik velositeler ölçüldü.

Septal ve lateral duvar doku Doppler ölçümleri üzerinden izovolumik kontraksiyon zamanı (IVKZ), ejeksiyon zamanı (EZ), izovolumik gevşeme zamanı (IVGZ) ve miyokard performans indexi (MPI) hesaplandı. Sm bittiği nokta ile Em başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVGZ, Sm süresi ölçülerek EZ, Am bitiminden Sm başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVKZ bulundu.  $MPI = \frac{IVKZ + IVGZ}{EZ}$  formülü ile hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago,

IL, ABD) kullanıldı. Ortalama değerler ortalama  $\pm$  SD, sıklıklar ise % şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki parametrik dağılımı gösteren değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklar Student-t testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile analiz edildi. Tüm testler için anlamlılık seviyesi  $P < ,05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %85,7'sini kadın (n:42) ve %14,3'ünü (n:7) erkekler oluşturuyordu. Kadın/erkek oranı 6,1/1 idi. Yaş ortalaması  $46,35 \pm 10,6$  (min-max: 21-67) yıl olarak hesaplandı. Hastalardan 3'ü aktif sigara içicisi, 7'si bırakmış ve 39'u hiç içmemişti.

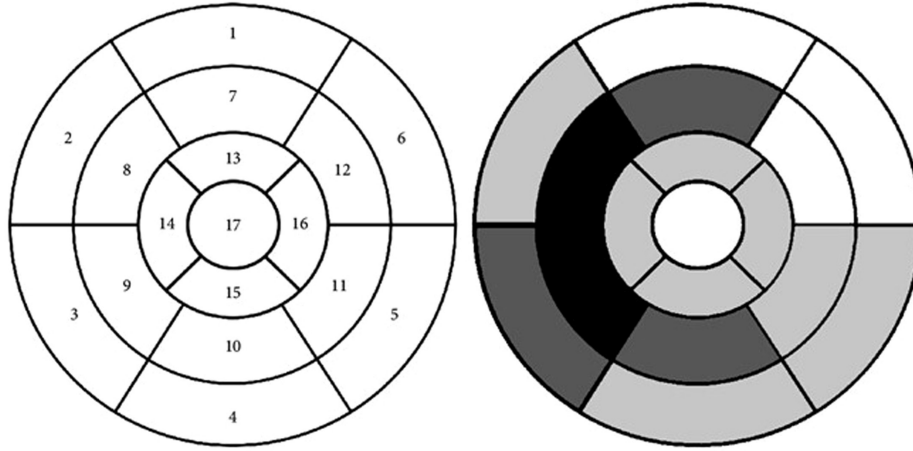
Hastaların başvuru sırasında semptomları değerlendirildiğinde; 10 hastada (%20,4) hiçbir solunumsal semptom yokken, 39 hastada (%79,6) semptom mevcuttu ve en sık görülen solunumsal semptomlar öksürük (%61,2) ve nefes darlığı (%55) idi. Sistemik semptom olarak ise en sık halsizlik (%40,8) mevcuttu. En sık tanı yöntemi mediastinoskopi idi. Scadding'e göre yapılan evrelemede; 19 hasta (%39) evre 1, 26 hasta (%53) evre 2 ve 4 hasta ise (%8) evre 3'tü.<sup>6</sup> Sarkoidoz tanısı alan 49 hastanın 22'sine (%45) tanı sonrası tedavi başlanırken, 27 hastanın ise (%55) tedavisiz takip edildiği görüldü.

### Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (CMR):

Hastaların tümüne kardiyak MR çekildi. 16 hastanın MR'ında (%33) gecikmiş gadolinyum tutulumu tespit edildi. Tutulum olan hastaların büyük kısmı kadındı (%93). Bu hastaların tutulum bölgelerinin 17-segment modeline göre; 7 hastada 1 segment, 5 hastada 2 segment ve 4 hastada ise 3 segment tutulumu mevcuttu. Segmentlerin tutulum oranları Şekil 2'de verilmiştir.<sup>7</sup>

On altı hastanın 15'inde (%93) fokal tutulum, bir hastada ise (%7) diffüz tutulum mevcuttu. Hastaların 8'i (%50) önceden kortikosteroid tedavisi almışken 8 hastaya (%50) tanı anında veya sonrasında tedavi verilmemişti. Çalışmamızda anlamlı olmasa da tutulum olan hastalarımızın %81'i (n:13) akciğer parankim tutulumu olan (Evre 2-3) hastalardı. MR'da tutulum olan hastaların yaş, cinsiyet, radyolojik evre, tedavi durumları ile tutulum segmentleri Tablo 1'de verilmiştir.

MR'da tutulum olmayan ve olanlar arasında yaş, takip süresi, tanı anındaki Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) değerleri, Solunum Fonksiyon Testi (SFT) değerleri ve difüzyon kapasiteleri karşılaştırıldı. Tutulum olan hastaların yaş ortalamaları, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $P = ,03$ ). Bu hastaların ortalama takip süreleri (36 ay) tutulum olmayan hastalara (26 ay) göre daha uzundu, fakat istatistiksel



**Şekil 2.** Solda 17-segment modeline göre sağda hastaların tutulan segmentlerinin dağılımı. En çok tutulan segmentler 8,9 (siyah), en az tutulan segmentler 4,5,11,16. (açık gri) idi. 1,6,12,17. segmentlerde (beyaz) hiç tutulum izlenmedi.

olarak anlamlı değildi. Hastaların tanı anında ölçülmüş olan ortalama ACE seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da; tutulum olan grupta daha yüksek bulundu ( $P = ,08$ ). Hastaların Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO) değerleri ml/mmHg/dk ve yüzde olarak tutulum olan hastalarda daha düşük bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P = ,007$ ,  $P = ,03$ ). Hastaların SFT değerlerinden FEV1'in litre olarak ortalaması MR'da tutulum olan hastalarda anlamlıya yakın ölçüde daha düşüktü ( $P = ,05$ ). Diğer SFT parametrelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**24 saatlik holter kaydı:** Hastalara 3 kanallı holter cihazı ile 24 saatlik ambulatuar holter kaydı yapıldı. MR'da tutulum olan ve olmayan hastalar arasında minimum, maksimum ve ortalama kalp hızları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca her 1000 atımda ve saat başına düşen atriyal erken vurular (APS) ile ventriküler erken vurular (VPS) arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı. Lown sınıflamasına göre yapılan ventriküler kompleks aritmiler değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.<sup>8</sup> Hastaların holter sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 1.** MR'da tutulum olan hastaların genel özellikleri ve tutulum segmentleri

| Hasta No | Yaş | Cinsiyet | Takip süresi | R. Evre | Önceden tedavi | MR tutulum segmentleri | Holter sonucu |
|----------|-----|----------|--------------|---------|----------------|------------------------|---------------|
| 1        | 47  | K        | 25           | 2       | +              | 9-14-15                | N             |
| 2        | 47  | K        | 25           | 2       | +              | 15                     | SVT           |
| 5        | 52  | K        | 19           | 2       | -              | 2-3                    | N             |
| 6        | 41  | K        | 75           | 2       | +              | 7-9-10                 | N             |
| 9        | 54  | K        | 35           | 2       | -              | 8-11                   | N             |
| 17       | 55  | K        | 48           | 3       | -              | 2-3                    | N             |
| 19       | 59  | K        | 56           | 3       | +              | 10                     | VPS           |
| 21       | 56  | K        | 26           | 3       | +              | 13-14                  | N             |
| 22       | 50  | K        | 34           | 2       | +              | 8                      | N             |
| 30       | 58  | K        | 20           | 2       | -              | 8                      | PAUSE         |
| 33       | 63  | K        | 14           | 1       | -              | 7-9-10                 | SVT           |
| 34       | 56  | K        | 11           | 1       | +              | 13                     | N             |
| 39       | 42  | K        | 23           | 2       | +              | 16                     | SVT           |
| 44       | 48  | K        | 7            | 1       | -              | 7                      | VPS           |
| 46       | 30  | E        | 2            | 2       | -              | 3-4-5                  | N             |
| 47       | 53  | K        | 4            | 2       | -              | 8-9                    | N             |

VPS, Ventriküler erken vuru; SVT, Supra ventriküler taşikardi; MR, Manyetik rezonans; N, Normal.

**Tablo 2.** MR tutulumuna göre hastaların yaş, takip süresi, ACE seviyeleri ve SFT değerlerinin karşılaştırılması

|                    | MR tutulum yok<br>Ortalama±SS<br>(n:33) | MR tutulum var<br>Ortalama±SS<br>(n:16) | P    |
|--------------------|---|---|------|
| Yaş (yıl)          | 44 ± 11                                 | 50 ± 8,3                                | ,03  |
| Takip süresi (ay)  | 36 ± 32                                 | 26 ± 19,6                               | ,2   |
| Tanı ACE (U/L)     | 68 ± 40,2                               | 96 ± 27,6                               | ,08  |
| FEV1 (lt)          | 2,4 ± 0,6                               | 2,0 ± 0,5                               | ,05  |
| FEV1 (%)           | 91 ± 18,1                               | 91 ± 24,3                               | ,9   |
| FVC (lt)           | 2,9 ± 0,7                               | 2,5 ± 0,7                               | ,08  |
| FVC (%)            | 93 ± 20,8                               | 92 ± 25,9                               | ,8   |
| FEV1/FVC           | 87 ± 13,1                               | 90 ± 19,1                               | ,6   |
| PEF (lt/s)         | 5,3 ± 1,7                               | 4,6 ± 1,9                               | ,2   |
| PEF (%)            | 78 ± 25,4                               | 78 ± 25,8                               | ,9   |
| DLCO (ml/mmHg/dk)* | 31 ± 18                                 | 17 ± 7,9                                | ,007 |
| DLCO (%)*          | 136 ± 69,2                              | 86 ± 40,5                               | ,03  |

\*MR'da tutulum olmayan grupta 24 hastanın, tutulum olan grupta ise 8 hastanın DLCO'su mevcuttu.

MR, Manyetik rezonans; ACE, Anjitenin converting enzim; SFT, Solunum fonksiyon testi; FEV<sub>1</sub>, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; FVC, Zorlu vital kapasite; PEF, Tepe akım hızı; DLCO, Akciğerlerin Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi.

**Tablo 3.** MR tutulumuna göre holter parametrelerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

| Holter sonuçları          | MR tutulum yok<br>ortalama±SS<br>(n:33) | MR tutulum var<br>ortalama±SS<br>(n:16) | P   |
|---------------------------|---|---|-----|
| Min. HR                   | 53 ± 17,1                               | 50 ± 10,3                               | ,57 |
| Max.HR                    | 133 ± 22,4                              | 126 ± 16,4                              | ,30 |
| Ort.HR                    | 77 ± 10,7                               | 81 ± 7,7                                | ,27 |
| APS (her 1 saat)          | 13,8 ± 32,8                             | 4,6 ± 5,8                               | ,27 |
| APS (her 1000 atım)       | 2,99 ± 6,3                              | 1,10 ± 1,2                              | ,25 |
| VPS (her 1 saat)          | 1,40 ± 6,0                              | 2,86 ± 5,6                              | ,42 |
| VPS (her 1000 atım)       | 0,30 ± 1,2                              | 0,51 ± 1,1                              | ,45 |
| Kompleks Aritmiler (Lown) | n:4                                     | n:4                                     | ,25 |

MR, Manyetik rezonans; HR, Kalp hızı; APS, Atriyal erken vuru; VPS, Ventriküler erken vuru.

Hastalara yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucunda sol atrium ve ventrikül çapları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), pulmoner arter basınçları, sistol ve diyastol sonu volümleri arasında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. MR'da tutulum olan hastalarda sol ventrikül diyastolik doluş parametrelerinden mitral E'nin zirve hızı tutulum olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken ( $P = ,01$ ), sol atriyum kontraksiyonu ile oluşan mitral A dalgası ise anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu ( $P = ,15$ ). Ayrıca sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergelerinden olan mitral E/A oranı hesaplandığında tutulum olan grupta ( $0,79 \pm 0,20$ ) diğer gruba göre ( $1,01 \pm 0,25$ ) daha düşük saptandı ( $P = ,006$ ).

Hastalarımızda; her iki grupta da sol ventrikül miyokard performans indeksi (MPI) normale göre artmış olarak hesaplandı. Fakat iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının en önemli göstergelerinden biri olan mitral akım erken diyastolik hızının (E), mitral annulustan doku Doppler yöntemi ile elde edilen erken diyastolik hızı oranı (E/Em) hesaplandı. Özellikle en sensitif olarak kabul edilen lateral duvardan alınan ölçüler tutulum olan hastalarda olmayan gruba göre ( $8,55-7,14$ ) anlamlı olmamakla birlikte yüksek olma eğilimindeydi ( $P = ,06$ ).

Hastaların doku Doppler yöntemi ile ölçülen lateral, septum ve sağ ventrikülden ölçülen Sm değerleri benzer bulundu (Sırasıyla  $P = ,56$ ,  $P = ,89$ ,  $P = ,11$ ). Hastaların ekokardiyografi sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

## TARTIŞMA

Sarkoidoz tanısı; klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte, bu bulguların bir yada daha fazla organda doku tanısı ile nonkazeifiye epitelooid granülomlarla desteklenmesi ve diğer benzer klinik ve patolojik hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır.<sup>2</sup>

Yapılan çalışmalarda sarkoidoz hastalarında %90'ın üzerinde akciğer tutulumu gözlenmektedir.<sup>5</sup> Ekstrapulmoner tutulum değerlendirildiğinde ise yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Zurkova ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların tamamında akciğer tutulumu mevcutken %33,3'ünde ekstrapulmoner tutulum da olduğu görülmüş. Okumuş ve ark. 293 sarkoidozlu hasta ile yaptığı çalışmada ise akciğer tutulumu %99, akciğer dışı ise %41 olarak bulunmuştur.<sup>10,11</sup> Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla benzer olarak hastaların tamamında akciğer tutulumu mevcuttu. Çalışmamızın temel konusu olan kardiyak tutulum hariç tutulursa; Okumuş ve ark. yaptığı çalışma ile benzer şekilde hastalarımızın %44'ünde akciğer dışı tutulum mevcuttu.<sup>11</sup> Hastalarımızda en sık periferik lenf nodu (%26), ikinci sıklıkta cilt tutulumu (%19) ve 3 hastada ise (%6) göz tutulumu olduğu görüldü.

**Tablo 4.** MR tutulumuna göre hastaların Konvansiyonel ve Doku Doppler EKO parametreleri

| EKO PARAMETRELERİ                     | MR tutulum yok ortalama±SS (n:33) | MR tutulum var ortalama±SS (n:16) | P    |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|
| LV Diyastol sonu çap (mm)             | 44,02 ± 3,0                       | 43,9 ± 0,27                       | ,9   |
| LV Sistol sonu çap (mm)               | 24,6 ± 0,34                       | 24,2 ± 0,42                       | ,76  |
| Pulmoner arter basıncı (mm/Hg)        | 24,1 ± 5,7                        | 23,4 ± 4,5                        | ,70  |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%)              | 63,8 ± 4,0                        | 62,3 ± 7,8                        | ,37  |
| Diyastol sonu volum (EDV)             | 96,9 ± 23,9                       | 87,8 ± 21,4                       | ,20  |
| Sistol sonu volum (ESV)               | 35,3 ± 10,5                       | 31,2 ± 8,0                        | ,19  |
| Mitral E (cm/sn)                      | 75,9 ± 13,2                       | 69,8 ± 14,3                       | ,01  |
| Mitral A (cm/sn)                      | 77,5 ± 14,5                       | 89,9 ± 18,7                       | ,15  |
| E/A Oranı                             | 1,01 ± 0,25                       | 0,79 ± 0,20                       | ,006 |
| E deselerasyon zamanı (msn)           | 181,4 ± 30,9                      | 185,6 ± 37,9                      | ,69  |
| Sol atriyum çapı (mm)                 | 32,7 ± 4,7                        | 32,5 ± 3,2                        | ,88  |
| Sol atriyum volümü (mm <sup>3</sup> ) | 43,39 ± 13,91                     | 44,34 ± 11,4                      | ,82  |
| MPİ (Lateral)                         | 0,60 ± 0,12                       | 0,67 ± 0,16                       | ,09  |
| MPİ (IVS)                             | 0,61 ± 0,11                       | 0,67 ± 0,12                       | ,15  |
| MPİ (LV ortalama)                     | 0,61 ± 0,11                       | 0,67 ± 0,13                       | ,09  |
| E/Em (Lateral)                        | 7,14 ± 2,2                        | 8,55 ± 2,8                        | ,06  |
| E/Em (IVS)                            | 8,79 ± 2,1                        | 8,97 ± 3,2                        | ,82  |
| E/Em (LV ortalama)                    | 7,96 ± 1,98                       | 8,76 ± 2,68                       | ,25  |
| Septum Sm (cm/sn)                     | 8,66 ± 1,43                       | 8,73 ± 1,83                       | ,89  |
| Lateral Sm (cm/sn)                    | 9,43 ± 2,07                       | 9,07 ± 1,88                       | ,56  |
| Sağ Ventriküler Sm (cm/sn)            | 12,9 ± 2,29                       | 14,2 ± 2,86                       | ,11  |

MR, Manyetik rezonans; EKO, Ekokardiyografi; LV, Sol ventrikül; Em, Erken diyastolik velosite; Sm, Sistolik velosite; IVS, İnterventriküler septum; MPİ, Miyokard performans indeksi.

Ekstrapulmoner organ tutulumları içerisinde kalp tutulumu genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte mortalite ve morbiditenin bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>12</sup> Sarkoidozda kalp tutulumu sıklığı yaklaşık %5 olarak bilinmektedir fakat yapılan otopsi çalışmalarında bu oranın %20-30 civarında, hatta Japonya'da %59'lara kadar çıktığı bilinmektedir.<sup>12-14</sup> Kalp tutulumu tanısını koymak güçtür ve tanının gecikmesi prognozu kötü yönde

etkileyebilmektedir. Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsiyle, histopatolojik olarak konmakla birlikte tanı değeri düşüktür (<%20). Çünkü, yamalı bir tutulum vardır ve en sık biyopsi alınan bölge olan sağ ventrikülde tutulum nadirdir.<sup>15</sup>

Teknolojinin gelişmesi ile sarkoidozda kalp tutulumunun tespitinde yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri kardiyak MR'da gecikmiş gadolinium tutulumu olup, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>16,17</sup> Yapılan bir meta-analizde kardiyak MR tutulumu kardiyovasküler ölüm ve ventriküler aritmi ile ilişkili bulunmuş ve duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Başka bir meta-analizde de kardiyak MR'da gecikmiş gadolinium tutulumu olmasının hem tüm nedenlere bağlı mortalite hem de aritmojenik olayların artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>19</sup> Soussan ve ark. yaptığı çalışmada diğer bir tetkik olan pozitron emisyon tomografi (PET), kardiyak sarkoidoz tanısında umut verici olduğu belirtilmiş ve sensitivite %83 iken spesifite %8 olarak bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada MR ve PET'in negatif olduğu bir durumda kardiyak sarkoidozdan uzaklaşabileceği belirtilmiştir.<sup>20</sup> MR ile kardiyak sarkoidoz ve iskemiye bağlı skar ayırımı yapılabilir. PET ise sarkoidoz lezyonlarını belirlemek için kullanılabilir. MR ve PET in birlikte kullanımı sarkoidozda kalp tutulumunun şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir.<sup>21,22</sup>

Bizim 49 sarkoidozlu hasta ile yaptığımız çalışmada 16 hastada (%33) MR'da gecikmiş gadolinium tutulumu tespit edildi. 16 hastanın 15'ini (%93) kadın hastalar oluşturuyordu. Çalışmamızda kalp tutulumu olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksekti ( $P = ,03$ ). Smedema ve ark. 58 sarkoidozlu hasta ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak 19 hastanın (%33) kardiyak MR'ında tutulum tespit edilmiş.<sup>17</sup> Bu çalışmada da kadın hastalarda tutulum daha fazla iken (%68), yaş ortalaması bizim çalışmamızdan farklı olarak benzer şekilde bulunmuş. Greulich ve ark. 155 sarkoidozlu hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise 39 hastada (%25,5) MR'da geç gadolinium tutulumu tespit edilmiş.<sup>3</sup>

Hastalarımızın tutulum bölgelerinin 17-segment modeli ile sınıflandırılmasına göre; 7 hastada 1 segment ve 5 hastada 2 segment, 4 hastada ise 3 segment tutulumu mevcuttu.<sup>7</sup> En çok anteroseptal ve inferoseptal (8. ve 9. segment) bölgede tutulum mevcutken; basal anterior ve anterolateral, mid-anterolateral segment ile apekte (1-6-12-17. segmentler) tutulum yoktu. Smedema ve ark. çalışmasında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak tutulan segment sayısı daha fazla ve en çok 2. segment tutulumu tespit edilmiş.<sup>17</sup> Bu durum hastalarımızın büyük kısmının kardiyak açıdan semptomsuz olmasını açıklayabilir.

Yapılan çalışmalarda kalp tutulumu olan ve olmayan hastaların solunum fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır.<sup>23</sup> Ancak yakın zamanda yapılmış bir çalışmada kardiyak sarkoidozlu hastalarda FEV1 düşüklüğü ile LVEF ilişkili bulunmuştur.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda ise MR'da tutulum olan ve olmayan hastaların solunum testleri karşılaştırıldığında FVC ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. FEV<sub>1</sub> değerlerinde ise beklenenin yüzdesi olarak farklılık yokken, litre cinsinden bakıldığında tutulum olan hastaların ortalama FEV<sub>1</sub>(lt) anlamlıya yakın ölçüde daha düşüktü ( $P=,05$ ). Bu durum tutulum olan hastaların daha yaşlı olmasına bağlı olabilir. Hastalarımızın DLCO değerlerine bakıldığında ise, bahsedilen çalışmaların aksine; tutulum olan hastaların difüzyon kapasiteleri olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu (mL/mmHg/dk ve % olarak sırasıyla:  $P = ,007$ ,  $P = ,03$ ). Bu durum kalp tutulumundan şüphe edilen hastalarda difüzyon kapasitesi düşüklüğünün önemli bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda kardiyak sarkoidoz tanısında EKG ve 24 saatlik holter kaydının da kullanılabileceği vurgulanmıştır.<sup>14,25</sup> Hastalarımızın 24 saatlik holter kayıtları ile tespit edilmeye çalışılan aritmiler değerlendirildiğinde; ventriküler aritmiler atrial aritmilere göre daha fazla olmakla birlikte; MR'da tutulum olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatür verilerine bakıldığında çalışmamızla benzer olarak kalp tutulumu olan hastalarda ventriküler aritmiler daha sık bulunmuştur.<sup>26</sup> Suzuki ve ark. yaptığı çalışmada 38 sarkoidozlu hastanın 12'si sin-tigrafi ile bazılarında da biyopsi yapılarak kardiyak sarkoidoz tanısı konulmuş. Kardiyak sarkoidoz tanısı alan hastalarda anlamlı olarak supraventriküler ve ventriküler aritmilerin daha fazla olduğu bulunmuş. Bu çalışmaya göre 24 saatlik holter kaydının kalp tutulumu olan hastaların izleminde ve aritmilerin tespitinde yararlı olduğu tespit edilmiş, fakat kalp tutulumunu gösteren non invaziv bir yöntem olup olmadığı anlaşılamamıştır.<sup>8</sup> Smedema ve ark. yaptığı çalışmada MR'da tutulum olan hastalarda olmayan gruba göre anlamlı ölçüde aritmi saptanmıştır.<sup>17</sup> Ichinose ve ark. 40 hastada yaptığı çalışmada ise 11 hastaya (%27,5) kalp tutulumu tanısı konmuş. Tutulum olan hastaların 24 saatlik holter kayıtlarında daha fazla aritmi olduğu görülmüştür.<sup>27</sup> Yukarıdaki 3 çalışmada da tutulum olan hastaların sistolik fonksiyonları bozulmuştu. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın anlamlı aritmisinin olmaması; sistolik fonksiyonlar ile sol atrium çapları ve volümlerinin normal olması ile ilişkili olabilir. Sarkoidoz tanısı alan ve çarpıntı tarifleyen hastaların takibinde 24 saatlik holter kaydı; tavsiye edilen, uygulaması kolay ve ulaşılabilir bir yöntemdir.

Sarkoidozda kalp tutulumunun tespitinde ve takibinde ekokardiyografik değerlendirme çok önemlidir. Yapılan birçok çalışmada sarkoidozlu hastalarda semptom yokken bile bazı EKO parametrelerinde bozulma olduğu saptanmıştır.<sup>28-30</sup> Japonyada yapılan bir çalışmada 54 sarkoidozlu

hastanın EKO ile takibinde 13 hastaya kardiyak sarkoidoz tanısı konmuş. Tanı almayan hastaların hepsinin EF'si %55'in üzerinde imiş. Hastaların 39 aylık takiplerinde kardiyak sarkoidoz olmayan grupta 2 hastada kalp tutulumu geliştiği, EF'sinde hızlı düşüş ve diyastol sonu çapında artış olduğu saptanmıştır.<sup>28</sup> Ülkemizde Kaderli ve ark. 72 sarkoidozlu hasta ile 19 gönüllü hasta arasında yapmış olduğu çalışmada; sarkoidozlu hastalarda hiçbir kardiyak semptom ve bulgu olmamasına rağmen sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu durumun subklinik bir sarkoid tutulumu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.<sup>30</sup> Sipahi ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada ise kardiyak semptomu olmayan sarkoidozlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hastaların EF'si her iki grupta benzerken, sarkoidozlu hastalarda sol ventrikül kitle indeksi daha yüksek, diyastolik fonksiyonun önemli göstergelerinden olan E/A oranı daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Başka bir çalışmada ise kardiyak MR'da tutulan segment sayısı ile sol ventrikül diyastolik hacimlerin önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>32</sup> Bizim hastalarımızın ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında EF, sol atrium ve ventrikül çapları ve volümleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yani hastalarımızın sistolik fonksiyonları her iki grupta da normal olarak bulundu. Sistolik fonksiyonlar korunduğu için doku Doppler sistolik hızlar (Sm) arasında bir fark yoktu. Diyastolik fonksiyonların göstergelerinden erken mitral akım hızı (E) ve E/A oranı tutulum olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken, sol atriyum kontraksiyonu ile oluşan mitral A dalgası ise anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu (sırasıyla  $P = ,01$ ,  $P = ,006$ ,  $P = ,15$ ). Ayrıca sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının en önemli göstergelerinden biri olan erken mitral akım hızının (E), mitral annulustan doku Doppler yöntemi ile elde edilen erken diyastolik miyokardiyal hızı (Em) oranı (E/Em); anlamlıya yakın ölçüde tutulum olan hastalarda daha yüksek bulundu. Muhtemelen hasta sayısı yetersiz olduğu için anlamlı düzeye ulaşmadı ( $P = ,06$ ). Bu diyastolik fonksiyonlardaki hafif bozulma, atriyal ve ventriküler aritmi sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak bu subklinik düzeydeki diyastolik bozulma erken dönemde kardiyak sarkoidozdan şüphelendirmelidir.

1995 yılında Tei tarafından tanımlanan Miyokard performans indeksi (MPI-Tei indeksi) miyokardın performansını gösteren bir parametredir. Normal değeri  $0,39 \pm 0,05$  kabul edilmektedir.<sup>33</sup> Tei indeksindeki artış, izovolümik gevşeme ve kasılmanın uzaması ve/veya ejeksiyon zamanının kısalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, Tei indeksi hem sistolik hem de diyastolik kalp fonksiyonlarını değerlendirebilen, kolay, tekrarlanabilir bir işlemdir.<sup>34</sup> Hastalarımızın sol ventrikül Tei indeksleri hesaplandığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da kalp tutulumu olan grupta daha yüksek olmak üzere her iki grupta da Tei indeksi belirgin olarak yüksekti. Kaderli ve ark. yaptığı

çalışmada sarkoidozlu hastalarda sol ventrikül Tei indeksinin arttığı bildirilmiştir.<sup>30</sup> Moysakis ve ark. yaptığı başka bir çalışmada sarkoidozlu hastalarda kontrol grubuna göre hem sağ, hem de sol ventrikül Tei indeksinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>35</sup> Hasta sayısının düşük olmasının yanı sıra; çalışmamıza alınan hastalardaki tutulum tespit edilen segment sayısının düşük olması da MPI değerleri açısından farkın oluşmasına engel olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif taranan hastalardan oluşması, bu sebeple bazı hastaların tedaviden sonra çalışmaya alınmış olması ve hasta sayımızın yetersiz olması; sağlıklı sonuçların elde edilmesi açısından çalışmanın sınırlılıkları arasında görülmüştür. Ülkemizde sarkoidozda kalp tutulumu üzerine yapılmış çok çalışma olmaması sebebi ile çalışmamızın daha geniş olgu serili çalışmalarıyla desteklenmesi gereklidir.

Sonuç olarak; sarkoidoz, benign seyirli bir hastalık olsa da kalp tutulumunun mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve kötü prognoz ile ilişkili olması nedeniyle tanısı önemlidir. Şimdiye kadar tartışılan tüm bilgiler ışığında, kalbin sarkoidozda bilinenden daha fazla oranda tutulduğu gösterilmiştir. Kardiyak tutulumun sıklıkla asemptomatik seyretmesi ve konvansiyonel yöntemlerle tespit edilememesi sebebiyle gözden kaçabilmektedir. Hastaların radyolojik evreleri düşük bile olsa ekstrapulmoner tutulum taramaları yapılırken kalp tutulumu akılda tutulmalıdır. Solunum fonksiyon testlerinden özellikle DLCO'daki düşüklüğün kalp tutulumunun habercisi olabileceği düşünülmelidir. Özellikle EKG, Ambulatuvar EKG ve EKO'da anormal bulgular saptanan hastalar asemptomatik olsalar dahi; kardiyak sarkoidoz açısından MR'da gecikmiş gadolinium tutulumu yöntemi ile tetkik edilmelidirler. EKO ile değerlendirmede sistolik fonksiyonlar normalken, diyastolik fonksiyonların bozulabileceği unutulmamalıdır. Tanı anında kalp tutulumu açısından tetkik edilen ve tutulum saptanmayan hastaların takiplerinde kardiyak semptomlar geliştiğinde; sonradan da kalp tutulumu gelişebileceği bilinmelidir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Necmettin Erbakan University (Date: April 20, 2012; No: 2012/121).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – M.T., K.U.; Design – M.T., A.Y., K.U.; Supervision – K.U.; Resources – M.T.; Materials – M.T., H.A., M.K., K.U.; Data Collection and/or Processing – M.T., S.K., H.A., A.Y., K.U.; Analysis and/or Interpretation – M.T., S.K., H.A., M.K., A.Y., K.U.; Literature Search – M.T.; Writing Manuscript – M.T.; Critical Review – K.U.

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

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

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi'nden (Tarih: 20 Nisan 2012; Numara: 2021/121) alınmıştır

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.T., K.U.; Tasarım – M.T., A.Y., K.U.; Denetleme – K.U.; Kaynaklar – M.T.; Malzemeler – M.T., H.A., M.K., K.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – M.T., S.K., H.A., A.Y., K.U.; Analiz ve/veya Yorum – M.T., S.K., H.A., M.K., A.Y., K.U.; Literatür Taraması – M.T.; Yazıyı Yazan – M.T.; Eleştirel İnceleme – K.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2009;103(6):907-912. [\[CrossRef\]](#)
2. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am Fam Phys.* 2016;93(10):840-848.
3. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):501-511. [\[CrossRef\]](#)
4. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015;131(7):624-632. [\[CrossRef\]](#)
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1885-1889. [\[CrossRef\]](#)
6. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *Br Med J.* 1961;2(5261):1165-1172. [\[CrossRef\]](#)
7. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-542. [\[CrossRef\]](#)
8. Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest.* 1994;106(4):1021-1024. [\[CrossRef\]](#)
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-367. [\[CrossRef\]](#)



10. Zurkova M, Kolek V, Tomankova T, Kriegova E. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis and comparison of routine laboratory and clinical data to pulmonary involvement. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):613-620. [\[CrossRef\]](#)
11. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology.* 2011;16(3):446-450. [\[CrossRef\]](#)
12. Sobue Y, Harada M, Koshikawa M, et al. QRS-based assessment of myocardial damage and adverse events associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2015;12(12):2499-2507.
13. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis.* 1994;11(1):26-31.
14. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11(7):1305-1323. [\[CrossRef\]](#)
15. Uemura A, Morimoto SI, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 1):299-302. [\[CrossRef\]](#)
16. Greulich S, Kitterer D, Latus J, et al. Comprehensive cardiovascular magnetic resonance assessment in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11). [\[CrossRef\]](#)
17. Smedema JP, Snoep G, Van Kroonenburgh MPG, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1683-1690. [\[CrossRef\]](#)
18. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, et al. Presence of late gadolinium enhancement by cardiac magnetic resonance among patients with suspected cardiac sarcoidosis is associated with adverse cardiovascular prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(9):e005001. [\[CrossRef\]](#)
19. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(4):411-420. [\[CrossRef\]](#)
20. Soussan M, Brillet PY, Nunes H, et al. Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(1):120-127. [\[CrossRef\]](#)
21. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Complementary value of cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the assessment of cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e007030. [\[CrossRef\]](#)
22. Orii M, Hirata K, Tanimoto T, et al. Comparison of cardiac MRI and 18F-FDG positron emission tomography manifestations and regional response to corticosteroid therapy in newly diagnosed cardiac sarcoidosis with complete heart block. *Heart Rhythm.* 2015;12(12):2477-2485. [\[CrossRef\]](#)
23. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):75-86.
24. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, et al. Cardiac sarcoidosis: worse pulmonary function due to left ventricular ejection fraction? A case-control study. *Medicine.* 2019;98(47):e18037. [\[CrossRef\]](#)
25. Darlington P, Gabrielsen A, Cederlund K, et al. Diagnostic approach for cardiac involvement in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2019;36(1):11-17.
26. Okada DR, Smith J, Derakhshan A, et al. Ventricular arrhythmias in cardiac sarcoidosis. *Circulation.* 2018;138(12):1253-1264. [\[CrossRef\]](#)
27. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *Am J Roentgenol.* 2008;191(3):862-869. [\[CrossRef\]](#)
28. Teramoto K, Shimamoto S, Terasaki F, et al. Temporal changes in echocardiographic findings in cardiac and non-cardiac sarcoidosis patients. *Intern Med.* 2012;51(21):3001-3007. [\[CrossRef\]](#)
29. Di Stefano C, Bruno G, Arciniegas Calle MC, et al. Diagnostic and predictive value of speckle tracking echocardiography in cardiac sarcoidosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):21. [\[CrossRef\]](#)
30. Aydin Kaderli A, Gullulu S, Coskun F, Yilmaz D, Uzaslan E. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(10):809-813. [\[CrossRef\]](#)
31. Sipahi S, İlerigelen B, Bilir M. Sarkoidozda Sol ventrikülün ekokardiyografi Doppler yöntemiyle değerlendirilmesi. *Türk Klin Kardiyol.* 1999;12:123-126.
32. Watanabe E, Kimura F, Nakajima T, et al. Late gadolinium enhancement in cardiac sarcoidosis: characteristic magnetic resonance findings and relationship with left ventricular function. *J Thorac Imaging.* 2013;28(1):60-66. [\[CrossRef\]](#)
33. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26(6):357-366.
34. Lavine SJ. Effect of changes in contractility on the index of myocardial performance in the dysfunctional left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:45. [\[CrossRef\]](#)
35. Moyssakis I, Gialafos E, Tentolouris N, et al. Impaired aortic elastic properties in patients with systemic sarcoidosis. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2):82-89. [\[CrossRef\]](#)