



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA TELOMERAZ
MUTASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜMEYYE KEMENT

SAMSUN - 2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA TELOMERAZ
MUTASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR. SÜMEYYE KEMENT

DANIŞMAN: PROF. DR. MEFTUN ÜNSAL

SAMSUN – 2022

BEYANI

Hazırladığım uzmanlık tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

ÖZET

Amaç: Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, non-kazeifiye granulomların varlığı ile karakterize, başta akciğer olmak üzere vücuttaki tüm organları etkileyebilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sarkoidozun fibrotik olan 4. evresinin tedaviye yanıtı genellikle yeterli düzeyde olmamakta ve hastada solunum sıkıntısına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda idiyopatik pulmoner fibroziste telomeraz gen ekspresyonunun azalması, fibrojen ve karsinogenezde bu düzenleyici genin farklı roller üstlendiğini göstermektedir. Bazı telomeraz gen polimorfizmleri ile akciğer kanseri ve idiyopatik pulmoner fibrozis arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. Biz de çalışmamızda sarkoidoz tanılı hastalarda fibroze gidiş ile telomeraz mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 Aralık 2020- 1 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 18'i erkek, 73'ü kadın olmak üzere, en az 2 yıl önce klinik ve histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı almış toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 27 hasta evre 1, 51 hasta evre 2 ve 3 parankim tutulumu olan fibrozis gelişmeyen grup, 15 hasta da evre 4 olarak değerlendirildi.

Hastaların venöz kanlarından DNA izolasyonu yapıldıktan sonra PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile uygun genetik bölge çoğaltıldı. Sanger dizileme ile telomeraz polimorfizmi belirlendi. Telomeraz rs2853669 tek nükleotid polimorfizminde bulunan homozigot TT, homozigot CC ve heterozigot TC olmak üzere üç genotip, çalışmaya alınan hastalarda belirlendi.

Bulgular: Fibrotik olmayan sarkoidoz grubunun %34,6'sında TT, %50'sinde TC, %15,3'ünde CC genotipi; fibrotik grubun ise %40'ında TT, %40'ında TC, %20'sinde CC genotipi tespit edildi. Fibrotik olmayan ve fibrotik sarkoidoz grubu karşılaştırıldığında genotipler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,76$). CC genotipindeki kişilerin FEV1 %'si, diğer genotiplerdeki kişilere göre daha düşük izlenmiştir (TT, TC ve CC genotiplerinin FEV1%'lerinin ortalama \pm standart sapmaları sırasıyla, $97,9\pm 17,9$; $96,0\pm 16,0$; $79,9\pm 23,8$; $p=0,01$).

Sonuç: Telomeraz rs2853669 polimorfizminin sarkoidozun fibroze gidişi ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur, ancak bu polimorfizme sahip CC genotipindeki

bireylerin FEV1%'si diğer genotiplere göre daha düşüktür. Telomeraz rs2853669 polimorfizmi daha büyük örneklemlerde incelenmelidir. Diğer yaygın tek nükleotid polimorfizmleri de sarkoidozda incelenmeli ve sağlıklı gruplarla karşılaştırmalıdır. Sarkoidoz hastalarında telomer ve telomerazla yapılan çalışmalarda telomer boyu incelenmiş, ancak literatürde telomeraz mutasyonu çalışmalarına rastlanmamıştır. Çalışmamızın da sarkoidoz hastalarında telomeraz mutasyonu incelenmesi, polimorfizmlerle fibrozis ilişkisinin araştırılması için ileri alışmalara ışık tutacağı dşnlmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, telomeraz, fibrozis

ABSTRACT

Aims: Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown cause, characterized by the presence of non-caseating granulomas, which can affect all organs in the body, especially the lung. The response to the treatment of the 4th stage of sarcoidosis, which is fibrotic, is usually not sufficient and may cause respiratory distress in the patient. The decrease in telomerase gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis shows that this regulatory gene plays different roles in fibrogenesis and carcinogenesis. A significant relationship has been demonstrated between some telomerase gene polymorphisms and lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis. In our study we aimed to investigate the relationship between progression to fibrosis and telomerase mutation in patients with sarcoidosis.

Materials and Methods: A total of 93 patients were included in the study, who applied to Ondokuz Mayıs University Hospital Chest Diseases Department outpatient clinic between 1 December 2020 and 1 December 2021, 18 men and 73 women, were diagnosed with sarcoidosis clinically and histopathologically at least 2 years ago. Among the patients included in the study, 27 patients were evaluated as stage 1, 51 patients as stage 2 and 3, the group with parenchymal involvement without fibrosis, and 15 patients as stage 4.

After DNA isolation from the venous blood of the patients, the appropriate genetic region was amplified by PCR (Polymerase Chain Reaction). Telomerase polymorphism was determined by Sanger sequencing. Three genotypes, homozygous TT, homozygous CC and heterozygous TC, found in telomerase rs2853669 single nucleotide polymorphism were determined in the patients included in the study.

Results: In the non-fibrotic sarcoidosis group, 34,6% were TT, 50% TC, 15,3% CC genotype; in the fibrotic group, TT genotype was detected in 40%, TC in 40%, and CC in 20% ($p=0,76$). The FEV1% of individuals with the CC genotype were lower than those of the other genotypes (mean \pm standard deviations of FEV1% of the TT, TC, and CC genotypes 97,9 \pm 17,9; 96,0 \pm 16,0; 79,9 \pm 23,8 respectively; $p=0,01$).

Conclusion: Telomerase rs2853669 polymorphism was not found to be associated with the progression of sarcoidosis to fibrosis, but the FEV1% of individuals with CC genotype in this polymorphism is lower than other genotypes. Telomerase rs2853669 polymorphism should be studied in larger samples. Other common single

nucleotide polymorphisms should also be investigated in sarcoidosis and compared with healthy groups. Telomere length has been investigated in studies with telomeres and telomerase in sarcoidosis patients, but no telomerase mutation studies have been found in the literature. It is thought that our study will shed light on further studies to examine telomerase mutations in sarcoidosis patients and to investigate the relationship between polymorphisms and fibrosis.

Keywords: Sarcoidosis, telomerase, fibrosis

İÇİNDEKİLER

BEYANI.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sarkoidoz	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez.....	7
2.1.4. Patoloji	13
2.1.5. Klinik	14
2.1.6. Tanı	23
2.1.7. Tedavi	28
2.1.8. Prognoz	36
2.2. Telomer, Telomeraz ve Telomeraz Mutasyonu	37
2.2.1. Telomer ve Telomeraz	37
2.2.2. Telomeraz Mutasyonu.....	38
2.3. Telomer ve Fibrozis	39
2.4. Telomer ve Sarkoidoz	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	66
8.1. Etik Kurul Kararı	66
8.2.Orjinallik Raporu	67

KISALTMALAR

ACCESS: A Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis- Sarkoidozda etiyoloji araştırılması için vaka-kontrol çalışması

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ALP: Alkalen fosfataz

ATS: American Thoracic Society

ATS/ERS/WASOG: American Thoracic Society/ European Respiratory Society/
World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CVID: Common Variable İmmun Deficiency - Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik

DDR Sistemi: DNA Hata Yanıt Sistemi

DKC: Diskeratozis konjenita

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Testi

EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi

EBUS TBİA: EBUS rehberliğinde Transbronşial İğne Aspirasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ERS: European Respiratory Society

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

GGT: Gama glutamil transferaz

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

hTERT: İnsan Telomeraz Enziminin Reverse Transkriptaz Protein Komponenti

hTR: İnsan Telomeraz Enziminin RNA Komponenti

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İİP: İdiyopatik İntersitsyel Pnömoniler

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

MR: Manyetik Rezonans

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPD: Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative)

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

TBH: Telomer Biyolojisi Hastalıkları
TCR: T Hücre (Cell) Reseptör
TERC: Telomeraz RNA Kompleks
TERRA: Telomerik tekrar içeren RNA
TERT: Telomeraz Reverse Transkriptaz
YRBT: Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sarkoidoz Patogenezinin Şema ile Gösterimi.....	8
Şekil 2: Sarkoidozun Tanısal Algoritması	27
Şekil 3: Birinci, İkinci ve Üçüncü Kuşak Tedavi Seçenekleri.....	34
Şekil 4: Fibrotik Akciğerde Telomer Bakımının Düzenlenmesinde Rol Alan Temel Faktörler.....	40
Şekil 5: rs2853669 TERT Promoter Polimorfizminin 5. Kromozom Referans Dizi Geni (LRG_343)'te Görünümü - 4814. Baz Çiftinde Timinin Sitozine Değişimi	42
Şekil 6: PCR Ürünlerinin Elektroforez Jel Görüntüleri	47
Şekil 7: Sekans Görüntüsü SNP Bölgesi.....	48
Şekil 8: Fibrotik Olmayan ve Fibrotik Sarkoidoz Gruplarında Genotiplerin Grafik ile Gösterimi	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Scadding'in Sarkoidoz Evrelemesi	14
Tablo 2: Ayırıcı Tanı	15
Tablo 3: Sarkoidozda Oküler Yapıların Tutulumu	18
Tablo 4: Nörosarkoidoz Tanısı	20
Tablo 5: Granulomatöz Hastalık Ayırıcı Tanısı.....	26
Tablo 6: Sarkoidozda Başlıca Bilgisayarlı Tomografi Bulguları.....	27
Tablo 7: Sarkoidozda Kullanılan İmmünespresif Tedaviler	35
Tablo 8: Sarkoidozda İyi ve Kötü Prognostik Faktörler	36
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Tanı Yöntemleri.....	49
Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Ekstrapulmoner Tutulum Bölgeleri.....	50
Tablo 11: Fibrotik ve Fibrotik Olmayan Sarkoidoz Hastalarının Demografik Verileri, Akciğer Dışı Tutulum ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların Genotipleri İle Demografik Verileri, Akut-Kronik Sarkoidoz, Akciğer Dışı Tutulum ve Solunum Fonksiyon Testleri Karşılaştırılması.....	52
Tablo 13: Çalışmaya Alınan Hastaların Genotipleri ile Tedavi Durumunun Karşılaştırılması	52
Tablo 14: Fibrotik Olmayan ve Fibrotik Sarkoidoz Grubu ile Genotiplerin Karşılaştırılması	53
Tablo 15: Sarkoidoz Evreleri ile Genotiplerin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastalarının Alel Frekansı ile Grupların Karşılaştırılması.....	54

1. GİRİŞ

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, non-kazeifiye granulomların varlığı ile karakterize, vücuttaki tüm organları etkileyebilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilk tanımlanmasından sonra 130 yıl geçmesine rağmen etyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Genel olarak hastalığın patogenezi genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Hastaların %90'dan fazlasında akciğer tutulumu olmaktadır. Cilt, karaciğer, dalak, lenf nodları, üst solunum yolu, kalp, sinir sistemi de %10-30 oranında tutulabilmektedir (2). Tanısı, klinik ve radyolojik uyumlu bulguların yanı sıra, histopatolojik olarak non-kazeifiye epitelooid hücre granulomlarının kanıtlanması ve diğer granulomatöz hastalık sebeplerinin dışlanması ile konmaktadır (3).

Sarkoidoz, tüm dünyada, tüm yaşlarda ve ırklarda görülebilen bir hastalıktır. Daha sık olarak kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve kırsal toplumlarda görülmektedir (4). Prevalansı 100.000 kişide 50-160 olarak tahmin edilmekle birlikte yıllık insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. 1950'lerde daha genç yaşlarda iken, 2010 ve sonrasında pik yaş aralığı 10 yıl ilerleyerek, erkeklerde 50-70 yaşa, kadınlarda 40-60 yaşa kaymıştır (5, 6).

Hastalığın klinik özellikleri organ tutulumu ile ilişkilidir. Hastaların çoğunluğu ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik inflamatuvar reaksiyona bağlı şikayetlere sahiptir (7). Solunum semptomları %30-53 hastada başvuru esnasında mevcuttur (8). Akciğer tutulumu olan hastalar öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabilir, ancak hastaların yaklaşık yarısı, özellikle Evre 1 hastalar olmak üzere asemptomatiktir. Hastalar akciğer grafilerine göre evrelere ayrılmaktadır. Ancak bu evreleme hastalık aktivitesini veya fonksiyon kaybını göstermemektedir. Evre 0, 1,2 ve 3'te fibrozis olmayıp, evre 4'te fibrozis mevcuttur.

Hastaların yarısından fazlası kendiliğinden iyileşmekte veya hastalık semptom ve bulgularını göstermemektedir. Ancak diğer yarısı kronik bir süreç yaşamakta ve sıklıkla tedavi ihtiyacı olmaktadır. Zamanla hastalığın mortalitesi artmakta, tedaviye ve komplikasyonlara bağlı olarak hastalığın ağırlığı önem kazanmaktadır. Kortikosteroid ile tedavinin hastalığın seyirini değiştirip değiştirmediği net olarak bilinmediğinden, ağır semptomları olan ve organ hasarı bulunan hastalarda tedavi

başlanmalıdır (9). Kardiyak, nörolojik tutulum, topikal tedaviye cevap vermeyen göz tutulumu ve hiperkalsemi de sistemik tedavi başlanması gerekir (3).

Kortikosteroid, ilk basamak tedavide uygulanır. Tedavi 1-3 ay 20-40 mg /gün prednizon (veya eşdeğeri) dozunda başlanır. Semptomlar, radyografik değişiklikler ve solunum fonksiyon testleri stabil kalır veya iyileşirse her 1-3 ayda bir 5-10 mg /gün düşülmesi ve 5-10 mg/gün olan idame dozuna gelindiğinde tedavinin 1 yıla tamamlanacak şekilde devamı önerilmektedir (1). Kortikosteroid tedavisini tolere edemeyenler ve hastalığı kontrol altına alınamayanlar; metotreksat, azatioprin, leflunamid, infliksimab gibi alternatif immunsupresif ajanlarla tedavi edilirler.

Son yıllarda yaşlanma ve hücre sel oksidatif stres ile kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA H) ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi kronik akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiye yoğun ilgi gösterilmektedir. Yaşlanma, DNA tamir bozuklukları ve çok sayıda hastalığa yol açan, vücutta homeostazın giderek azalması ile ilişkili bir durum olarak tanımlanmaktadır (10).

Telomerler, kromozomları hasara karşı koruyan proteinlerle ilişkili kromozomların uç bölgeleridir. Telomerin korunması sağlıklı hücreler için hayati öneme sahiptir, ve telomer hasarı malign transformasyon, apoptoz, hücre yaşlanması gibi süreçlerde gözlenir (11). Telomeraz kromozomların sonuna nükleotid eklenmesini katalizleyen bir enzimdir. Telomerazın protein kısmını kodlayan gende fonksiyon kaybı mutasyonları idiyopatik pulmoner fibroziste ve akciğer kanserinde tanımlanmıştır (12). Telomer hastalıkları; akciğer, karaciğer ve kemik iliği bozuklukları (aplastik anemi, akut lösemi gibi) da olmak üzere birçok hastalığı içeren geniş spektrumdan oluşmaktadır. Kısa telomer ve telomeraz mutasyonları, İPF'nin sporadik ve ailesel formları için önemli bir risk faktörüdür. Ailesel interstisyel pnömonilerin yaklaşık %15 inde telomeraz reverse transkriptaz (TERT) veya telomeraz RNA kompleks (TERC) mutasyonları mevcuttur. Sporadik İPF hastalarının yaklaşık %25'inde periferik kan lökositlerinde kısa telomer mevcuttur (13). Kan hücre döngüsünü artıran inflamasyon ve replikasyon başına telomer erozyonunu artıran oksidatif stres, birlikte telomer kısalmasına sebep olur (14).

Guan ve arkadaşlarının çalışmasında, 20 li yaşlardaki sarkoidoz hasta ve kontrol grubu arasında telomer boyu açısından anlamlı fark bulunsa da ileri yaşlarda belirgin fark bulunamamıştır (14). Afshar ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, telomer

boyu sarkoidoz hastalarında kontrol grubundan daha kısa izlenmiştir. Çalışmadaki hastalarda akciğer grafisi evresi 4 olan hasta bulunmamaktadır (10).

Yapılan bir çalışmada, İPF'li hastalarda h-TERT mRNA düzeyleri, küçük hücreli akciğer kanseri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akciğer dokusunda düşük, bronkoalveoler lavajda yüksek olarak saptanmıştır. İPF'de, akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında telomeraz gen ekspresyonunun azalması, fibrojen ve karsinogenezde bu düzenleyici genin farklı roller üstlendiğini göstermektedir (15). Diğer bir çalışmada, TERT rs2736100 ve MUC5B rs35705950 polimorfizmleri, bağımsız ve anlamlı derecede İAH (İnterstisyel Akciğer Hastalığı) ile ilişkili bulunmuştur. rs35705950 polimorfizmi de diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre İPF ile daha güçlü ilişkili bulunmuştur (16).

Biz de çalışmamızda sarkoidoz tanılı hastalarda fibrozise gidiş ile telomeraz mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkoidoz

2.1.1. Tanım

Sarkoidoz, temel olarak akciğer ve vücuttaki lenfatik sistemi etkileyen, sebebi bilinmeyen sistemik granulomatöz bir hastalıktır. Hastalığın tanısı birden daha fazla organda tipik lezyonların tanımlanması ve diğer granulomatöz hastalığa sebep olan hastalıkları dışlamayı gerektirmektedir.

İlk sarkoidoz vakası Jonathan Hutchinson tarafından Londra’da bildirildi. İngiliz doktor, Jonathan Hutchinson, elleri ve ayaklarında multipl ciltten kabarık morumsu yamasal lezyonları olan bir hastayı değerlendirdi. Öncelikle bu lezyonları gut lezyonları olarak düşündü. Sonrasında benzer olan vakalar görmesi üzerine bu fenomeni sınırlı tutulumu olan bir dermatolojik hastalık olarak belirledi, ancak o dönemde sarkoidozun sistemik doğası anlaşılamadı (3). 1889’da Ernest Besnier kronik sarkoidozun cilt tutulumunu gösteren lupus pernioyu tanımladı. 1899’da Caesar Boeck lezyonların sarkoma benzediğini ancak benign olduğunu farkettiğinde ilk kez ‘sarkoid’ terimini kullandı (2).

Caesar Boeck sonrasında akciğer, kemik, lenf nodu, dalak, nazal mukoza veya konjunktiva tutulumu olan 24 “miliyer lupoid ” vaka serisi yayınladı. 1904’te Prag’da bir dermatoloji profesörü olan Kreibich, lupus perniosu olan bir hastada sarkoid kemik kistini tanımladı. 1909’da Danimarkalı göz doktoru Heerfordt, üç hastada kronik febril seyir, büyümüş parotis bezleri ve üveit ile karakterize, (iki hastada da tek taraflı fasial sinir paralizisi mevcuttu) üveo-parotid ateşi tanımladı. O zaman sendromun kabakulağa bağlı olduğu düşünülmüştü. İç organların tutulumu Kuznitsky ve Bittorf tarafından 27 yaşında bir askerde multipl cilt lezyonları, subkutan nodüller, akciğer grafisinde büyümüş hiler lenf nodları ve pulmoner infiltratlar, histolojik olarak Boeck’in sarkoidinin izlenmesi ile ortaya konuldu.

İsviçreli bir dermatolog olan Jorgen Schaumann akciğer, kemik, tonsil, diş eti, karaciğer ve dalak olmak üzere birçok organ tutulumu olan hastaları gösterdi. 1919’da sunulan makalede Schaumann “lenfogrulomatöz benigne” terimini kullandığı sistemik tutulum yapan bir hastalık olarak nitelendirdi. O ve diğer araştırmacılar sarkoidozun, tüberkülozun bir varyantını temsil ettiğini düşünmekte

idiler. Sarkoidoz, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri arasındaki ilişki ilk olarak 1939'da görüldü.

Sven Löfgren, sarkoidozun klinik özelliklerine yeni bakış açıları kattı ve Kafkaslılarda sarkoidozun başlangıcında oluşan ateş, bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodozum ve poliartrit ile karakterize bir sendromu ortaya attı. Bu bir dizi özellik o zamandan beri Löfgren Sendromu olarak anılmaktadır.

1951'de ilk olarak steroidler sarkoidoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Çok sayıda çalışmada uygun yanıt elde edilmiştir. Ancak özellikle Löfgren Sendromu, bilateral hiler lenfadenopati ile giden erken hastalık döneminde spontan remisyon oranının yüksek olması nedeni etkinliğin değerlendirilmesi belirsiz kalmıştır. 1958'de Wurm ve arkadaşları, klinik araştırmacılara prognoz açısından rehberlik etmesi için, halen de klinik kullanımı yaygın olan radyografik evreleme sistemini öne sürmüştür. Bu sistemin hastaları evrelemede kullanılması, sonraki yıllarda kortikosteroidin rolünü belirlemek için prospektif, randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesini sağlamıştır. 1970'lerin ortalarında fiberoptik bronkoskopların ulaşılabilirliğinin artması, sarkoidoz tanısının minimal morbidite ve yüksek sensitivite ile doğrulanmasına imkan sağlamıştır. Bronkoskopi ile elde edilen bronkoalveoler lavajda immün sistem hücrelerinin incelenebilmesi, sarkoidoz ve diğer inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogenezinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır (3).

Sarkoidoz genellikle orta yaş yetişkinleri etkilemektedir. Dünya çapında görülmekte olup tüm etnik grup, ırk, cinsiyet ve yaşta tanımlanmıştır. Asemptomatik hastalıktan fatal seyire kadar çok yaygın bir klinik spektrumu mevcuttur (2). Sıklıkla hastalar bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltratlar, göz ve cilt bulguları ile başvurmaktadır. Karaciğer, dalak, lenf nodları, tükürük bezi, kalp, sinir sistemi, kaslar, kemikler, eklemler ve diğer organlar da tutulabilir. Klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra histolojik olarak non-kazeifiye epitelooid hücre granülomlarının gösterilmesi ile tanı desteklenmelidir. Bilinen granülom sebepleri ve lokal sarkoid reaksiyonlar dışlanmalıdır (3).

Hastalığın etiyojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalar aktive makrofajlar tarafından bilinmeyen bir antijenin işlendiğini ve T-hücreler ve makrofajlar tarafından düzenlenen bir immün yanıtın başlatıldığını ifade etmektedir.

Bu aktif hücreler, sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen ürünleri gibi sarkoidozun progresyonunu sağlayabilecek çeşitli mediyatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Birçok çalışma sadece bilinmeyen antijenlerin bu hastalıktan sorumlu olmadığını, aynı zamanda genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve otoimmün aktivasyonun hastalıkta rolü olabileceğini ifade etmektedir (2).

Sıklıkla gözlenen immünolojik özellikler; ciltte gecikmiş tip hipersensitivite ve T helper tip 1 immün cevabın baskılanmasıdır. B hücre hiperaktivitesini gösteren kanda dolaşan immün kompleksler izlenebilir. Hastalık süreci ve prognozu hastalığın başlangıcı ve yaygınlığı ile ilişkili olabilir. Eritema nodozum veya asemptomatik bilateral hiler lenfadenopati ile akut başlangıç genellikle kendini sınırlayan hastalığı gösterirken, multipl ekstrapulmoner organ tutulumu gibi sinsi başlangıçlar akciğerlerde ve diğer organlarda progresif fibrozis ile sonuçlanabilir (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Sarkoidozun prevalans ve insidansı, asemptomatik hastaların sayısı tespit edilemediğinden dünya çapında net olarak bilinmemektedir. Sarkoidoz, ırk, etnik köken ayırt etmeden tüm yaşlarda görülebilmektedir. Daha sık olarak kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve kırsal toplumlarda görülmektedir (4).

Sarkoidozun prevalansı dünyada bölgelere göre büyük oranda değişmekte olup 100.000 kişide 50-160 olarak tahmin edilmektedir. Yıllık insidansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, coğrafi bölgeler ve genetik zemine göre değiştiği görülmektedir. Sarkoidoz insidansı, Doğu Asya'da 0,5-1,3/100.000, İskandinav ülkelerinde 11,5/100.000, Amerika ve Kanada'da 7-11/100.000'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009- 2013 arası sağlık bakımı için başvuran hastalar arasında yapılan sarkoidoz analiz çalışmasında sarkoidoz insidans ve prevalansı, siyah ırkta (100.000 kişide 17,8 ve 141,4) beyaz ırktaki bireylere göre (8,1 ve 49,8) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. En yüksek sarkoidoz prevalansı siyah ırktaki kadınlarda (178,5) görülmüştür (5, 17-20).

Türkiye'de sarkoidoz epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmada, 2004-2006 yılları arasında 198'i kadın ve 95'i erkek, yeni tanı almış sarkoidoz hastaları çalışmaya dahil edilmiştir (29). Yaş ortalaması 44±13 olup, kadınlarda yaş ortalamasının (48±13) erkeklere (38±12) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Olguların %73'ünün sigara öyküsü yoktur ve üç hastada familial

sarkoidoz saptanmıştır. Bu araştırmada, Türkiye’de tahmini yıllık insidans, Avrupa’da yapılmış araştırmalar ile uyumlu olarak 4/100.000 kişi olarak hesaplanmıştır (21).

Sarkoidoz, genellikle genç erişkin dönemde görülen bir hastalık iken, tanı anındaki yaş son 75 yılda giderek artmıştır ve vakaların yarısından fazlası 40 yaş üstünde tanı almaktadır. 1950 lerde daha genç yaşlarda iken, 2010 ve sonrasında pik yaş aralığı 10 yıl ilerleyerek, erkeklerde 50-70 yaşa, kadınlarda 40-60 yaşa kaymıştır (6, 17).

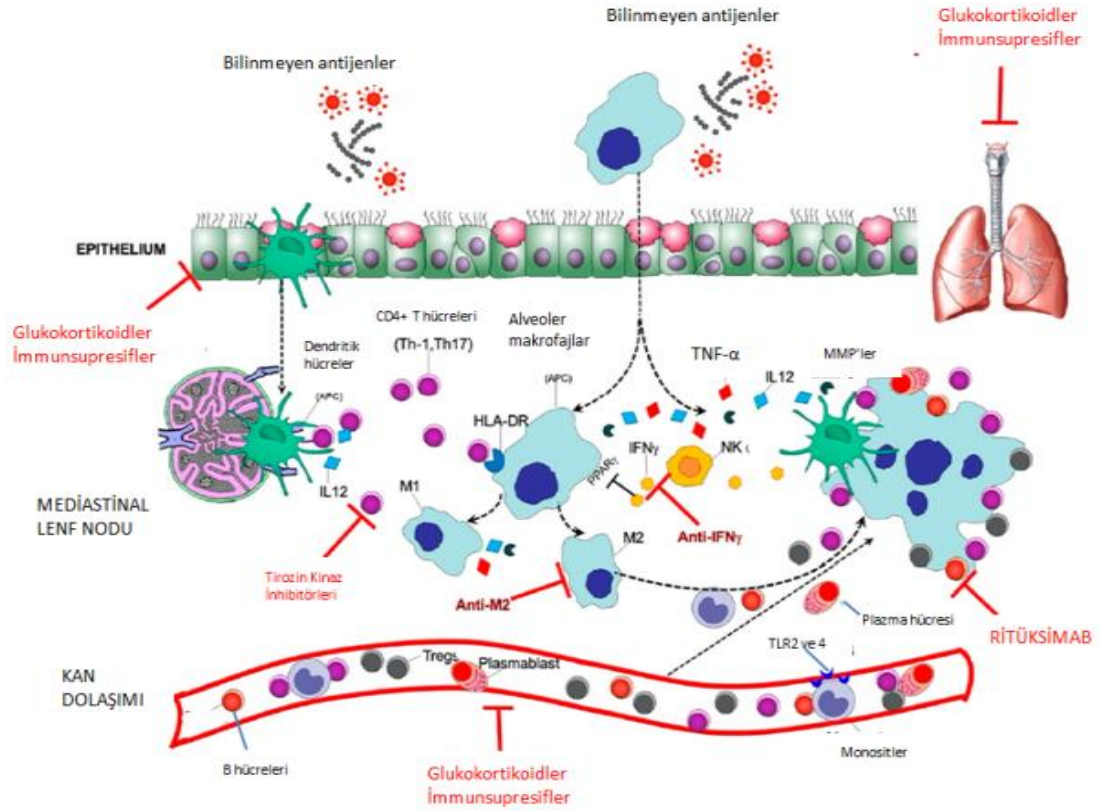
Aile yks riski artırmaktadır; örneğin, bir birinci derece akrabasında sarkoidoz olan birey için risk 3,7 kat artmaktadır (5).

Tutarlı bir vaka tanımının olmayışı, tanısız duyarlılığının olmayışı, sağlık hizmetine erişim, hastalık alt tiplerinin bölgesel dağılımı ve tanısız metodlarda değişkenlik gibi sebeplerden, sarkoidozun epidemiyolojisi değerlendirilemediğinden doğru prevalansı bilinmemektedir. Ancak mevcut bilgiler göstermektedir ki, sarkoidozun prevalansı, insidansı ve sarkoidozla ilişkili mortalite; coğrafik bölge, kişisel genetik zemin, hastalık ilişkili çevresel maruziyetin yoğunluk ve süresi ile ilişkilidir (22).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenezi

Sarkoidozun sebepleri halen net olarak bilinmemektedir. Genetik olarak duyarlı bir bireyde henüz bilinmeyen belirli etken veya etkenler ile karşılaşma sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (23).

Hastalığın ilk tanımlanmasından sonra 130 yıl geçmesine rağmen etyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bilinmeyen bir antijen tarafından interstisyel dendritik hücreler ve alveoler makrofajlar aynı zamanda aktifleşir. İnterstisyel dendritik hücreler antijeni alır ve mediastinal lenf nodlarına g eder. Burada T helper 1 (Th1) ve 17 hücrelerinin klonal çoğalmalarını ve değerişimini başlatan antijen sunan hücreler (APC) olarak görev yaparlar. Alveoler makrofajlar da dendritik hücrelerle birlikte APC olarak görev yaparlar, M1 ve M2 makrofajlara dnşrlenir. M1 makrofajlar inflamatuvar süreci daha fazla uyarır, M2 makrofajlar fibroblast proliferasyonu ve fibrotik doku oluşumunu uyarır. Alveoler makrofajlar, HLA-DR yolu ile TNF-alfa, IL-12, INF-gama gibi diğer kemoatraktanları ve proinflamatuvar sitokinleri üretir (şekil 1). APC’ler tarafından devamlı uyarılar, B hücreler, plazma hücreleri, Th1/17 hücreleri, monositler ve T reguluvar hücreleri kan dolaşımından akciğere geçişini sağlar ve bu elemanlar granulom oluşumunu sağlar (24).



Şekil 1: Sarkoidoz Patogenezinin Şema ile Gösterimi

Genetik Faktörler

Sarkoidozda ailesel yatkınlık bilinmektedir. ACCESS (A Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında sarkoidozlu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında, kontrol grubunun yakınlarına göre sarkoidoz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Sarkoidoz görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir. Bu veriler sarkoidoz gelişiminde genetiğin katkısını desteklemektedir (23).

Günümüze kadar 11 adet sarkoidoz açısından risk lokusu belirlenmiştir, bunlar; BTNL2, HLA-B, HLA-DPB1, ANXA11, IL23R, SH2B3/ATXN2, IL12B, NFKB1/MANBA, FAM177B, 11q13.1 kromozomu ve RAB23'tür. Genom çapında değerlendirme çalışmaları bazı insan lökosit antijenleri (HLA'lar) ve non-HLA antijenlerin hastalık gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (2).

Antijen sunumunda önemi nedeniyle, HLA'ların uzun yıllardır sarkoidozla ilişkisi tartışılmaktadır. İlk olarak akut sarkoidoz ile HLA-B8 ilişkisi bildirilmiştir. Sarkoidozda HLA'nın rolü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda HLA-A A*1 alleli

hastalığa duyarlılıkla, HLA-B B*8 alleli yine pek çok toplulukta hastalığa yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur.

ACCESS çalışmasında HLA-DRB1*1101'in beyazlarda ve siyahlarda sarkoidoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (26). Ülkemizden de sarkoidozlu hastaların HLA'ları ile ilgili çalışmalar yayımlanmıştır. 1977 yılında yayımlanan küçük bir çalışmada hastalarda HLA-A9 ve HLA-B5 sıklığı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (27). Daha yeni bir çalışmada hastalarda HLA-A9, HLA-B5, HLA-B8 anlamlı olarak yüksek; HLA-A24, HLA-A26 ve HLA-A62 anlamlı olarak düşük bulunmuş; ancak Bonferoni düzeltmesinden sonra istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür (28). Sarkoidozlu hastalarda HLA dışında Anjiotensin dönüştürücü enzim, CC kemokin reseptör 2, CC kemokin reseptör 5, klara hücresi 10kD protein, kompleman reseptör 1, kistik fibrozis transmembran regülatör, IL-1 α , IFN- γ , TNF- α , IL-18, toll like reseptör 4, TGF, vitamin D reseptör genleri gibi pek çok gen çalışılmıştır (29).

Kazanılmış Faktörler

Sarkoidoz etyolojisinde çok sayıda çevresel ajan suçlanmıştır. En sık akciğerler, gözler ve deri tutulduğu için havadaki antijenler üzerinde çok durulmuştur. Bunlar arasında çam polenleri, kil, talk, alüminyum, zirkonyum, çeşitli enfeksiyon etkenleri (virüsler, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer mikobakteriler) sayılabilir. Ancak hala kesin neden saptanamamıştır (23).

Sarkoidozla kronik berilyum hastalığı arasındaki benzerlikler, sarkoidoz etyolojisinde çevresel toz maruziyetinin önemli olabileceğini düşündürmüştür. Bugüne kadar tarımla uğraşanlar, itfaiyeciler, sağlık çalışanları gibi çeşitli meslek grupları sarkoidoz açısından riskli olarak kabul edilmiştir. ACCESS çalışmasında tarımla uğraşmak, insektisid, pestisid maruziyeti sarkoidozla ilişkili; sağlık çalışanı olmak, odun tozu, çam poleni, metal, talk, silika maruziyeti sarkoidozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada itfaiyecilerle ilgili kesin sonuç verilemezken, sigara içimi ve hayvan tozlarının sarkoidoz gelişme olasılığını azalttığı görülmüştür(30). Bir diğer çalışmada fotokopi çekiminin sarkoidoz riskini artırdığı bildirilmiştir(31).

11 Eylül 2001'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Dünya Ticaret Merkezi'ne yapılan saldırıdan sonra itfaiyeciler ve diğer kurtarma ekiplerinde çalışanlar arasında

sarkoidoz ve sarkoid benzeri granümatöz akciğer hastalığı insidansının önceki yıllara göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (32).

Sarkoidozun mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla klinik ve histopatolojik benzerliği nedeniyle etyolojide enfeksiyon etkenleri araştırılmıştır. Virüslerle ilgili olarak Epstein-Barr ve diğer “herpes-benzeri” lenfotropik virüslere yönelik yapılmış çalışmalar vardır; ancak sarkoidozda viral etyolojiyi destekleyen yeterli kanıt yoktur (23).

Japon araştırmacıların çalışmalarında sarkoidli dokularda *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) saptanmıştır. Hayvan deneylerinde *P. acnes*'in granümatöz hastalıklarda önemli bir kemokinin ekspresyonunu artırabildiği ve granülom oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (25). Ancak daha sonraki bir çalışmada *P. acnes*'in periferik akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarında normal olarak bulunduğu, sarkoidli lenf nodlarında saptanan suşların sarkoidoz için özgül olmadığı bildirilmiştir (33). Sarkoidoz etyolojisinde en uzun süredir tartışılan enfeksiyöz ajan mikobakterilerdir.

Sarkoidoz etyolojisinde mikobakterlerin rolünü araştıran çalışmalarda sarkoidli dokularda veya BAL örneklerinde mikobakteriyel DNA veya RNA çalışılmıştır. Bir meta-analizde sarkoidozda mikobakterilerin rolünü araştıran 31 çalışma değerlendirmeye alınmış ve sarkoidozlu hastaların yaklaşık %30'unda lezyonlarda mikobakteriyel nükleik asitler bulunduğu ve sarkoidli olgularda mikobakteri saptama oranının kontrol grubuna göre anlamlı oranda (OR:9.67) yüksek olduğu görülmüştür. Sarkoidozla mikobakteriler arasında bir ilişki olabileceği, buradaki mikobakterilerin kültüre edilebilen konvansiyonel etkenlerden farklı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mikobakteri pozitif olguların daha fazla kronik seyir gösterdiği, klasik immünsüpresif tedaviye diğerleri kadar iyi yanıt vermediği belirtilmiştir (34). Yeni bir çalışmada sarkoidozlu bireylerin, PPD (-) sağlıklı kontrollerin ve latent tüberküloz enfeksiyonlu bireylerin mikobakteriyel 85A antijenini (Ag85A) tanıyıp tanımadıkları araştırılmıştır. Sarkoidozlu 25 olgunun 15'inde, PPD (-) 22 olgunun 2'sinde, PPD (+) 16 olgunun 14'ünde Ag85A'ya karşı reaktivite gözlenmiştir. Sonuçta mikobakteriyel antijenlerin sarkoidoz immünpatogenezinde rolü olabileceği, sarkoidozlu olgularda Th1 immün yanıtın Ag85A ile başlatılabileceği tartışılmıştır (35).

İmmün sistemi etkileyen tedavilerle sarkoidoz gelişebilmektedir. HIV + hastalarda HAART (highly active antiretroviral therapy) ile sarkoidoz geliştiğini bildiren çok sayıda makale vardır. HAART ile “immün restorasyon sendromu” gelişebilmektedir, bu bağlamda Th-1 immün yanıtın artışı sarkoidoz gelişimine yol açabilir. Th-1 yanıtı destekleyen interferon tedavisi ile de sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir. TNF antagonistlerinden infliksimab sarkoidoz tedavisinde kullanılırken etanersept ile sarkoidoz gelişimini bildiren olgu sunuları vardır. Romatoid artrit tedavisi için etanersept verilen 2 olguda sarkoidoz gelişmiştir (36). Sarkoidoz tedavisinde infliksimab ile başarılı sonuçlar alınmasına karşın seronegatif artritli bir olguda infliksimab tedavisi sırasında, ankilozan spondilitli bir hastada tedavi kesildikten sonra sarkoidoz tablosunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (23).

Ülkemizden bir makalede spesifik immünoterapi yapılan 3 olguda sarkoidoz gelişimi bildirilmiş ve spesifik immünoterapi tarafından tetiklenen sublinik sarkoidoz, spesifik immünoterapinin neden olduğu sarkoidoz ya da spesifik immünoterapiden bir süre sonra tesadüfen ortaya çıkan sarkoidoz olasılıkları tartışılmıştır (37).

İmmünpatogeneze

Sarkoidozda ilk olarak, tutulan organlarda başlıca CD4+ Th1 T lenfositler ve monosit-makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler toplanır. Sarkoid inflamatuvar sürecinin gelişimi boyunca çeşitli sitokinler Th1 lenfositleri yönlendirir. T lenfositler ve makrofajları kapsayan inflamatuvar hücrelerin ortama gelişi, ortamda yaşama süresi, aktivasyonu ve çoğalması desteklenir. İnflamatuvar hücrelerin toplanmasını sarkoid granülomunun oluşumu takip eder. Sarkoid granülomu merkezde mononükleer fagositlerin, epitelooid ve multinükleer hücrelerin yerleştiği, çevresini başlıca CD4+ T lenfositlerden, nadir CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden oluşan lenfosit grubunu sardığı sıkı bir yapıdır. Granülom oluşumunun basamakları:

- 1- İmmün hücrelerin hastalık bölgesinde toplanması
- 2- Yerel antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerin tetiklenmesi
- 3- Sitokinlerin salınımı

olarak özetlenebilir.

Sarkoidozun erken evrelerinde hastalıklı tüm bölgelerde yoğun olarak CD4+ T lenfositler toplanır. Granülom oluşan bölgelerde lokal olarak CD4+ T hücrelerin artmasına bağlı olarak CD4+/CD8+ T lenfosit oranı çok yüksektir. Ayrıca olguların

%90'dan fazlasında akciğerler tutulduğu için alveol boşlukları ve interstisyel alanda lenfositler toplanır; bronkoalveoler lavajda (BAL) lenfositler artmış ve CD4+/CD8+ oranı çok yüksek bulunur.

Sarkoidozda tutulan bölgelerde toplanan CD4+ T hücreler sıklıkla CD45RO T hücrelerdir, aβT hücre reseptörü (T cell receptor-TCR) ekspresse eder. Aktif hastalık alanlarında çoğalan T hücreler sınırlı olarak Vα veya Vβ TCR taşır, bu durum oligoklonaliteyi gösterir. Sınırlı TCR kullanımını açıklamak için değişik mekanizmalar tartışılmaktadır. Bir hipoteze göre sorumlu antijen(ler) özel Vα veya Vβ bölgelerini kullanan T hücrelerde oligoklonal çoğalmaya neden olmaktadır.

Sarkoid T hücrelerinin sitokin üretimi Th 1/Th 2 dengesi ile açıklanabilir. Başlangıçta Th1 hücreler interferon gamma (IFN-γ) ve interlekin 2 (IL-2) üretir ve Th1 yanıtın net sonucu hipersensitivite reaksiyonu-granülom oluşumudur. Th1 aracılıklı bu süreç geri dönüşlüdür. Bireyin duyarlılığına göre immün cevabın Th2'lere kayması, IL-4 ve diğer Th2 sitokinlerin salınması ekstrasellüler matriks proteinleri ve fibroblastlar için kemoatraktanların üretimine, sonuçta pulmoner fibroze yol açar (23).

Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) yetersiz kalması da granülom devamlılığının anahtar özelliğidir. İnfiltrate edici Treg'ler, abartılı inflamatuvar yanıtı azaltmada başarısız olmakta ve böylece granülom kalıcılığı ve bütünlüğünün devamına yol açmakta olduğu tahmin edilmektedir. Treg'ler ayrıca transforming growth factor β (TGF-β) salgılar ve bu şekilde fibrozis ve granülom oluşumuna yol açabilir.

Th17 ve Th17.1 hücreleri son zamanlarda sarkoidozun patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hücreler hastalık bölgesine alınır ve granülomun oluşturulmasında görev alır. Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengenin sarkoidozda bozulduğu düşünülür ve bu sarkoidozun prognozunda önemli bir faktördür. Antijen yönlendirme, antijen sunucu hücrelere (APC) antijen sunumu ve sitokin salınımının düzenlenmesinin tamamı, genetik unsurlar aracılığıyla kontrol edilir ve çeşitli nedensel faktörleri birbirine bağlayabilir (2).

IFN-γ, endotel hücrelerinin çoğalmasını ve fibroblastların kollajen sentezini inhibe ettiği için antifibrotik etki gösterir. IFN-γ sarkoidli akciğerde bir antiapoptotik molekül olan cdk inhibitörü p21/Waf1'in ekspresyonunu artırır. Yüksek düzeyde

IFN- γ ile uyarılmış p21/Waf1 varlığı, granülomda apoptozisin olmayışını ve inflamasyonun devamlılığını açıklar.

Hastalık bölgesinde salınan IL-2, dokuyu infiltre eden T lenfositler için büyüme faktörü olarak görev yapar. İnsan akciğer fibroblastları üzerinde de IL-2 bağlayan bölgeler gösterilmiştir. IL-2'nin, aktif hastalık bölgesinde makrofaj ve fibroblast arasındaki bağlantıda görev alıyor olabileceği düşünülmektedir.

Sarkoidoz patogenezinde makrofaj kökenli sitokinler de rol oynar. Th1 yanıtı başlatan en önemli makrofaj kökenli molekül IL-12'dir; IL-12 aktive sarkoid T hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Makrofajlar Th1 immün yanıtta rol oynayan IL-15, IL-18, IL-27, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinleri de üretir. İnflamatuar hücrelerin hastalık bölgesinde toplanmasında çok sayıda kemokin (monosit kemoatraktan protein 1-MCP1/CCL2; monosit inflamatuvar protein 1 alfa ve beta - MIP1/CCL3, MIP-1/CCL4; MIP-3b/CCL19; RANTES/CCL5; CXCL8; CXCL9; CXCL10; CXCL11; CXCL16) rol oynar (23).

İnflamatuar hücrelerin, çok sayıda sitokin ve kemokinin rol oynadığı süreçle sarkoid granülomu oluşur. Olguların %60'ından fazlasında hastalık kendini sınırlar ve granülomlarda spontan rezolüsyon olurken, bir grup hastada masif granülom oluşumu söz konusudur, bir kısmında tedavi ile bile yanıt alınamayabilir. Kontrolsüz granülom oluşumu fibrozis ile sonuçlanabilir. Bu farklı seyirde etkili faktörler, sarkoidozda T hücre apoptozunda TNF, Fas/FasL sisteminin rolü hala tam aydınlanamamış, tartışılan konulardır (23). Bir çalışmada sarkoidozlu hastalardan alınan BAL lenfositlerinin apoptozise dirençli olduğu ve antiFas monoklonal antikoları ile apoptoz olmadığı bildirilmiştir (38).

2.1.4. 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 Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Granülomun santral bölümünde CD 4 + lenfositler, periferik zonda CD8 + lenfositler bulunur. Sarkoid granülomlar, genellikle periferden başlayıp santrale ilerleyen tamamen fibrozis ve /veya hiyalinizasyon ile sonuçlanan fibrotik değişiklikler geliştirebilir. Bazen granülomlarda fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Sarkoid granülomlarında

periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Granülomlar kaybolabilir veya fibroze ilerleyebilir. Akciğerdeki granülomların çoğu bronşiyollerin çevresindeki bağ doku kılıflarda, subplevral veya perilobüler alanlarda yerleşir (3).

2.1.5. Klinik

Sarkoidoz, yaklaşık olarak hastaların %50'sinde rutin muayene sırasında akciğer grafisinde anormallik bulunması üzerine teşhis edilir. Tablo 1'de belirtildiği gibi akciğer grafisinde infiltrasyon ve/veya lenfadenopatilerin varlığına göre sarkoidozun farklı evreleri tanımlanmıştır (3). Semptomlar genellikle öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hafif ateş gibi non-spesifik ve ihmal edilebilir düzeydedir. Yorgunluk, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar yaygındır, hemoptizi nadirdir. Sarkoidoz akut, subakut veya kronik olabilir; ancak çoğunlukla tamamen asemptomatiktir. Eritema nodozum ve bilateral hiler adenopatinin beraber mevcut olduğu Löfgren sendromu, sarkoidozun klasik ve akut prezentasyonlarından biridir. Subakut sarkoidozlu bireylerde, kırılganlık, ateş, kilo kaybı, artralji ve periferik lenfadenopati gibi özgül olmayan belirtiler mevcuttur. Kronik sarkoidoz, yavaş başlangıçlı ve yüksek derecede bireysel değişkenlik gösteren ciddi persistan akciğer tutulumu gelişmesi ile tanımlanır (2).

Tablo 1: Scadding'in Sarkoidoz Evrelemesi

Radyolojik Evre	Radyolojik Karakterler
0	Bulgu yok
1	Bilateral hiler lenfadenopati
2	Bilateral hiler lenfadenopati ve parankim infiltrasyonu
3	Hiler adenopati olmaksızın parankimal infiltrasyon varlığı
4	Üst ve orta lobda baskın normal akciğer mimarisinde ağır distorsiyon gelişmesi ile bronşiektazi, hiler çekilme, bül, kistler ve nadiren bal peteğini de içeren ileri derecede fibrozis varlığı

Yorgunluk gibi genel semptomlar hastaların yaklaşık %70'inde görülür ve bazen ön planda olan semptomdur. Hastaların %20 'sinden fazlasında servikal, aksiller, inguinal ve epitrokleer lenf bezlerini içeren periferik lenfadenopati vardır. Etkilenen lenf nodları genellikle ağrısız ve orta derecede büyümüştür. Ayırıcı tanıda Hodgkin lenfoma ve tüberküloz, toksoplazmoz, leişmanyazisi içeren enfeksiyöz hastalıklar gibi lenfoproliferatif hastalıklar düşünülmelidir (8). Epiteloid ve dev hücreleri içeren

granulomların görüldüğü ayırıcı tanıda düşünülecek sistemik hastalıklar Tablo 2' de gösterilmiştir (7).

Tablo 2: Ayırıcı Tanı

Granulomatöz Hastalıkların Ayırıcı Tanısı
<ul style="list-style-type: none">• Tüberküloz• Atipik mikobakteriyel hastalıklar• Histoplazmoz, koksidioidomikozis, fungal enfeksiyonlar• Toksoplazmoz, bruselloz ve bartonella enfeksiyonu• Kansere bağlı sarkoid benzeri lezyonlar• İmmün-yetmezliğe bağlı sarkoid benzeri lezyonlar• İlaça bağlı sarkoid benzeri lezyonlar• Ağır metal ilişkili granulomatozis• Kronik berilyozis• Sistemik vaskülitler• İzole akciğer hastalıkları- Egzojen alerjik alveolit, silikozis

Sarkoidozun akut formları olarak karşımıza çıkan iki sendrom tanımlanmıştır; Löfgren sendromu bilateral hiler adenopati, ateş, artralji ve eritema nodozumdan oluşmaktadır. Heerfordt sendromu ise üveoparotid ateş olarak da bilinen, sarkoidozun yüksek spesifik alt tipidir. Fasial paralizi, parotis bezi büyümesi, üveit kombinasyonu ile karakterize ve hafif ateş ile ilişkilidir. Tüm 3 semptomu da içeren vakalar tam Heerfordt sendromu olarak adlandırılır (sarkoidoz hastalarının %0,3'ü). Üç karakteristik semptomdan sadece ikisi varsa tamamlanmamış (incomplete) Heerfordt sendromu denmektedir (8).

Sarkoidozun multisistemik yapısı organa özgü belirtiler oluşmasına sebep olur. Semptomlar hastadan hastaya farklılık gösterir. ACCESS'e göre hastaların % 95 'inde torasik belirtiler, % 50'sinde toraks dışı semptomlar mevcuttur, %2'sinde de sadece toraks dışı semptomlar vardır. Çoğu klinik çalışma, sarkoidozun çoklu organ ve sistem granulomatöz tutulumu potansiyeli sebebiyle, hastalığın ekstrapulmoner tutulum olasılığını değerlendirmek için çok yönlü bir yaklaşım gerekli olduğunu kabul etmektedir (2).

Etnik değişiklikler, kullanılan tanısal metodlara bağlı saptanma düzeyleri değiştiğinden, organ tutulumlarının oranları, çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Akciğer en yaygın tutulan organdır. Çok sayıda çalışmada akciğer parankimi ve mediastinal lenf nodları hastaların %90'ından fazlasında tutulumaktadır. Diğer lenf nodları, karaciğer ve gözler tüm hastaların %15-20'sinde tutulumaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografinin (PET) gelişmesi ve kullanımının artması sonrası kalp ve kas-iskelet sisteminin tutulumunun oranlarında

artış olmuştur (her biri %15-20). Santral sinir sistemi tutulumu hastaların %5-10'unda görülmektedir (7).

Akciğer Tutulumu

En yaygın tutulan organ, akciğerler ve intratorasik lenf nodlarıdır (hastaların %90'ının üzerinde). Yaygın semptomlar; öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Ancak özellikle evre 1 hastalar olmak üzere, akciğer sarkoidozu olan hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Sarkoidozun prognozu genel olarak iyidir, evre 1 hastaların %80 kadarında radyografik anormallikler spontan regrese olur, 10 yıllık periyotta %5'ten azı kronik akciğer hastalığına gider. Ancak tanıda ileri evre olan hastaların prognozu daha kötüdür. Evre 2 ve 3 hastaların üçte birinde radyolojik anormalliklerde spontan regresyon izlenir. Evre 3 ve 4 hastalarda, Evre 1 hastalarla karşılaştırıldığında kronik akciğer hastalığı gelişme riski 5 kat artmıştır (1).

Bazı çalışmalara göre, solunum fonksiyon testleri (SFT) ile radyoloji arasında korelasyon izlenmemesine rağmen, düşük SFT ve akciğer karbon monoksit difüzyonu (DLCO) değerleri progresif akciğer hastalığına gidişi göstermektedir. Evre 1 sarkoidozlu hastaların %80'inde, evre 2 ve 3 hastaların %35'inde SFT normal sınırlarda olabilir. Hastaların %30-50'sinde restriktif patern vardır, bronşiyal obstrüksiyon da sık görülmektedir. Başlangıçta bozulmuş SFT, uzun dönemde kötü prognozu göstermektedir. İnterstisyel tutulumu ve fibrozisi gösteren DLCO, hastalık progresyon/regresyonunu tanımlamada kullanılabilen önemli ve sensitif bir metoddür. Sarkoidozlu hastalarda DLCO<%60 olması, pulmoner hipertansiyonun öngörülmesinde kullanılabilir (39).

Görüntülemelerde en tipik bulgular; en sık mediastinal lenfadenopati olan bilateral perihiler lenfadenopati ve üst lobda baskın olarak görülen perilenfatik pulmoner nodüllerdir. Yukarıda Tablo 1'de belirtildiği üzere Scadding sınıflaması ile akciğer grafisine göre sarkoidoz için beş evre tanımlanmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde özellikle sağ paratrakeal ve aortopulmoner alan olmak üzere genellikle mediastinal lenfadenopati izlenir. Pulmoner nodüller küçük olmaya meyilli olup 2-5 mm arasında değişen mikronodüllerdir, tipik olarak interlobüler septa, interlober fissürler, bronkovasküler demetler boyunca ve subplevral bölgelerde yerleşim göstererek perilenfatik dağılım oluşturur. Tipik özellikleri üst ve orta zonda

baskın mimari distorsiyon, volüm kaybı ve bronşektazi olan pulmoner fibrotik değişiklikler gelişebilir (8).

Plevral hastalık yaygın değildir, ancak lenfositik plevral efüzyon ve hastalığın diğer akciğer özelliklerinin varlığında düşünülmelidir. Nadiren sarkoidoz, trakea ve larinksi içeren üst hava yollarını etkiler. Ağır alt solunum yolu enflamasyonu, fibrotik stenoz ve distorsiyon ile sonuçlanabilir. Pnömotoraks fibrokistik sarkoidozun bilinen bir komplikasyonudur (40).

Cilt Tutulumu

Çalışmalara göre cilt, sarkoidoz hastalarında ikinci veya üçüncü en yaygın etkilenen organdır. Hastaların üçte birinde cilt tutulumu olabilmektedir. Cilt lezyonları sıklıkla hastalığın başlangıç belirtileridir ve vakaların %30'undan fazlasında sarkoidoz, izole dermatolojik hastalık olarak kalabilir. Kutanöz ve sistemik sarkoidozlu hastaların % 80'inde, cilt bulguları tanı öncesinde veya tanı anında ortaya çıkar. Cilt lezyonları genellikle hastalığın ilk belirtileri ve cilt, biyopsi için kolay erişilebilir doku olduğundan sarkoidozun kutanöz belirtilerini tanımak çok önemlidir.

Cilt bulguları tipik olarak multipl eritematöz makül, papül, püstül veya subkutan nodüllerdir. Bunlar genellikle semptomaya yol açmazlar ancak lupus pernio gibi yüzde yerleştiklerinde estetik kaygıya sebep olabilirler (8).

Pannikülitten oluşan, granulom içermeyen eritema nodozum haricinde cilt lezyonları, granulomatöz enflamasyonu gösteren alanlardır ve sarkoidoz tanısı cilt biyopsisi ile kolaylıkla konulabilir. Eritema nodozum, kadınlarda daha sık görülür, hastalığın akut prezentasyonuna eşlik edebilir ve iyi prognozla ilişkilidir. Lezyon; bacak ön yüzünde, ciltten kabarık, kırmızı, hassas şişlikler veya nodüllerden oluşur. Komşu eklemlerde genellikle şişlik vardır ve ağrılıdır. Eritema nodozum genellikle 6-8 hafta içinde iyileşir. Tekrarlayan eritema nodozum atakları nadir görülür. Löfgren sendromunun bir komponenti olarak da görülebilir.

Lupus pernio ise kronik sarkoidoz ile ve kötü prognozla ilişkilidir; kulaklar, dudaklar, yanaklar ve burunda renk değişikliği ile beraber sertleşmiş plaklardan oluşmaktadır. Genellikle nazal mukoza tutulur. Lupus pernio, sıklıkla kemik kistleri ve pulmoner fibrozis ile ilişkilidir. Hastalığın seyri lupus pernio ile uzar, spontan remisyon nadir görülür. Kronik sarkoidozdaki diğer cilt lezyonları; plaklar, makülopapüler erüpsiyon, subkutan nodüller, eski skaralarda değişiklikler, alopesi,

hipo ve hiperpigmente alanlardır. Kural olarak kronik sarkoidozun cilt lezyonları ağrı veya kaşıntıya neden olmaz, ülserasyon yapmazlar (3, 24). Subkutan nodüller, cilt altındaki yağlı dokunun granümatöz enflamasyonu sonucu oluşur ve çoğunlukla ekstremitelerde bulunur. Nodüller genellikle çok sayıda, ağrısız, birleşme eğiliminde olmayan eritemlerdir (1).

Göz Tutulumu

Bildirilen oküler tutulum prevalansı %10 ile 50 arasında değişmektedir kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (kadın-erkek oranı yaklaşık 2:1). Oküler sarkoidoz herhangi bir belirgin sistemik tutulum olmaksızın da gelişebilir ve hastalığın ana tutulum bölgesi olabilir. Gözdeki tüm yapılar tutulabilir (Tablo 3), ancak göz tutulumunun en sık şekli üveittir ve sarkoidoz hastalarının %20-30'unu etkileyebilir. Üveit dışında lakrimal bezde büyüme (sicca sendromuna neden olabilir) ve konjonktiva tutulumu en sık görülen özellikleridir. Optik nörit de sıklıkla sistemik tedavi gerektirecek kadar ağır seyretmesi nedeniyle klinisyen için zorlayıcıdır.

Tablo 3: Sarkoidozda Oküler Yapıların Tutulumu

Yerleşim	Tanım
Lakrimal bezler ve lakrimal drenaj sistemi (%10-69)	Sıklıkla asemptomatiktir. Keratokonjunktivitis sikka (%15-31) görülebilir. Lakrimal bezlerin büyümesi daha nadirdir. Lakrimal bez biyopsisi ile tanı konabilir.
Orbita	50 yaş üstü kadınlarda sıktır. Diffüz orbital enflamasyon, genellikle tek taraflı, ptozis, diplopi ve göz hareketlerinde kısıtlanma olabilir. 3, 4 ve 6. kranial sinirin sarkoid tutulumuna bağlı oküler sinir paralizisi gelişebilir.
Göz kapağı	Granulom
Konjonktiva(%6-40)	Az semptom, granulom, konjonktivit
Sklera (<%3)	Sklerit, episklerit: difüz inflamasyon, plak veya nodül; tanı skleral nodülden biyopsisi ile konulabilir.
Kornea	İnterstisyel keratit (çok nadir)
Optik sinir (%1-5)	Optik nöropati, granulom, retrobulber optik nörit Kafkas kadınlarında sıktır. Sıklıkla üveit ve diğer nörosarkoid bulguları ile beraberdir. Prognoz iyi değildir, hastaların üçte birinde görme keskinliğinde kalıcı azalma gelişebilir. Optik nöritin bulunduğu sarkoidoz genellikle kronik seyreder ve genellikle steroid dışında alternatif tedaviler de kullanılır.
Diğer nöro-oftalmik durumlar	Horner sendromu, tonik pupil ve optik trakt tutulumu

Sarkoid üveiti, genellikle bilateraldir (%75-90), her iki gözde aynı klinik durum ve bulgulara yol açar. Anterior üveit (irit ve /veya iridosiklit de denmektedir) intraoküler inflamsasyonun en yaygın anatomik formudur, sonrasında posterior, intermediyer üveit ve panüveit takip eder. Anterior üveit, genellikle kronik (tedavi kesilmesinden 3 ay sonra relaps gelişmesi olarak tanımlanır), bilateral ve

granulomatözdür. Üveit, Heerfordt sendromundaki üveoparotid ateş olarak karşımıza çıkabilir.

Çoğu hasta hafif görme bozukluğu yaşadığından veya hiç yaşamadığından sarkoid üveitinde, görme açısından sonuçlar iyidir. Bununla birlikte, sarkoid üveitli hastaların %2.4 ila %10'unda ciddi görme bozukluğu gelişir, görme kaybının ana sebebi kistoid makula ödemidir. Sarkoidoza bağlı gözdeki enflamasyon, sinsi bir seyir gösterebilir ve hastalar uzun süre asemptomatik kalabilir. Bu nedenle yeni tanı konmuş tüm hastalara, semptomatik oküler sarkoidoz olmasa da göz taraması önerilmektedir (8).

Nörolojik Tutulum

Nörosarkoidoz, sarkoidoz hastalarının %5-10'unda görülmektedir ve etnik gruplar arasında benzer sıklıkta görülmektedir. Sinir sisteminin her bölümü tutulabilir ancak santral sinir sisteminde en yaygın olarak kraniyal nöropati (en sık II,VII,VIII. kraniyal sinirler) ve meningeal tutulum görülmektedir (24). Kranial sinirler %55, meninksler %12-40, beyin parankimi %20-45 tutulmaktadır. Hipofiz bezi tutulumu %13, periferik sinirlerin tutulumu %10-17, inme %2,6 olmak üzere daha az sıklıktadır (8, 41-43). Subklinik leptomeningeal hasarın sıklığı daha yüksek olmasına rağmen, nörosarkoidoz vakalarının %10-20 'sini menenjit oluşturmaktadır. Beyin parankimi tutulumu daha nadirdir, ve hastalar nöbet, baş ağrısı ve bilişsel veya davranışsal problemlerle başvurabilir. Spinal kord hastalığı ve periferik nöropati oldukça nadirdir (24).

Nörosarkoid vakalarının %10-25'ini oluşturan VII. kraniyal sinir tutulumu, unilateral veya bilateral olabilen fasiyal palsiye neden olmaktadır. Fasiyal sinir nöropatisinin prognozu iyidir, glukokortikoid ile tedavi olan hastaların % 90'ında tam iyileşme görülür. Optik nörit nörosarkoidozların yaklaşık % 7-35'ini oluşturan diğer bir sık kraniyal nöropatidir. Diğer sarkoidoz dışı sebeplerden oluşan optik nöritler gibi bulanık görme, papilödem ile ilişkili retrobulber ağrı gibi semptomlar oluşur. Optik nöritin prognozu yüz güldürücü değildir, hastaların üçte birinde görme keskinliğinde kalıcı azalma gelişir. Vestibulokohlear sinir %3-10 oranında tutulabilir ve periferik vertigo ve işitme kaybına yol açabilir.

İntraparankimal granulomatöz lezyonlar daha az sıklıktadır. Lezyonlar soliter kitle veya multipl nodüller olabilir ve nöbete, intrakraniyal basınç artışına, fokal nörolojik

defisite neden olabilir. Sarkoidoz kaynaklı nöbetlerin kontrol edilmesi zordur, hem antiepileptikler, hem glukokortikoidlerin sıklıkla kullanılması gerekir. İntraparankimal lezyonların ayırıcı tanısı oldukça geniştir ve tümör, enfeksiyon gibi hayatı tehdit eden durumlar da ayırıcı tanıda mevcuttur. Bu nedenle teknik olarak zor ve yanlış negatiflik oranı yüksek olsa da genellikle lezyonlardan biyopsi gerekmektedir (1).

Sarkoidozun nörolojik tutulum tanısında Tablo 4’te belirtildiği gibi “kesin”, “kuvvetle olası-probable” ve “olası-possible” şeklinde bir sınıflama yapılmaktadır (1).

Tablo 4: Nörosarkoidoz Tanısı

Tanı	Kriter
Kesin	Nörosarkoidoz ile uyumlu klinik + Sinir sisteminin pozitif histolojisi (sinir sisteminden alınan doku biyopsisinde non-kazeifiye sarkoid tip granülomun varlığı) + Diğer olası tanıların dışlanması
Kuvvetle olası- Probable	Nörosarkoidoz ile uyumlu klinik + Santral sinir sisteminde inflamasyon (BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)’ta artmış protein ve/ veya hücreler ve /veya oligoklonal bant izlenmesi veya beyin MRG’de nörosarkoidoz ile uyumlu anormallikler) + Sistemik sarkoidoz varlığı (sinir sistemi dışında bir organdan doku biyopsisinde non-kazeifiye sarkoid tip granülomun varlığı veya galyum sintigrafisi, akciğer grafisi ve ACE (Angiotensin Converting Enzyme) yüksekliğinden en az ikisinin varlığı)+ Diğer olası tanıların dışlanması
Olası- Possible	Nörosarkoidoz ile uyumlu klinik + Diğer olası tanıların dışlanması + Kesin ve kuvvetle olası tanı kriterlerinin karşılanmaması

Kalp Tutulumu

Klinik olarak saptanan kalp tutulumu %2-7 civarındadır; ancak otopsi serilerinde %25’e varan daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Kardiyak sarkoidoz nadir ama hayatı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. Kardiyak sarkoidozlu olgularda tanı akla gelmemişse ani ölümlerle sonuçlanabilir (23). Sarkoidozda kardiyak tutulum klinik olarak izlenenden daha yaygındır, diğer organ tutulumları olmadan ortaya çıkabilir. Kardiyak sarkoidozun üç ana tutulumu; ileti bozuklukları, ventriküler aritmiler, konjestif kalp yetmezliğidir. Miyokardiyumun granümatöz inflamasyonu, aritmi ve kardiyomiyopatiden sorumludur. Aritminin en sık tipi atriyoventriküler (AV) bloktur, ventriküler taşikardi ve supraventriküler taşikardi daha az sıklıktadır. Kronik kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati kaynaklı düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ve restriktif kardiyomiyopati kaynaklı korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile

oluşabilir. Kardiyak tutulum ileri pulmoner fibroze sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişmesi ile de görülebilir (24).

Her yeni sarkoidoz tanılı hasta göğüs ağrısı, çarpıntı, pre-senkop, senkop açısından sorgulanmalı ve EKG (Elektrokardiyografi) çekilmelidir. Anormal EKG'si olan hastalara sarkoidoz ilişkili kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi ve sarkoidozda görülebilen sol kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi diğer sebeplerden kardiyak disfonksiyonun aydınlatılması için ekokardiyografi çekilmelidir. Bu şekilde sarkoidoz hastalarının %5-10'unda var olan aşık kalp tutulumu (ileti anormallikleri, ventriküler aritmiler ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği gibi) belirlenebilmektedir, ancak vakaların %20-30'unda var olan subklinik kardiyak hastalık gözden kaçmaktadır. Kardiyak MRG, kardiyak sarkoidoz tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan bir tanısal yöntemdir (%97 sensitivite ve % 100 spesifite). Kardiyak PET de, spesifitesi kardiyak MRG'den düşük olsa da yüksek sensitiviteye sahiptir (40).

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Sarkoidozlu hastaların %25-39'unda eklem ağrısı olurken, deforme oluşturan artrit nadirdir. Semptomatik kas tutulumu da nadir görülür; kronik miyopati olduğunda kortikosteroidlere bağlı miyopatiden ayrılması önemlidir. Kemik kistleri nadirdir, daha çok kronik cilt lezyonları olan olgularda görülür (23).

Eklem ağrısı, genellikle sarkoidoz tanısına götüren ilk semptomlardandır. Tipik tutulumu, özellikle ayak bileği olmak üzere (vakaların %90'ından fazlası) büyük eklemleri tutan akut oligoartrit. Ellerin katıldığı küçük eklemleri içeren poliartrit çok nadirdir. Bu hastalarda ilk olarak romatoid artrit (sarkoidoza eşlik edebilir) gibi diğer sistemik artritler düşünülmelidir. Eritema nodozum, vakaların yaklaşık %25-30'unda artrit ile birlikte. Kronik artrit çok nadirdir. İnflamatuvar artrit, çoğu hastada 6 haftada iyileşir, hastaların tamamına yakınında 2 yılda iyileşir (1).

Karaciğer Tutulumu

Sarkoidoz karaciğer tutulumu prevalansı, çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup %5-30 arasındadır. Bu değişkenlik, hepatik sarkoidozun farklı vaka tanımları ve farklı kaydından kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalar; sarkoidozun karaciğer tutulumu tanısı için karaciğerde non-kazeifiye granulomların histopatolojik kanıtını gerekli görürken, bir kısmı da bilinen sistemik sarkoidoz tanılı hastada

açıklanamayan karaciğer bozukluklarının izlenmesini yeterli görmektedir. Ancak gerçek prevalans, muhtemelen bu antemortem çalışmalarda bildirilenden daha yüksektir, çünkü postmortem otopsi çalışmaları prevalansın %80'e varan oranda yüksek olduğunu göstermektedir. Bu farklılığın ardındaki muhtemel neden, karaciğer sarkoidozunun klinik gidişinin silik olmasıdır.

Karaciğer sarkoidozu olan hastaların % 80'i asemptomatiktir ve hastalık rastlantısal olarak karaciğer testleri veya başka nedenle yapılan görüntülemelerde anormalliklerin izlenmesi ile tespit edilmektedir. Semptomatik olanlarda non-spesifik karın ağrısı, bulantı, halsizlik görülür. Artmış alkalin fosfataz (ALP) , gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri en sık görülen karaciğer bozukluğudur ve sarkoidozun infiltratif doğasını yansıtmaktadır. ALP ve GGT yüksekliği, genellikle normalin üst sınırının 3 katının üzerindedir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği daha nadir ve daha düşük düzeydedir (normalin üst sınırının 2-3 katı). Görüntülemelerde hastaların yaklaşık yarısında karaciğer anormalliği izlenir. En sık gözlenen bulgular hipodens nodüller ve hepatomegalidir. Karaciğerin manyetik rezonans görüntülemesi nodüllerin ayırt edilmesi için en iyi çözünürlük ve sensitiviteyi sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografinin daha düşük sensitivitesi vardır, ancak klinik pratikte daha ulaşılabilir.

Karaciğer sarkoidozunun kesin tanısı, karaciğerde non-kazeifiye granuloamların kanıtlanması ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı, enfeksiyonlar gibi diğer hastalıkların dışlanması gerektirmektedir. Bu granuloamlar, genellikle portal ve periportal alanlarda bulunmaktadır. Karaciğer biyopsileri, granuloamların ayırt edilebilmesi için %90'a varan oranda yüksek sensitiviteye sahiptir.

Karaciğer sarkoidozu, anormal karaciğer enzimlerinin spontan iyileşmesi ve glukokortikoidlere sıklıkla hızlı yanıt vermesi nedeniyle prognozu oldukça iyi görünmektedir. Yine de karaciğerde inflamasyon devam edebilmekte ve hastaların %6-24'ünde siroz gelişebilmektedir (1).

Diğer Organ Tutulumları

Çok ciddi olmayan anemi, lökopeni bulunabilir. Hematolojik bozukluklar splenomegali veya kemik iliği tutulumu ile ilgili olabilir. Lökomoid reaksiyon,

eoziyofili, trombotitopeni nadirdir. Dalak büyümesi genellikle hafif ve belirtisizdir; ama bazen çok büyüyüp bası semptomları ve hiperseplenizme neden olabilir.

Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiüri daha siktir; hiperkalsemi ve hiperkalsirinin saptanıp düzeltilmemesi böbrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Diyabetes insipitus, hipotroidi, hipertroidi, adrenal süpresyon gibi endokrin bulgular çok nadirdir. Parotis bezlerinde şişme, ağrılı büyüme olabilir. Nadir olarak böbrekler, üreme organları tutulabilir (23).

2.1.6. Tanı

Sarkoidoz tanısı için 1999'da sarkoidoz için yayınlanan ATS/ERS/WASOG (American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) raporunda da bildirildiği üzere 3 kriterin tamamlanması gereklidir. Bu kriterler;

- Uygun klinik zellikler
- Non-kazeifiye granulumun doku örneğinde histolojik olarak gösterilmesi
- Diğer benzer histolojik ve klinik bulguları oluşturabilecek hastalıkların dışlanmasıdır.

Non-kazeifiye granulumun cilt gibi tek organda gösterilmesi sarkoidoz tanısını koydurmaz. Sarkoidoz hastalarında tanısalsalışmalar 4 hedefi gerçekleştirmeye çalışmalıdır (3);

1-Hastalığın histolojik kanıtı

2-Hastalığın yaygınlığı ve organ tutulumlarının ağrılığının değerlendirilmesi

3-Hastalık stabil mi progrese olmaya meyilli mi belirlenmesi

4-Tedavinin hastaya fayda sağlayıp sağlamayacağının belirlenmesi

Sarkoidoza bağlı klinik durumlar şu şekilde sınıflandırılabilir;

Yüksek olasılıklı; sarkoidoz olasılığı ≥ 90 \rightarrow üveit, bilateral hiler LAP, toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi)'de perilenfatik nodüller

Olası; Sarkoidoz olasılığı %50-90 \rightarrow 7. Kraniyal sinir paralizisi, lakrimal bezde şişlik, üst lobda diffüz infiltratlar

Düşük olasılı; Sarkoidoz olasılığı <%50 →artralji, akciğer grafisinde lokalize infiltrasyon (8)

Doku biyopsisi olmadan sarkoidoz olarak kabul edilebilen, spesifik klinik başvuru bulguları şunlardır:

- Löfgren sendromu (akciğer radyografisinde bilateral hiler adenopati, eritema nodosum cilt lezyonları, sıklıkla ateş, sıklıkla ayak bileğinde artralji/artrit).
- Heerfordt sendromu (üveit, bilateral parotis bezi büyümesi, sıklıkla ateş, fasial sinir paralizisi).
- Semptomsuz hastada akciğer radyografisinde bilateral hiler adenopati olması.
- Galyum-67 sintigrafisinde panda (parotis ve lakrimal bez tutulumu) ve lambda (bilateral hiler ve sağ paratrakeal lenf nodu tutulumu) bulgusu (44).

Löfgren sendromu, lupus pernio ve Heerfordt sendromu kesin klinik özellikler olup hastalık tanısı için yüksek spesifiteye sahiptir. Bu özellikler varlığında ATS (American Thoracic Society) uzmanları lenf nodu örneği alınmamasını önermektedir. 16 çalışmadan 556 asemptomatik Evre 1 sarkoidoz tanılı hastadan %85'inde tanı doğrulanmış, %1,9'u alternatif tanı (%38'sında tüberküloz, %25'inde lenfoma gibi) almış, %11'inde örnekleme tanısal değildir (8).

Özetle Löfgren Sendromu, Heerfordt Sendromu ve lupus pernio gibi patognomonik klinik var ise tanı konur, ileri araştırma gerekmez. Asemptomatik, izole tipik bilateral hiler lenfadenopatisi olanlarda histolojik teyit zorunlu değildir, yakın klinik takip uygundur.

Klinik ve paraklinik durum sarkoidoz ile uyumlu ise klinik özellikler ve görüntülemelere göre uygun doku örneği alınır. Kolay biyopsi alınabilecek cilt, süperfisiyel lenf nodu gibi alanların varlığı araştırılır, yoksa PET-BT ile gizli süperfisiyel biyopsi alanları belirlenebilir. Yüzeysel biyopsi alanı yok ise mediastinal, hiler lenf nodu varlığında mediastinoskopiden ziyade EBUS (Endobronşiyal ultrasonografi) tercih edilmelidir (8). Mediastinoskopi, EBUS rehberliğinde transbronşial iğne aspirasyonuna (EBUS-TBİA) göre daha yüksek tanısal sonuç sağlamasına rağmen (sırasıyla %98 ve %87); daha az invaziv, daha ucuz ve daha az komplikasyon riskine sahip olduğundan EBUS-TBİA tercih edilmelidir. EBUS-TBİA kör TBİA'ya üstündür, ancak EBUS'a ulaşamadığında kör TBİA alternatif

tanı yöntemi olabilir (45). Üveitli hastalarda uygun toraks BT'si varlığında veya ACE değeri yüksekliğinde minör tükruk bezi biyopsisi alınabilir.

Sarkoidoz düşünölen hastada tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Bronkoskopi yapılarak bronkoalveoler lavaj, bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal iğne aspirasyonu, transbronşiyal biyopsi alınabilir. BAL'da yüksek CD4/CD8 oranı tanıyı destekleyen bir ipucudur. Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir. Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılmasının sarkoidoz tanısında yararlı (hastaların %91.8'inde tanı konmuş) ve güvenli olduğı bildirilmiştir (23).

Hastalara bronkoskopi yapılırken, ön planda lenf nodu hastalığı mevcutsa EBUS yapılmalı, ön planda parankim hastalığı mevcutsa transbronşiyal biyopsi alınmalıdır. Hem nodal hem parankimal hastalığı mevcutsa başlangıç olarak EBUS tercih edilmelidir. Durum değişirse biyopsi ihtiyacı için tekrar başvurabilme ihtimali ile birlikte sadece klinik ile takip etmek mi güvenli, yoksa biyopsi mi gerekli olduğunun kararını vermede hastalar da kararın bir paydaşı olmalıdırlar (40).

Doku örneğinde granulatöz inflamasyon olanlarda granülom nekrotizan ise enfeksiyöz ve vaskülitik durumlar başta olmak üzere ayırıcı tanılar araştırılmalıdır (8). Tüberküloz ve mantar enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok enfeksiyon etkeni, berilyum, diğer bazı metallere maruziyet, yabancı cisim aspirasyonu, ilaç reaksiyonları granülom oluşturabilir; kanser veya lenfomalara reaksiyon olarak granülom gelişebilir (23).Granulatöz hastalık ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklara Tablo 5'te yer verilmiştir. Sarkoidoz ile uyumlu non-nekrotizan granülom, ayırıcı tanı açısından değerlendirilmeli ve hastalık yaygınlığı araştırılmalıdır. Serum kreatinin, kalsiyum, ALP değerleri bakılmalı, kalp tutulumu açısından EKG, göz tutulumu açısından oftalmolojik muayene, CVID (Common Variable İmmun Deficiency - Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik) düşündürebilecek hipogamaglobulinemi varlığının araştırılması için serum protein elektroforezi, tüberküloz açısından PPD veya interferon gama salınım testi, SFT ve DLCO yapılmalıdır. Nörosarkoidozdan şüpheleniliyorsa Beyin MRG yapılmalı ve lomber ponksiyon yapılmalıdır. Kardiyak sarkoidoz düşünölüyorsa transtorasik ekokardiyografi ve kardiyak MRG yapılmalıdır. MRG mümkün değil ise PET uygulanabilir (8).

Tablo 5: Granulomatöz Hastalık Ayırıcı Tanısı (3)

AKCİĞER	LENF NODU	CİLT
-Tüberküloz -Atipik mikobakteri enfeksiyonu -Fungus enfeksiyonları -Pnömosistis carini -Mikoplazma -Hipersensitivite pnömonisi -Pnömokonyozlar (Berilyum, Titanyum, Alüminyum) -İlaç Reaksiyonu -Yabancı cisim aspirasyonu -Wegener granulomatozu -Nekrotizan sarkoid granulumu	-Tüberküloz -Atipik mikobakteri enfeksiyonu -Bruselloz -Toksoplazmoz -Granulomatöz histiyositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi's hastalığı) -Kedi tırnağı hastalığı -Hodgkin hastalığı -Non-Hodgkin lenfoma -Önemi belirsiz granulatöz lezyonlar (granulomatous lesions of unknown significance-GLUS sendromu)	-Tüberküloz -Atipik mikobakteri enfeksiyonu -Fungus enfeksiyonları -Yabancı cisim reaksiyonları: berilyum, zirkonyum, dövme, parafin, vs. -Romatoid nodüller
KARACİĞER	KEMİK İLİĞİ	DIĞER BİYOPSİ ALANLARI
-Tüberküloz -Bruselloz -Şistozomiazis -Primer biliyer siroz -Crohn hastalığı -Hodgkin hastalığı -Non-Hodgkin lenfoma -GLUS sendromu	-Tüberküloz -Histoplazmoz -Enfeksiyöz mononükleoz -Sitomegalovirüs -Hodgkin hastalığı -Non-Hodgkin lenfoma -İlaçlar -GLUS sendromu	-Tüberküloz -Bruselloz -Diğer enfeksiyonlar -Crohn hastalığı -Dev hücreli miyokardit -GLUS sendromu

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastayı ilk değerlendiren hekim öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları konusunda dikkatli olmalıdır. Fazla organ tutulumunun saptanması ayırıcı tanı konusunda yardımcıdır. Örneğin sarkoidoz, lenfoma ve tüberkülozla karışabilir; ancak üveit saptanırsa, üveit bu hastalıklarda çok nadir olduğu için sarkoidoz tanısına yardımcı bir bulgudur. Multiple skleroz sarkoidoz gibi optik nörit ve üveit yapabilir, ama bu hastalarda mediastinal, hiler lenfadenopati bulunmaz (23).

Hastalar çoğunlukla subakut veya kronik solunum semptomları ile başvurur ve sarkoidoz tanısı akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografisinde tipik özelliklerin görülmesi üzerine düşünülür. Perilenfatik mikronodüler patern ile bilateral hiler lenfadenopati gibi kesin BT bulgularının sarkoidoz için yüksek spesifitesi vardır (22).

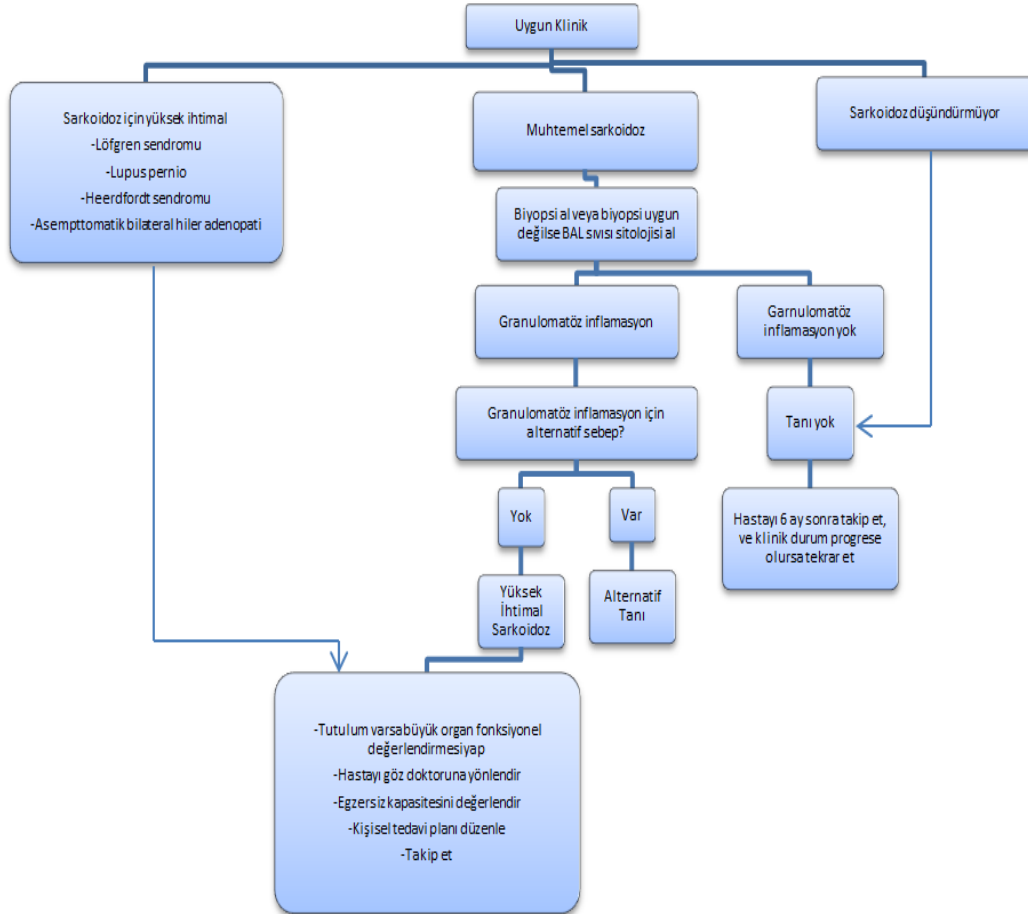
Sarkoidoz şüphesi olan tüm hastalara akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi "Klinik" kısmında anlatıldığı üzere Scadding'in evrelemesine göre; evre 0, normal radyoloji; evre 1, bilateral hiler lenfadenopati; evre 2, bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar; evre 3, bilateral hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltratlar; evre 4, fibrozis olarak değerlendirilmektedir. Tipik kliniği olan ve akciğer grafisinde tipik bulguları olan hastalara 3 ayda bir tekrarlanan akciğer grafileri ile

takip edilebildiği müddetçe BT görüntüleme yapılması zorunlu değildir. Şartlar değişirse toraks BT çekilir (Tablo 6). Atipik klinik belirtiler veya BT görünümü olduğunda tanısal bronkoskopi veya biyopsi ihtiyacını belirlemek için görüntülemelere multidisipliner yaklaşım önerilir (40).

Tablo 6: Sarkoidozda Başlıca Bilgisayarlı Tomografi Bulguları (46)

1	Düzgün veya nodüler peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma (peribronşiyal kılflanma)
2	Plevral yüzeyler, interlobüler septa, sentrilobüler yapılarla ilişkili, küçük iyi sınırlı 2-10 mm nodüller
3	Nodüllerin akciğerlerin santral bölgeleri ve üst lob peribronkovasküler dağılımı
4	Bir santimetreden büyük nodüller ve konsolidasyon
5	Fibrozis bulguları: Septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, bal peteği
6	Bronşektazinin eşlik ettiği konglomere kitleler
7	Buzlu cam görünümü
8	Simetrik lenf bezi genişlemesi

Çeşitli çalışmalarda, 24 ay içinde tamamen iyileşen vakalar akut sarkoidoz, 24 ay içinde iyileşemeyen vakalar kronik sarkoidoz olarak değerlendirilmiştir (46-48). Sarkoidozun tanısal algoritması Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2: Sarkoidozun Tanısal Algoritması (22)

Sarkoidoz tanısı konan tüm hastalara solunum fonksiyon testleri (spirometri, karbon monoksit difüzyon testi), tam kan sayımı, idrar tetkiki, biyokimya, 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, PPD yaptırılmalı, rutin göz muayenesi istenmelidir. Bunun dışındaki konsültasyon ve ileri incelemeler; hastanın öyküsü, fizik muayenesi veya tetkikleri diğer sistemlere ait tutulum düşündüğünde gündeme gelmelidir (23).

Egzersiz ilişkili göğüs ağrısı ve /veya senkop, şiddetli P2 veya S4 sesleri, 6 dakika yürüme mesafesinde kısalma, egzersiz ile desaturasyon, artmış BNP (Brain natriüretik peptid, pulmoner arter çapının asenden aort çapına oranında artış ve fibrotik akciğer hastalığı varlığında sarkoidoz hastaları pulmoner hipertansiyon riski açısından değerlendirilmelidir. Transtorasik ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon saptananlara, sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyonun kanıtlanması veya dışlanması için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Semptomlara göre şüpheli pulmoner hipertansiyonu olan sarkoidozlu hastaların %29'unun ekokardiyografisinde anormallik bulunur ve bunların dörtte üçü sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmaktadır (45).

Akciğer grafisi bulguları atipikse, hastalık düşünüldüğü halde akciğer grafisi normal ise BT, özellikle YRBT tanıda yardımcıdır. BT'de genellikle bronkovasküler ve subplevral dağılım gösteren nodüller, interlobüler septumda kalınlaşma, yapısal bozulma, konglomere kitleler gözlenir; daha seyrek olarak bal peteği ile uyumlu değişiklikler, kist oluşumu ve bronşektazi, alveoler konsolidasyon izlenebilir. Pahalı ve zaman alan bir tetkik olan galyum sintigrafisinde panda ve lambda bulgusu tanı için önemli bir ipucudur.

Serum ACE düzeyinin yüksekliği tanıya yardımcıdır, ancak tanısız değildir, diğer granülomatöz hastalıklarda ve hipertiroidide yükselebilir. ACE'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. ACE yüksekliği, akut hastalıkta olguların %65'inde, ancak kronik olguların çok daha azında saptanır. Hastaların yaklaşık %85'inde PPD negatiftir. PPD'nin negatif bulunma sıklığı açısından tüberkülozun nadir veya sık görüldüğü ülkeler açısından pek fark yoktur (23).

2.1.7. Tedavi

Sarkoidozun tedavi endikasyonları, en uygun tedavi şekli ve süresi tartışmalıdır. Tedavinin tartışmalı olmasının en önemli nedenleri; etyolojinin bilinmemesi, spontan remisyon olasılığı nedeniyle tüm olgulara tedavi gerekmemesi ve uygulanan tedavi

yöntemlerinin hastalığı ortadan kaldırmayıp, sadece semptomların kontrolünü sağlıyor olmasıdır (26). Tedavi kararı komplekstir ve standardize edilememektedir (22). Sarkoidoz sıklıkla etkilenen organda kalıcı hasar bırakmadan spontan iyileşmeye gitmektedir. Sarkoidoz tedavisinin temeli olan glukokortikoidlerin kullanımı, birtakım ağır yan etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle tedavi yalnızca, semptomların morbiditeye sebep olması ve/veya organ yetmezliğine giden veya hayatı tehdit eden hastalığa yol açan, durmaksızın ilerleyen granülomatöz inflamasyon varlığı durumunda endikedir (1).

Steroid tedavisi verilen hastalarda nüksler çok sık görülürken, tedavi almayan olgularda çok nadirdir.

Tartışmasız kabul edilen mutlak tedavi endikasyonları;

- Kardiyak ve nörolojik tutulum

- Hiperkalsemi

-Lokal tedaviye yanıt vermeyen göz tutulumudur.

Lokal tedavi verilebilecek durumlarda öncelikle lokal steroidler denenmelidir. Deri lezyonları, anterior üveit, veya öksürük lokal steroidlerle tedavi edilebilir.

Akciğer sarkoidozu göreceli bir endikasyondur. Asemptomatik olgular tedavi edilmemelidir. Evre I, semptomsuz olgular tedavisiz izlenmelidir. Evre II ya da III olgular hafif ya da orta derecede semptomlu ise tedavi kararı yakın bir izleme 12 ayın sonuna bırakılabilir; çünkü bu grupta da, daha düşük sıklıkta da olsa spontan remisyon olasılığı vardır. Bu olgularda 2-3 aylık aralarla kontrol yapılması ve hastalıkta progresyon olursa tedaviye başlanması uygundur. Semptomatik, solunum fonksiyon testleri bozuk, difüz infiltrasyonlu olgular tedavi edilmelidir. Semptomsuz bir olguda ancak persistan radyolojik infiltratlar ve akciğer fonksiyonlarında progresif kayıp tedaviyi düşündürmelidir.

Akut sarkoidozlu olgularda spontan remisyon siktir. Spontan remisyon sıklıkla ilk 6 ayda olur, ancak 2-5 yıla kadar uzayabilir. Hastalığı 2 yıldan eski olan olgular kronik olgular olarak kabul edilir. Kronik olgularda genellikle ilerleyici veya tedavi gerektiren inatçı hastalık söz konusudur. Hastalığı iki yıldan uzun süreli olan ve son üç ay içinde solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan olgular tedaviye

alınmalıdır. Evre 4 olgular glukokortikoid veya immünsüpresif tedaviye pek yanıt vermez. Ancak semptomatik ya da fonksiyonel düzelme olup olmayacağını değerlendirmek için bir süre tedavi denenebilir. Bu grup olgulara daha çok destek tedavi gerekecektir (23).

FVC (Zorlu Vital Kapasite)'de bazalinden %10-15, DLCO'da %15-20 veya daha fazla düşüş olması genellikle akciğer fonksiyonlarında önemli düşüş için sınır kabul edilmektedir. Nadir olarak hastalık, gelişte takip SFT'si gerekmezsiniz tedavi gerektirecek kadar ağır olabilir. Bu hastaların tipik olarak aktivite kısıtlayıcı semptomları ve bazalde bozulmuş SFT parametreleri mevcuttur. FVC beklenenin %70'i, DLCO beklenenin %60'ı veya daha düşüktür (1).

Ekstrapulmoner sarkoidozda yukarıda sayılan mutlak tedavi endikasyonlarına ek olarak; ateş, kilo kaybı, anoreksi gibi persistan sistemik bulgular, fonksiyon bozukluğu ile seyreden karaciğer ve böbrek tutulumu, hipersplenizm, üst solunum sistemi tutulumu, görünümü bozan cilt lezyonu veya LAP varlığı, miyopati, ağız yada göz kuruluğu ile seyreden parotis yada lakrimal bez tutulumu durumlarında da sistemik tedavi düşünülmelidir (23).

Tedavi stratejileri; fiziksel iyileşmenin yanında mental ve emosyonel iyileşmeyi de içermelidir. Oral kortikosteroidler ilk basamak tedavidir. Kortikosteroidlerin semptomlarda iyileşmede ve organ disfonksiyonunun düzeltilmesinde güvenilir oldukları kanıtlanmıştır, ancak uzun süre kullanımlarının riskleri her zaman sorun oluşturmuştur (2). Genel olarak sarkoidoz tedavisi ile ilgili az miktarda büyük klinik çalışma vardır. Bu nedenle klinik pratikte steroid ve diğer immünmodülatör ilaçların kullanımı, diğer otoimmün ve immünsupresyonun istendiği inflamatuvar hastalıklarda kullanımından model alınmaktadır (49).

ERS (European Respiratory Society)'nin sarkoidoz tedavisi rehberine göre yaygın tutulumu olan tedavi edilmemiş akciğer sarkoidozu olan hastaların, sarkoidoz kaynaklı engellilik ve mortalite için yüksek riskli olduğu düşünülmektedir. FVC'yi iyileştirmek ve/veya korumak için glukokortikoid tedavi başlanması önerilmektedir. Semptomatik pulmoner sarkoidozu olup glukokortikoid tedavi almasına rağmen devam eden veya kabul edilemeyecek steroid yan etkisi görülen hastalara yaşam kalitesini ve FVC'yi iyileştirmek ve/veya korumak için metotreksat eklenmesi önerilmektedir. Semptomatik pulmoner sarkoidozlu hastalarda glukokortikoid veya

immünespresif tedavilere rağmen hastalık devam ediyorsa yaşam kalitesini ve FVC'yi iyileştirmek ve/veya korumak için infliksimab eklenmesi önerilir.

Lokal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan kozmetik olarak önemli cilt lezyonu olan ve cilt sarkoidozu olan hastalarda oral glukokortikoid kullanılması düşünülmelidir. Glukokortikoid ve/veya immünespresif ajanlarla tedaviye rağmen devam eden lezyonlarda infliksimab eklenmesi önerilir.

Kalp bloğu, disritmi veya kardiyomiyopati gibi fonksiyonel kardiyak anormallikleri olan kardiyak sarkoidozlu hastalarda glukokortikoid+/- immünespresif tedavi kullanılması önerilmektedir. Klinik olarak önemli nörosarkoidozda glukokortikoid tedavi verilmesi önerilir. Glukokortikoidlerle tedaviye rağmen devam eden nörosarkoidozda metotreksat eklenmesi önerilir. Glukokortikoid ve ikinci kuşak tedavilere (metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil) rağmen devam eden nörosarkoidozda infliksimab eklenmesi önerilir.

Yorgunluk, halsizlik şikayeti olan sarkoidoz hastalarına 6-12 ay süreyle pulmoner rehabilitasyon programı ve /veya inspiratuar kas güçlendirme eğitimi verilmelidir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz halsizliği olan hastalarda pulmoner egzersiz veya rehabilitasyon programlarından sonra 8 hafta süreyle D-metilfenidat veya armodafinil tedavisi kullanılması önerilir (50).

Kortikosteroidler

ATS/ERS/WASOG raporuna göre başlangıç dozu olarak 20-40 mg prednizon (veya eşdeğeri) 1-3 ay kullanması, semptomlarda, radyoloji ve SFT'lerde stabilite veya iyileşme izlenirse her 1-2 ayda 5-10 mg düşülerek tedavinin 5-10 mg idame dozundan yaklaşık 1 yıla tamamlanması hedeflenir. Ancak çalışmadan çalışmaya glukokortikoid rejimleri değiştiğinden tedavi süresi ve ideal doz kesin olarak bilinmemektedir (1, 3). Glukokortikoidlerin doz azaltılması sırasında veya kesilmesi sonrası relaps yaygındır, yaklaşık hastaların % 30'unda meydana gelir (51).

Steroide Alternatif İlaçlar

Eritema nodosum, sarkoid poliartriti, akut üveit, fliktenüler konjonktivit gibi akut eksudatif sarkoidozda nonsteroid antienflamatuar ilaçlar oldukça yararlıdır. Eritema nodosumlu bir olguda 2-4 ay içinde semptomlar düzelir ve tedaviyi sürdürmek gerekmez (23).

Antimikrobiyal İlaçlar

Antimalaryal ilaç olarak geliştirilen klorokin ve hidroksiklorokin özellikle romatoid artritte antienflamatuar olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozda deri lezyonlarında kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Klorokin tedavisinin ekstrarenal 1,25(OH)2D üretimini inhibe ettiği ve sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiürüde steroid yerine kullanılabilmesi kanıtlanmıştır. Sarkoidozun tedavi gerektiren akciğer tutulumlarında kortikosteroidlere bağlı sorunlar çıkarsa ikinci sıra ilaç olarak klorokin kullanılabilmesi bildirilmektedir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da steroide bağlı yan etkiler çıkan nörosarkoidozlu olgularda klorokin ve hidroksiklorokin alternatif ajanlar olarak önerilmektedir. En önemli yan etkileri gastrointestinal semptomlar ve retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin oküler toksisite riski klorokine göre daha düşüktür. Klorokin 250mg/gün, hidroksiklorokin 200mg/gün kullanılabilir; 6 aylık kullanımdan sonra en az 6 ay ara verilmesi önerilmektedir (23). Hidroksiklorokin başlanacak hastaların uzun QT 'nin dışlanması için bazal EKGsi çekilmelidir. 5 yıldan fazla tedavi verilmesi planlanan hastalar tedavi başlangıcında (veya tedavinin ilk 1 yılı içinde) göz muayenesine yönlendirilmelidir (40).

Sitotoksik ve İmmunomodulator İlaçlar

Steroid kaynaklı tolere edilemeyen yan etki geliştiğinde, steroidin dozu azaltılmadığında veya tedaviye yetersiz yanıt olması durumunda ikinci kuşak sitotoksik veya immünomodulator tedaviye geçilir. Bunlar azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, siklosporin, siklofosfamid, leflunamid ve hidroksiklorokin tedavileridir. Semptomatik rahatlama sağlar, ancak bu tedavilerin tümü steroidden daha az etkili olduğu gösterilmiştir (2, 49)

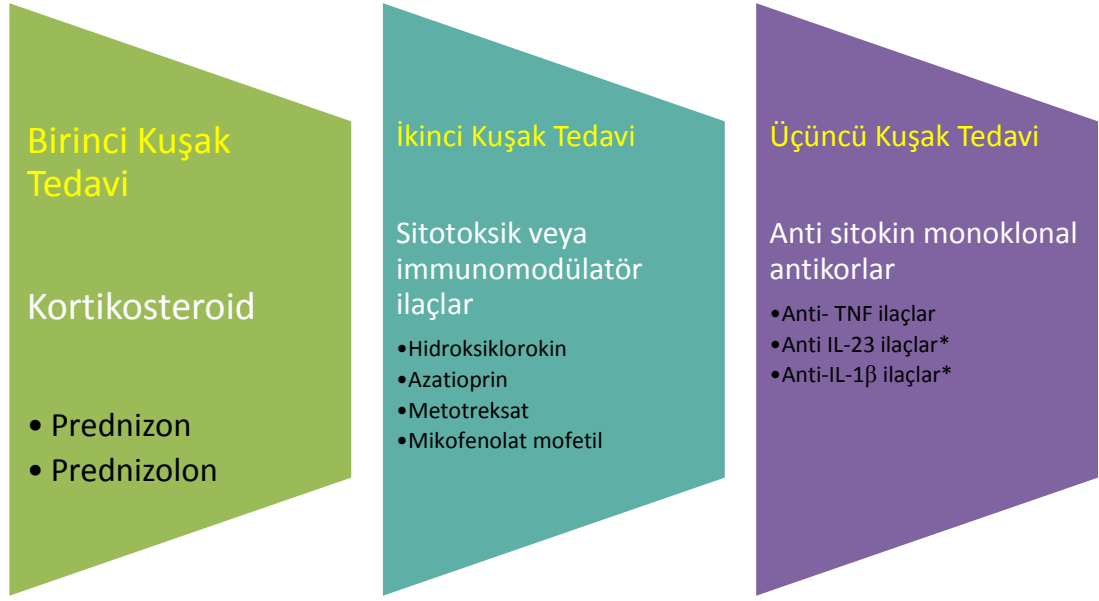
Metotreksat bir folik asit antagonistidir. En yaygın kullanılan ve akciğer sarkoidozu için iyi çalışılan bir sitotoksik ilaçtır. Yüksek dozlarda sitotoksik ve sitostatiktir; düşük dozlarda ise güçlü bir antienflamatuar ve immünomodulator bir ajandır. Kronik refrakter olgularda, steroid yan etkileri tolere edilemediğinde kullanılabilir. Akut olgularda (<2 yıl olup steroid gerektiren olgular) steroidle birlikte verildiğinde 6 aylık kullanımdan sonraki dönemde steroid dozunda azalma sağladığı (steroid sparing etkisi olduğu) gösterilmiştir. Metotreksat için önerilen doz başlangıç olarak oral veya intramuskuler olarak haftada bir 5-10mg'dır. İki haftada bir artırılarak tolere

ettiği müddetçe 15-20 mg/hafta hedefine çıkılır. 4-8 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolü önerilmektedir. Metotreksatın etkisi yavaş başlamaktadır, ve etkisi tedavi başlangıcından en az 6 ay sonra değerlendirilmelidir. Metotreksat genellikle iyi tolere edilmektedir, ancak enfeksiyon riskinde artış, miyelosupresyon ve akciğer toksisitesi gibi çok sayıda yan etki ile ilişkilidir. Miyelosupresyon insidansını azaltmak için haftada 5 mg folik asit reçete edilmelidir (1, 23, 24, 40).

Azatioprin bir prin analogudur. Birçok inflamatuvar hastalıkta “steroid sparing” ajan olarak kullanılmaktadır. Tedaviye 50mg/gün dozunda başlanması, 2-3 haftada bir 25mg artırılarak 2mg/kg dozunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. En yaygın yan etkisi bulantı, kusma, diyare ve ateştir (40). Azatioprin akciğer sarkoidozunda metotreksat kadar etkilidir (50).

Leflunamid lenfositlerin klonal çoğalmasında rol oynayan de novo pirimidin sentez yolağında anahtar bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Mikofenolat mofetil de purin sentezini durdurarak etki göstermektedir. Leflunamid ve mikofenolat mofetil de pulmoner sarkoidozda etkili tedavilerdir (50).

Siklofosfamid, alkilleyici ajanlardandır. T hücre aktivasyonunu ve B hücre immünglobulin üretimini baskılar. Günde 100-150mg oral ya da 2 haftada bir 1-1,5 g intravenöz olarak uygulanabilir (23). En sık kullanılan immunsupresif ajanlardan olmasına rağmen, toksisite profilinden dolayı sarkoidoz tedavisinde steroid-sparing ajan olarak nadir kullanılmaktadır (40). Sarkoidozda tedavi seçeneklerine Şekil 3’te yer verilmiştir.



Şekil 3: Birinci, İkinci ve Üçüncü Kuşak Tedavi Seçenekleri

(*: Çalışma düzeyinde tedavilerdir.)

Antisitokin Tedaviler

Biyolojik ajanlar ikinci kuşak tedaviler başarısız olursa başlanabilecek üçüncü kuşak tedaviler olarak değerlendirilmektedir. Sarkoidoz patofizyolojisinde sitokinler ve kemokinler çok önemli yer tutmaktadır. Sitokinlerin patogenetik rolünün anlaşılması tedavide sitokin antagonistlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. TNF- α , sarkoidoz patogenezinde granülom oluşumunu devam ettiren enflamatuvar süreci hızlandıran bir pro-inflamatuvar sitokin olup en önemli sitokinlerdendir (23, 40).

TNF salınımını inhibe eden Pentoksifilin ile 18 sarkoidozlu olguda yapılmış bir çalışma olumlu sonuçlar vermiştir (52). Bir sedatif olan Talidomidin aktive monositler tarafından TNF- α salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Deri sarkoidozunda talidomid yararlıdır. Teratojenik etkisi nedeniyle çok dikkatli olunmalıdır.

TNF- α antagonisti monoklonal antikorların sarkoidoz tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür. Bu gruptan infliksimab tedaviye refrakter sarkoidozlu olgularda kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (53, 54). İnfliksimab, metotreksat ve azatioprin ile kombine olarak verildiğinde hastalık kontrolünü iyileştirdiği gözlenmiştir (55-57) Kronik akciğer sarkoidozlu 138 olguda infliksimabın etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışmada 3mg/kg ve 5mg/kg dozlarda infliksimab plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavinin 24. haftada FVC değerinde anlamlı düzelme

sağladığı görülmüştür. Tedavinin iki dozu arasında fark bulunmamıştır. FVC de düzelme izlenirken; 6 dakika yürüme testinde, yaşam kalitesi değerlendirmesinde ve dispne skorlamasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. FVC'deki düzelmenin klinik önemi kuşkulu bulunmuştur (56). İnfliksimabın önemli yan etkileri; enfeksiyonlara yatkınlık, alopesi, oral kandidiazis, görme alanı defektleri ve fatal pulmoner emboli sıklığını artırmasıdır. Anti-TNF ilaç başlanmadan önce hastalar, latent tüberküloz enfeksiyonu açısından taranmalıdır. İnfliksimab başlangıç olarak 2 haftada bir, sonrasında 4-8 haftada bir idame şeklinde devam edilir. Etanercept ile olumlu etki sağlanamamıştır, hatta etanercept tedavisi sırasında sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir (36). Bu ilaçlarla ilgili en büyük sorunlardan biri tüberküloz riskindeki artıştır (23, 40).

Adalimumab tedavisinin de pulmoner sarkoidozda, kronik kutanöz sarkoidozda ve nörosarkoidozda etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (50). Sarkoidozda kullanılan immünsupresif ilaçların dozları, toksiseleri ve takibi Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7: Sarkoidozda Kullanılan İmmünsupresif Tedaviler (50)

İlaç	Doz	Toksitesisi	Monitorizasyon
Prednizon/ Prednizolon	Başlangıç:20 mg, günde bir kez İdame: 5-10 mg/gün veya gün aşırı	Diyabet, hipertansiyon, kilo alımı, osteoporoz, katarakt, glokom, huzursuzluk	Kemik dansitesi, kan basıncı ve kan şekeri
Metotreksat	10-15 mg, haftada bir kez	Bulantı, lökopeni, hepatotoksosite	Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
Azatioprin	50-250 mg, günde bir kez	Bulantı, lökopeni, enfeksiyon, malignite	Tam kan sayımı
Leflunamid	10-20 mg, günde bir kez	Bulantı, lökopeni, hepatotoksosite	Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
Mikofenolat mofetil	500-1500 mg, günde iki kez	Diyare, lökopeni, enfeksiyon, malignite	Tam kan sayımı
İnfliksimab	Başlangıçta 3-5 mg/kg, 2 hafta sonra ve sonrasında 4-6 haftada bir kez	Enfeksiyon, alerjik reaksiyon	Öncesinde tüberküloz taraması, alerjik reaksiyon açısından monitorizasyon, derin fungal enfeksiyonlar, ağır kalp yetmezliğinde kontrendike
Adalimumab	40 mg, 1-2 haftada bir kez	Enfeksiyon	Öncesinde tüberküloz taraması, alerjik reaksiyon açısından monitorizasyon, derin fungal enfeksiyonlar, ağır kalp yetmezliğinde kontrendike
Hidroksikloro kin	200-400 mg, günde bir kez	Görme kaybı	Yaş ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak periyodik göz muayenesi

Diğer Tedaviler

Nörosarkoidozda hidrosefali ya da kitle lezyonları için cerrahi gerekebilir. Az sayıda nörosarkoidozlu olguya radyoterapi uygulanmıştır, ancak önemli yan etkileri vardır (3).

Kardiyak tutulumda antiaritmikler, kalp yetmezliği tedavisi, pace-maker, implantable kardioverter defibrilatör uygulanması gerekebilir. Semptomatik hepatik sarkoidozlu olgularda ursodeoksikolik asit ile başarılı sonuç alınabilir. Bronşektazi, kor pulmonale gelişen olgularda bronkodilatör, antibiyotik ve diüretik gerekir. Son dönem organ yetmezliği gelişen olgular için transplantasyon düşünülmelidir (23).

2.1.8. Prognoz

Genel olarak sarkoidozda prognoz iyidir. Akut hastalıkla gelen kişilerin çoğunda önemli bir sekel kalmaz. Tüm hastaların yaklaşık yarısında kalıcı organ hasarı vardır, ancak çoğunda bu hafif ve stabildir ve nadiren progresyon gösterir. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde hastalık aktif kalır veya intermitan olarak tekrarlar. Tüm etkilenenlerin %10'unda ölüm direkt olarak hastalığa bağlanır (58). İyi ve kötü prognostik faktörler Tablo 8'de belirtilmektedir.

Tablo 8: Sarkoidozda İyi ve Kötü Prognostik Faktörler (22)

Değişken	Kötü Prognostik Faktörler	İyi Prognostik Faktörler
Demografik veriler	40 yaş ve üzeri başlangıç Siyah ırk Kadın cinsiyet ve siyah ırk Düşük gelir düzeyi	40 yaş altı başlangıç
Akciğer tutulumu	Akciğer görüntülemesinde evre 3 veya 4 hastalık Gelişte hafif egzersizle ağır dispne veya hipoksemi Klinik olarak önemli akciğer fonksiyon kaybı	Asemptomatik, akciğer görüntülemesinde evre 1 veya 2 hastalık
Bronkoalveoler lavaaj SIVISI	Gelişte nötrofil Artmış metaloproteinazlar (MMP12)	Eozinofil veya nötrofil artmaksızın lenfositoz Artmış CD4/CD8 oranı
Akciğer dışı tutulum	Lupus pernio: nazal mukozal tutulum Vitiligo Kronik üveit Kardiyak tutulum Hepatomegali	Akut inflamatuvar durumlar (örneğin: Löfgren sendromu) İzole kraniyal sinir paralizisi

	Splenomegali Nörolojik tutulum Kemik tutulumu Hiperkalsemi Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis Küçük lif nöropatisi ilişkili semptomlar	
Tedavi ihtiyacı	Hastalık progresyonu ve organ yetmezliği riski	Hastalık progresyonu veya organ yetmezliği riski yok
İlişkili genetik varyantlar	HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15 TNF- α rs1800629 G/A varyant aleli varlığı BTNL2 rs2076530 G/A varyant aleli varlığı ANXA11 rs1049550 C/T varyant aleli varlığı	HLA-DRB1*3, HLA-DQB1*0201 TNF- α varyant aleli yokluğu BTNL2 varyant aleli yokluğu ANXA11 varyant aleli yokluğu

2.2. Telomer, Telomeraz ve Telomeraz Mutasyonu

2.2.1. Telomer ve Telomeraz

Memelilerde telomerler, replikasyon sırasında kromozom uçlarını kısaltmaktan koruyarak genom stabilitesinin sürdürülmesini sağlayan, kromozom uçlarındaki TTAGG tandem tekrarlı DNA dizileridir. Telomerler her hücre bölünmesinde kısalır ve telomer boyu kritik uzunluğa gelince hücre yaşlanmaya veya apoptoza gider. Telomer uzunluğu yaşla birlikte kademeli olarak kısalır ve telomer kısalması yaşlanma sürecinde anahtar mekanizmalardan biri olarak öne sürülmektedir (59).

Kan hücre döngüsünü artıran inflamasyon ve replikasyon başına telomer erozyonunu artıran oksidatif stres, birlikte telomer kısalmasına sebep olur. Telomerler oksidatif hasara yüksek duyarlılığa sahiptir. Oksidatif stres, damar endotelinde aterosklerotik değişiklikleri de tetikler. Son yıllarda aterosklerotik hastalıklarda sadece damar endotelinde değil, periferik lökositlerde de telomer kısalması görüldüğü belirtilmektedir. Bu da devamlı olan sistemik stresin, periferik kan lökositlerinde oksidatif stresi etkilediğini ve telomer kısalmasında rol oynadığını göstermektedir. Sarkoidozun sistemik granulomatöz lezyonlarının immun ve inflamatuvar süreci nedeni, sistemik oksidatif stres ve kan hücre yapım-yıkımının artabileceğini ve kan hücrelerinin telomer boyunun azalabileceğini düşündürmektedir (14).

Telomerlerin işlevi ve bakımında çok sayıda gen rol almaktadır. Bu genlere topluca telomeraz kompleksini kodlayan telozom denmektedir. Telomeraz kompleksi adlı

çok alt birimli enzimler, her hücre bölünmesinde telomer boyunu uzatır, kısmen telomer kısalmasına karşı koyar (59). Telomeraz, telomer tekrarlarını kromozomun ucuna ekler (60). İnsan telomeraz enziminin, katalitik birim olarak reverse transkriptaz protein komponenti (hTERT) ve nükleotid eklenmesi için kalıp oluşturan fonksiyonel bir RNA komponenti (hTR) olmak üzere iki bileşeni bulunmaktadır. hTERT; germ hücrelerinde, ölümsüz kanser hücrelerinde ve proliferatif potansiyeldeki hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir (12).

2.2.2. Telomeraz Mutasyonu

İnsanlarda telomeraz aktivitesi kısıtlıdır. Bunun kanıtı, telomeraz disfonksiyonunun bulunduğu bazı hastalıklar ve yaşlanma ile insan mononükleer lökositlerinin telomer boyunda progresif olarak kısalma görülmesidir. Telomeraz kompleksini kodlayan genlerdeki mutasyon, ilk olarak diskeratozis konjenita (DKC) tanılı hastalarda saptanmıştır. Daha sonra kemik iliği yetmezliği sendromu, pulmoner fibrozis ve karaciğer hastalığı olan hastalarda tespit edilmiştir. Bunlar çok farklı klinik hastalıklar olmasına karşın, her birinin bir alt kümesi, kalıtılan telomeraz mutasyonuna bağlı telomer boyunda kısalma ile ilişkili bir patogeneze sahiptir (12).

Telomerazın hTERT ve hTR kısmındaki mutasyonlar telomeraz yetmezliğine sebep olur ve kısa telomer defekti sonucu klinik olarak en sık otozomal dominant pulmoner fibrozis karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda akciğer tutulumu, yaşamı tehdit eden primer klinik durum olsa da telomer defekti sistemiktir. Kemik iliği yetmezliği, karaciğer hastalığı ve osteoporozu da içeren sendromik durum ile de karşımıza çıkabilir. Akciğer dışı tutulumu olan telomer ilişkili hastalıklar önemli morbiditeye sebep olduğundan, pulmoner fibrozisi olan hastalarda bu alt tip olduğu anlaşıldığında tedavi yaklaşımları değişebilir (61).

Telomerlerde onkogenik aktivasyon, replikatif stres ve hasar, telomeraz veya şelterin (“telomeri koruyan altı farklı proteinden oluşan bir kompleks”) bozukluğu, genotoksik veya oksidatif hasar ve UV ile indüklenme ile meydana gelen bozukluklar; telomer bölgesinde fonksiyon bozukluğu veya telomer kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bunun devamında ise apoptoz, hücre döngüsünün durdurulması, senesens (“yaşlanma”), uçtan uca füzyon veya endoreduplikasyon olayları gerçekleşebilmektedir. Oluşan hataların sonucu olarak da hücre ya yaşlanmaya ya da kanserleşme ve metastaza gidebilmektedir. Telomerlerin sürdürülmesi ile ilişkili

genlerde ortaya çıkan defektler telomeropatiler veya diğer ismiyle Telomer Biyolojisi Hastalıklarına (TBH) sebep olabilmektedirler. TBH, birçok telomeraz sürdürme mekanizmaları ya da DNA Hata Yanıt (DDR) sistemi ile ilgili mutasyonlarla ilişkilidirler (62, 63).

Telomeropatiler (“telomer bozuklukları”), primer ve sekonder telomeropati olarak iki ayrı grup altında toplanmaktadır. Diskeratozis konjenita (DKC), Hoyeraal-Hreidarsson sendromu, Revesz sendromu, İPF, karaciğer fibrozu gibi hastalıklar, telomer sürdürme mekanizmalarında oluşan defektin bulunduğu primer telomeropati grubu altında toplanmaktadır. Bazı semptomları primer telomeropatilerle örtüşen ancak genellikle DDR hataları sonucu oluşan hastalıkların bulunduğu sekonder telomeropati grubunda ise Fankoni anemisi, Rothmund-Thomson sendromu, immün yetersizlik, sentromerik bölge instabilitesi ve yüz anormallikleri sendromu tip I (ICF) bulunmaktadır (64).

2.3. Telomer ve Fibrozis

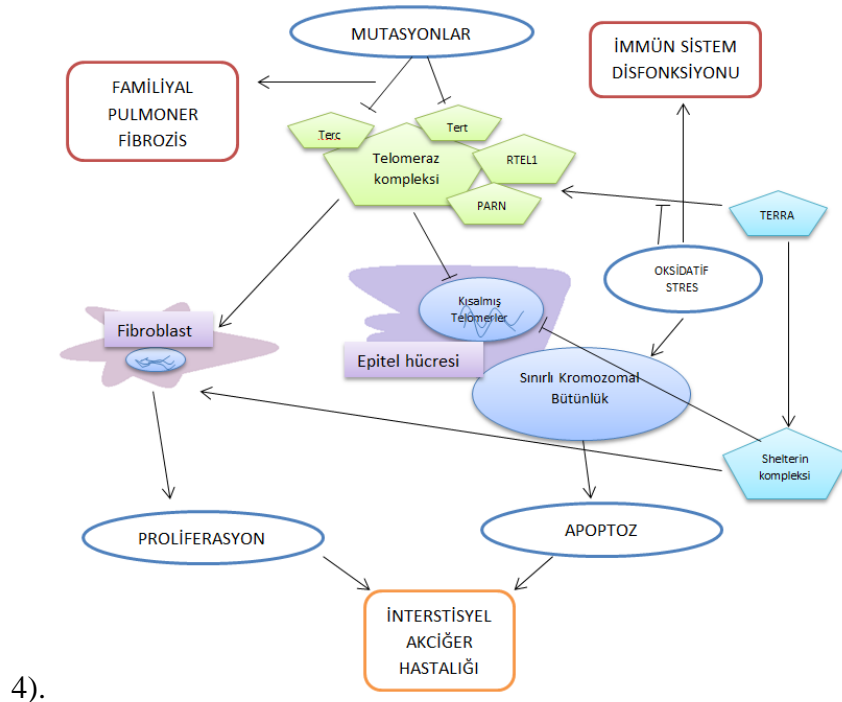
Telomerazın TERT ve hTR komponentlerinin ikisi de akciğer fibrozisi ile ilişkilidir. TERT ve hTR heterozigot mutasyonları ailesel interstisyel akciğer hastalıklarının yaklaşık % 15’inde tanımlanmıştır, ancak sporadik İPF’de (<%3) nadirdir (65).

Sporadik İPF ve familial interstisyel pnömonili hastaların yaklaşık üçte birinin periferik kan mononükleer hücrelerinde kısa telomer boyu mevcuttur (yaşa göre 10. persantilin altındadır). Buna ek olarak İPF hastalarının büyük çoğunluğunda, alveoler epitel hücrelerinde kısa telomer mevcuttur. Bu da İPF ve familial interstisyel pnömoni hastalarında, genetik riskin yanında ek faktörlerin akciğerde telomer kısalmasına yol açtığını göstermektedir. Familial interstisyel pnömoni hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asemptomatik birinci derece akrabalarının alveoler epitel hücrelerinin telomer boyu azalmıştır ve alveoler epitel hücre telomer boyu YRBT’de interstisyel değişikliklerin varlığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (66).

Ailesel ve sporadik pulmoner fibrozis vakalarında bulunan TERT’te yanlış anlamlı (“missense”) mutasyon, çerçeve kayması ve ekleme yeri (“splice site”) mutasyonları, genin tüm kodlama bölgelerini kapsar, ancak korunmuş bölgelerde kümelenir. Bir tavşan retikülosit in-vitro tahlilinde, İPF’li hastalarda tanımlanan TERT missens mutasyonu, %30-100 arasında yabancı-tip (“wild-type”) telomeraz

aktivitesine sahiptir. Bu mutasyonları olan pulmoner fibrozisli hastalarda dolaşımdaki lökositlerin telomer boyu, kontrol grubuna göre daha kısadır. Ronkhite ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, idiyopatik veya sınıflandırılmayan interstisyel pnömonisi olan 46 familial pulmoner fibrozisli, 42 sporadik pulmoner fibrozisli vaka ve 201 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Tüm telomeraz mutasyonu olan vakaların telomer boyu kısa bulunmuştur (10. Persantilin altında). Pulmoner fibrozisin sporadik vakalarının %25'inde, familial vakalarının %37'sinde telomer boyu 10. persantilin altında olarak izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, familial pulmoner fibrozisi olan vakaların %24'ünde ve sporadik vakaların %23'ünde TERT veya TERC mutasyonu olmadığı halde telomer boyu 10. persantilin altında bulunmuştur (67).

TERRA (telomerik tekrar içeren RNA) ve şelterin kompleksi veya telomeraz kompleksi üzerinden telomer bakım mekanizmasını pozitif (siyah oklar) veya negatif (siyah blok okları) olarak etkileyen iç ve dış faktörler (mutasyonlar, oksidatif stres gibi), telomerik ve kromozomal DNA'da fonksiyonel ve yapısal hasara neden olmaktadır. Bu hasarın sonucu olarak etkilenen hücre tipine bağlı olarak epitelyal hücre apoptozu ve fibroblast proliferasyonu gelişir ve böylece hücre popülasyonunda dengesizlik oluşur. Akciğerlerde bu olaylar fibrotik dokunun proliferasyonuna ve familial pulmoner fibrozis ve İPF gibi interstisyel akciğer hastalığına yol açar (Şekil



4).

Şekil 4: Fibrotik Akciğerde Telomer Bakımının Düzenlenmesinde Rol Alan Temel Faktörler

Şeltrin; telomerik tekrar bağlanma faktörleri 1 ve 2 (TRF 1 ve 2), TRF 1- ilişkili protein 2 (Tin2), tripeptidil peptidaz 1 (TPP1), represör aktivatör protein 1 (Rap 1) ve telomer koruma proteini 1 (POT 1)'i içeren multi-protein kompleksidir. TERRA telomer stabilitesinde önemli bir RNA transkriptidir.

TERT, TERC, RTEL1, PARN veya DKC1 gibi telomeraz kompleksi genlerindeki mutasyonlar pulmoner fibrozis gelişimi için yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur. Telomeraz kompleksinin fonksiyon kaybı, hasar veren uyarı sonrası alveoler epitel hücrelerinin iyileşmesi ve yapım-yıkımını etkileyebilir ve böylece İPF' ye yol açabilir. TERT ve TERC mutasyonları, erken saç beyazlaması, kemik iliği yetmezliği ve karaciğer sirozu gibi akciğer dışı anormalliklerle de ilişkilidir. Hastalarda aynı mutasyon olsa da fenotipler heterojendir. İPF, akciğer, karaciğer ve pankreas gibi yavaş yapım-yıkım olan organ hastalıkları için prototiptir. Bu yavaş yapım-yıkım olan dokularda telomer disfonksiyonu, uzun yaşayan hücrelerde kümülatif yükten dolayı, organ homeostazını bozar ve yetişkin başlangıçlı geri dönüşsüz bir hastalık ile sonuçlanır.

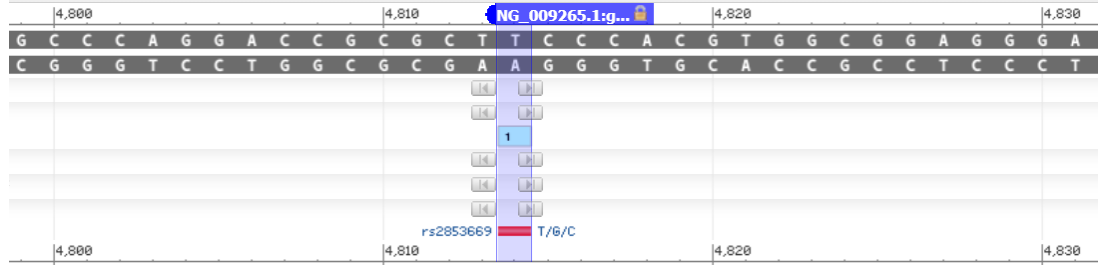
Non-spesifik interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi ve diğerlerinde olmak üzere intersitsiyel akciğer hastalıklarının tüm türlerinde telomer boyu anlamlı derecede kısalmıştır. Ancak İPF'de telomerler, diğer İAH formlarına göre anlamlı derecede daha fazla kısalma gösterir.

Telomeraz gen mutasyonu ve kısa telomerler hastalığın seyrini etkiler ve kötü prognoza eğilim sağlar. Telomeraz genetik mutasyonu, bir intersitsiyel akciğer hastalığı için etyoloji veya histolojik paterninden ziyade, hastalık progresyonu açısından daha kritik olabilir (11).

Pineiro-Hermida ve arkadaşları, vahşi fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, yaygın tip ve telomeraz defekti bulunan farelerin her iki grubuna da telomeraz gen tedavisi verildiğinde, akciğerde profibrotik patolojilerin başlamasının önlendiği görülmüştür. Bu bulguların idiyopatik pulmoner fibroziste sadece telomeraz mutasyonlu hastalarda değil, sporadik vakalarda da telomeraz gen tedavisinin potansiyel tedavi yöntemi olabileceği öne sürülmüştür (68).

Literatürde rs2736100, rs2853676 ve rs2853669 gibi bazı TERT polimorfizmleri akciğer kanserleri, diğer kanserler, inerstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner

fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (16, 69-73). Çalışmamızda incelediğimiz TERT rs2853669 polimorfizminin referans dizi genindeki görünümü Şekil 5'teki gibidir.



Şekil 5: rs2853669 TERT Promoter Polimorfizminin 5. Kromozom Referans Dizi Geni (LRG_343)'te Görünümü - 4814. Baz Çiftinde Timinin Sitozine Değişimi

2.4. Telomer ve Sarkoidoz

Sarkoidozdaki immün ve inflamatuvar süreçler, sarkoidoz hastalarında lokal veya sistemik oksidatif stresin artması ile sonuçlanmakta ve hastalık ilişkili telomerik değişiklikler oluşmaktadır.

Sarkoidozda literatür taramasında telomer boyu ve telomer değişiklikleri ile ilgili birkaç çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda, sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre telomer boyu daha kısa izlenmiş ve subtelomerik metilasyon daha erken yaşlarda görülmüştür. İran'da yapılan bir çalışmada organ tutulumunun artması ve yaşlanma ile telomer boyu arasında ilişki bulunmamıştır (10, 14, 74). Diğer bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm interstisyel akciğer hastalığı vakalarında, telomer boyu daha kısa saptanmıştır. İPF'li hastalarda telomer boyu, diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sarkoidoz hastalarına göre daha kısa bulunmuştur (75).

Biz de çalışmamızda sarkoidozun fibrozise gidişi ile bir telomeraz mutasyonu olan rs2853669 tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'nun 09.10.2020 tarihli B.30.2.ODM.0.20.08/605 sayılı kararı ile izni alınarak gerçekleştirilen bu kesitsel çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 Aralık 2020 - 1 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 134 sarkoidoz tanılı hasta değerlendirildi. Hastalardan tedaviyle veya kendiliğinden 24 ayda klinik ve radyolojik olarak iyileşme görülenler akut, 24 aydan kısa sürede radyolojik ve klinik iyileşme olmayanlar kronik sarkoidoz olarak değerlendirildi. Bu tanımın dışında kalan 20, histopatolojik tanısı olmayan 21 hasta çalışmaya alınmadı. Yirmibiri erkek, 72'si kadın olmak üzere, en az 2 yıl önce klinik ve histopatolojik olarak (transbronşial akciğer biyopsisi, mediastinal lenf nodu biyopsisi veya ekstrapulmoner organdan biyopsi) sarkoidoz tanısı almış toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Evre 1, fibrozis dışı parankim tutulumu olan (evre 2 ve 3) ve evre 4 olmak üzere üç grup oluşturuldu.

Hastaların başvurusunda yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, semptomları, sigara öyküleri alındı, fizik muayenesi yapıldı. Rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kreatinin, AST, ALT, kalsiyum), postero-anterior akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi değerlendirildi. Histopatolojik tanı yöntemleri, FEV1 ve FVC ml değeri, FEV1 ve FVC %'si, FEV1/FVC oranı, DLCO %'si, ekstrapulmoner organ tutulumları, radyolojik evreleri, aldığı medikal tedaviler incelendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Aralık 2020- Aralık 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran
- ATS/ERS/WASOG tanı kriterlerini karşılayan ve histopatolojik olarak sarkoidoz tanısı kesinleştirilen
- En az 2 yıldır sarkoidoz tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- Klinik olarak sarkoidoz şüphesi olan ancak histopatolojik olarak granülom saptanmayan
- İki yıldan kısa süre içinde tanı almış takipte olan

- Akciğer veya diğer organ kanseri olan
- Sarkoidoz dışı interstisyel akciğer hastalığı olan
- On sekiz yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sarkoidoz Tanısı

ATS/ERS/WASOG kriterlerinde belirtilen, uygun klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde histopatolojik olarak non-kazeifiye granulomların gösterilmesi ve benzer histopatolojik ve klinik bulguları oluşturabilecek hastalıkların dışlanması ile sarkoidoz tanısı elde edildi (3).

Klinik olarak dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi pulmoner şikayetler ve/veya halsizlik, ateş gibi sistemik semptomların yanı sıra fizik muayenede akciğerde patolojik muayene bulguları, deride eritema nodosum, gözde üveit bulgularının saptanması, laboratuarda serum ACE yüksekliği, serum kalsiyum, 24 saat idrarda kalsiyum yüksekliği tanıyı destekleyici bulgular olarak değerlendirildi. Hastaların PPD testinin 5 mm'in altında olması tüberküloz tanısının dışlanmasında katkı sağladı.

Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların radyolojik görüntüleri, evre 0, normal radyoloji; evre 1, bilateral hiler lenfadenopati; evre 2, bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar; evre 3, bilateral hiler lenfadenopati olmaksızın parankimal infiltratlar; evre 4, fibrotik hastalık olarak kabul edildi.

Solunum Fonksiyon Testleri

Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC, karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO), hastanın yaşı, cinsiyeti boyuna göre beklenen değerlerin yüzdesi şeklinde kaydedildi. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC oranının % 70'in, altında olması obstrüktif, aynı oranın % 70'in üzerinde olması ve FEV1 ve FVC % değerlerinin %80'in altında olması restriktif patern, DLCO'nun da beklenen değerinin % 81'inin altında olması difüzyon kapasitesinde azalma olarak kabul edildi. FEV1 ve FVC %80' in üzeri, DLCO için ise %80-%120 arası değerler normal olarak kaydedildi.

Minispir IIS/N C10299 cihazı ile spirometri, ZAN Messgeraete GmbH cihazıyla da karbonmonoksit difüzyon testleri yapıldı.

Tedavi ve Takip

Progresif semptomatik hastalığı olanlar, görüntülemelerde persistan pulmoner infiltrasyonu olanlar ve akciğer fonksiyonlarında progresif düşme olan hastalara 20-40 mg /gün metil prednizolon (veya eşdeğerleri) tedavisi başlandı. Semptomlarda düzelme olması durumunda 5-10 mg/gün idame dozuna düşülene kadar, 1-3 ayda bir günlük doz 5-10 mg düşülerek tedavi en az 1 yıla tamamlanması planlandı. Tedaviye yanıt olmaması, toksik yan etkiler veya steroid dozunun azaltılmasının mümkün olmaması gibi durumlarda metotreksat, infliksimab gibi ikinci ve üçüncü kuşak tedavilere geçildi.

Genetik Analiz

Araştırmaya katılan hastalardan EDTA'lı tüplere venöz kan alınarak derin dondurucuda saklanan örneklerden DNA izolasyonu yapıldı. Bu amaçla 93 hastanın kanından Favorgen Blood Genomic DNA Extraction Mini Kit kullanıldı.

İzolasyon Protokolü:

1. Örnekten 200 µL kadar 1.5 mL'lik eppendorfa alındı.
2. (Opsiyonel) 100 (mg/mL) yoğunluğunda 4 µL Rnase A eklendi ve 2 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
3. 10 (mg/mL) yoğunluğunda 20 µL Proteinaz K eklendi.
4. 200 µL FABG Buffer eklendi ve iyice vorteks yapıldı.
5. 60°C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı ve her 3-5 dk'da bir invert edildi.
6. İnkübasyon sırasında örnek başına 50 µL Elution Buffer 1.5 mL'lik eppendorfa alındı ve inkübasyon sonunda 65°C'de inkübasyona bırakıldı.
7. Çok kısa bir süre spin yapıldı (kapaktaki kısmı çöktürmek için).
8. 200 µL Absolute Ethanol eklendi ve 10 saniye vorteks yapıldı.
9. Çok kısa bir süre spin yapıldı (kapaktaki kısmı çöktürmek için).
10. Eppendorfun içerisindeki tüm örnek filtreye alındı ve 6000 g'de 1 dk santrifüj yapıldı.
11. Santrifüj sonrası alttaki koleksiyon tüpü atıldı ve filtre yeni bir koleksiyon tüpüne alındı.

12. Filtreye 400 μ L W1 Buffer eklendi ve 18000 g'de 30 saniye santrifüj yapıldı.
13. Koleksiyon tüpüne çöken sıvı döküldü ve filtre yerine geri yerleştirildi.
14. 750 μ L Wash Buffer eklendi ve 13500 rpm'de 30 saniye santrifüj yapıldı.
15. Koleksiyon tüpüne çöken sıvı döküldü ve filtre yerine geri yerleştirildi.
16. Filtreye bir şey eklemeyen 13500 rpm'de 3 dk santrifüj yapıldı. Santrifüj başlatıldıktan sonra Elution Buffer oda sıcaklığına alındı. (Yaklaşık 3-5 dakika oda sıcaklığında bırakıldı.)
17. Filtre DNA'nın depolanacağı otoklavlanmış eppendorfa alındı ve üzerine tam filtreye gelip onu ıslatacak şekilde 50 μ L Elution Buffer eklendi.
18. Filtre oda sıcaklığında 3 dk inkübasyona bırakıldı.
19. Filtre 13500 rpm'de 30 saniye santrifüje bırakıldı.
20. Dibe çöken kısmı pipetle alınarak tekrar filtreyi ıslatacak şekilde konuldu ve 13500 rpm'de 30 saniye santrifüj yapıldı.

İzolasyonu yapılan örnekler Thermo Scientific Nanodrop 2000 kullanılarak konsantrasyon ve saflık dereceleri ölçüldü. Saflık derecesi yeterli olan örnekler PCR reaksiyonları için -20°C 'de bekletildi.

Örneklere ait DNA lar ile PCR reaksiyonları GT HS taq ve GT rich PCR mix kullanılarak yapıldı.

PCR reaksiyon koşulları şu şekildedir.

2x gc rich mix 7,5 μ l

Gt taq 0,5 μ l

Forward primer 0,5 μ l

Reverse primer 0,5 μ l

DdH₂o 4,5 μ l

DNA (30 ng) 1,5 μ l.

Termal döngü ise

95° C 20 dk

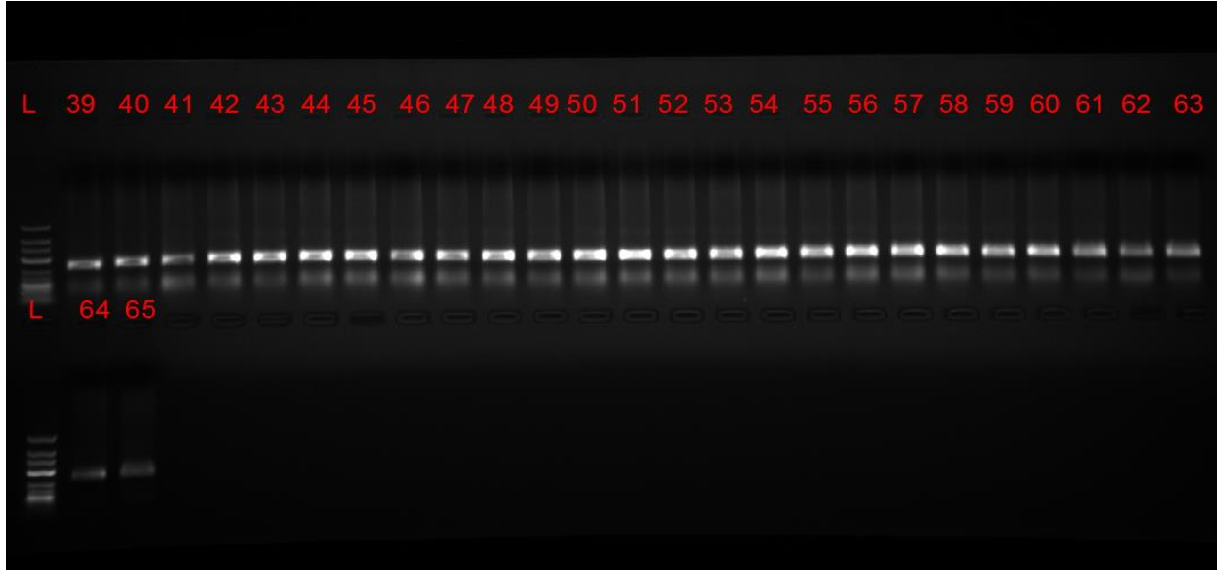
95° C 1 dk

58° C 1 dk 40 döngü

72° C 30 sn —

Uzama 72° C 10 dk şeklindedir.

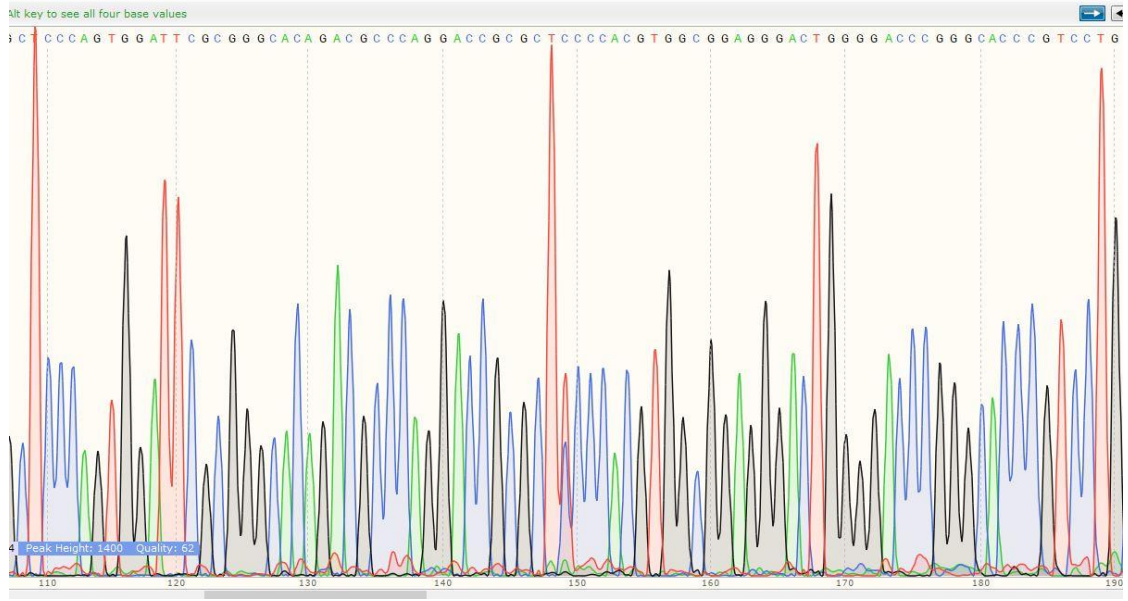
PCR sonrasında elde edilen ürünler % 2'lik agaroz jelde 90 voltta 90 dk yürütüldü. PCR ürünlerine ait spesifik bantlar görüntüleme cihazı (Biorad Chemidoc) yardımıyla görüntülendi (Şekil 6).



Şekil 6: PCR Ürünlerinin Elektroferez Jel Görüntüleri

Sanger dizileme yöntemi için kalan PCR ürünleri enzimatik saflaştırma kiti (CleanSeq) yardımıyla artık primerleri ve nükleotitleri ayrıştırmak amacıyla saflaştırma işlemi için 7 µL PCR ürüne 2 µL Cleanseq reaktifi eklendi. Toplam 9 µL karışım 37 °C' de 30 dk, cleanseq reaktifini inaktive etmek için 80 °C' de 15 dk inkübe edildi. Saflaştırılmış PCR ürünleri sanger dizileme için sekans PCR reaksiyonuna tabi tutuldu. Sekans PCR reaksiyonu kuruldu. PCR programı 96 °C'de 1 dk denatürasyon ,96 °C'de 10 sn, 50 °C'de 5 sn ve 60 °C'de 4 dk lık 25 döngü şeklinde yapıldı.

Reaksiyon sonrasında artık PCR ürünlerinden arındırmak için manyetik bead kullanılarak ikinci bir saflaştırma işlemi daha uygulandı. Sonrasında örnekler ABI 310 genetik analyser cihazına yüklenerek tek yönlü dizileme işlemi yapıldı (Şekil 7).



Şekil 7: Sekans Görüntüsü SNP Bölgesi

rs283669 tek nükleotid polimorfizmi, TERT geninin promoter bölgesinde 4814. baz çiftinde timinin sitozine değişimi olarak görülmektedir. Bu polimorfizmin homozigot TT, homozigot CC ve heterozigot TC olmak üzere üç genotipi bulunmaktadır. Sekanslama sonrası hastaların genotipleri belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 93 hastanın yaş ortalaması 53,2±11,2 yıl ve 72'si (%77,4) kadın idi. Hastaların 27'si evre 1, 51'i evre 2 ve 3 yani parankim tutulumu olan fibrozis gelişmeyen grup, 15'i de evre 4 olarak değerlendirildi. "Tanı" ve "Tedavi" bölümlerinde belirtildiği üzere akut- kronik hastalık ayrımı için 24 ay baz alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 37'si (%39,7) tedaviyle veya kendiliğinden 24 ayda klinik ve radyolojik olarak iyileşme görüldüğünden akut, 56'sı (%60,2) da 24 aydan kısa sürede radyolojik ve klinik iyileşme olmadığından kronik sarkoidoz olarak değerlendirildi.

Hastaların 37'si (%39,8) bronkoskopi ile alınan biyopsi, 13'ü (%14) EBUS eşliğinde transbronşial iğne aspirasyonu, 27'si (%29) mediastinoskopi eşliğinde lenf nodu örnekleme ile sarkoidoz tanısı aldı (Tablo 9). Hastaların 25'inde (%26,8) akciğere ek olarak başka organ tutulumu mevcuttu. Sıklık sırasına göre üveit (12 hasta, %12,9), cilt (7 hasta, %7,5) ve karaciğerde (3 hasta, %3,2) sarkoidoz bulguları saptandı (Tablo 10).

Hastaların 8'i spirometri uygulanmasını kabul etmediğinden, 7'si de koopere olamadığından, 78 (%83,8) hastanın solunum fonksiyon testleri uygun şartlarda yapılarak tamamlandı. Karbonmonoksit difüzyon testinde 8 hasta kabul etmediğinden, 29'u koopere olamadığından uygun sonuçlar elde edilemedi. Elli altı (%60,2) hastanın DLCO testi uygun şartlarda yapılarak tamamlandı.

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Tanı Yöntemleri

Tanı Yöntemi	Sayı (%)
Bronkoskopi	37 (39,8)
Endobronşial Ultrasonografi	13 (14)
Mediastinoskopi	27 (29)
Cilt Biyopsisi	5 (5,4)
Servikal Lenf Nodu Biyopsisi	3 (3,2)
VATS veya Akciğer rezeksiyonu	5 (5,4)
Kitleden Transtorasik Biyopsi	1 (1,1)
Karaciğer biyopsisi	1 (1,1)
Gingiva Biyopsisi	1 (1,1)

Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Ekstrapulmoner Tutulum Bölgeleri

Ekstrapulmoner Tutulum	Sayı (%)
Cilt Tutulumu	7 (7,5)
Üveit	12 (12,9)
Karaciğer tutulumu	3 (3,2)
Safra yolları	1 (1,1)
Nörolojik	1 (1,1)
Gingiva	1 (1,1)
Toplam	25 (26,8)

Evre 1, 2 ve 3 ten oluşan fibrotik olmayan grup ile evre 4 fibrotik sarkoidoz hasta grubu arasında cinsiyet, sigara içme durumu, ekstrapulmoner tutulum varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Fibrotik sarkoidoz hasta grubunda yaş ortalaması ($57,9 \pm 11,3$ yıl), fibrotik olmayan gruptan ($52,3 \pm 10,9$ yıl) daha yüksek idi. Ancak ikisi arasında farklılık saptanmadı ($p=0,07$). FEV1 ml değerleri, fibrotik sarkoidoz grubunda anlamlı derecede düşük izlendi ($p=0,04$). FEV1 ve FVC %'si, FVC (ml), DLCO düzeyi açısından fibrotik ve fibrotik olmayan grup arasında farklılık ($p>0,05$) saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Fibrotik ve Fibrotik Olmayan Sarkoidoz Hastalarının Demografik Verileri, Akciğer Dışı Tutulum ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

		Fibrotik Olmayan Sarkoidoz Hastaları (n= 78)	Fibrotik Sarkoidoz Hastaları (n= 15)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	17 (%81)	4 (%19)	0,67
	Kadın	61 (%84,7)	11 (%15,3)	
Yaş (yıl)		52,3 ±10,9	57,9±11,3	0,07
Sigara	Hiç içmemiş	55 (%83,3)	11 (%16,7)	0,42
	Sigarayı Bırakmış	9 (%75)	3 (%25)	
	Aktif İçici	14 (%93,3)	1 (%6,7)	
Sadece pulmoner tutulum		56 (%82,4)	12 (%17,6)	0,51
Pulmoner + ekstrapulmoner tutulum		22 (%88)	3 (%12)	
FEV1 (ml) Median (min-maks)		2170 (1180-4530)	1750 (1300-3700)	0,04
FEV1% Ortalama±SS*		95,2±18,2	84,6±22,9	0,11
FVC (ml) Median (min-maks)		2630 (1380-5580)	2150 (1460-6220)	0,55
FVC % Ortalama±SS		92,5±15,2	84,8±23,2	0,19
FEV1/FVC Median (min-maks)		87 (58-99)	85 (68-97)	0,52
DLCO düzeyi Ortalama±SS		87,9 ±20,5	78,4±25,6	0,27

*SS: Standat Sapma

TERT rs283669 tek nükleotid polimorfizminde homozigot TT, homozigot CC ve heterozigot TC olmak üzere üç genotip bulunmaktadır. Genotipler ile cinsiyet, sigara içme durumu, sarkoidozun akut veya kronik olması, ekstrapulmoner tutulum varlığı karşılaştırıldığında, farklılık saptanmadı ($p>0,05$). FEV1 %'si açısından, üç genotip karşılaştırıldığında farklılık bulundu. ($p=0,01$). Bonferoni ile Post hoc analizi yapıldığında farklılığı oluşturan grubun CC genotipindeki hastalar olduğu saptandı.

FVC %'si, DLCO düzeyi (Tablo 12) ve tedavi durumu değerlendirildiğinde, genotip grupları arasında anlamlı farklılık ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların Genotipleri İle Demografik Verileri, Akut-Kronik Sarkoidoz, Akciğer Dışı Tutulum ve Solunum Fonksiyon Testleri Karşılaştırılması

		TT Genotipi ^a	TC Genotipi ^b	CC Genotipi ^c	P değeri
Yaş		54,8 ±12,4	52,2 ±10,2	52,8±11	0,59
Sigara	Hiç içmemiş	23 (%34,8)	32 (%48,5)	11 (%16,7)	0,88
	Sigarayı bırakmış	4 (%33,3)	7 (%58,3)	1 (%8,3)	
	Aktif içici	6 (%40)	6 (%40)	3 (%20)	
Akut sarkoidoz		12 (%32,4)	20 (%54,1)	5 (%13,5)	0,66
Kronik sarkoidoz		21 (%37,5)	25 (%44,6)	10 (%17,9)	
Sadece pulmoner tutulum		24 (%35,3)	36 (%52,9)	8 (%11,8)	0,13
Pulmoner +ekstrapulmoner tutulum		9 (%36)	9 (%36)	7 (%28)	
FEV1 % Ortalama ±SS*		97,9±17,9	96,0±16,0	79,9±23,8	0,01** a-b:1,00 a-c: 0,01 b-c :0,02
FVC % Ortalama ±SS		93,6±14,7	92,6±15,4	84,6±21,1	0,24
DLCO % Ortalama ±SS		83,5±23,5	90,4±18,1	78,8±27,2	0,33

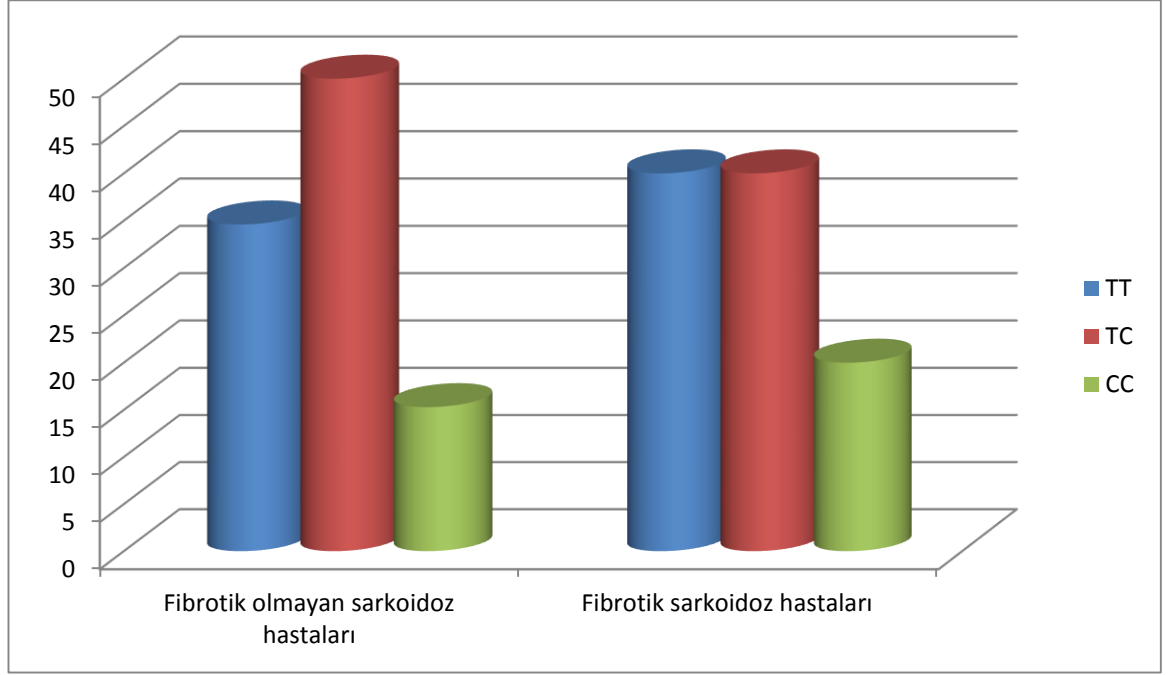
*SS: Standart Sapma

** ikili karşılaştırmalar değerlendirilecek

Tablo 13: Çalışmaya Alınan Hastaların Genotipleri ile Tedavi Durumunun Karşılaştırılması

Tedavi	TT Genotipi	TC Genotipi	CC Genotipi	Toplam	P değeri
Hiç tedavi almamış veya topikal tedavi almış	4(%33,3)	8 (%66,7)	0 (%0)	12 (%12,9)	0,44
Sistemik steroid tedavisi almış	19 (%35,2)	26 (%48,1)	9 (16,7)	54 (%58)	
İkinci- üçüncü kuşak tedaviler almış *	10 (%37)	11 (%40,7)	6 (%22,2)	27 (%29)	

*İkinci- üçüncü kuşak tedaviler: metotreksat, azatioprin, siklofosamid, infliksimab, adalimumab vs. Fibrotik olmayan sarkoidoz grubunda TT genotipinde 27 (%34,6), TC genotipinde 39 (%50), CC genotipinde 12 (%15,3); fibrotik olan grupta ise, TT genotipinde 6 (%40), TC genotipinde 6 (%40), CC genotipinde 3 (%20) hasta saptandı (Şekil 8). Fibrotik olmayan ve fibrotik sarkoidoz grubunun TT, TC, CC genotiplerinde olduğu gibi, TT+TC ile CC ve TT ile TC+ CC genotipindeki gruplar arasında da farklılık ($p>0,05$) gözlenmedi (Tablo 14).



Şekil 8: Fibrotik Olmayan ve Fibrotik Sarkoidoz Gruplarında Genotiplerin Grafik ile Gösterimi

Tablo 14: Fibrotik Olmayan ve Fibrotik Sarkoidoz Grubu ile Genotiplerin Karşılaştırılması

	Fibrotik Olmayan Sarkoidoz Hastaları n (%)	Fibrotik Sarkoidoz Hastaları n (%)	P değeri
TT Genotipi	27 (%81,8)	6 (%18,2)	0,76
TC Genotipi	39 (%86,7)	6 (%13,3)	
CC Genotipi	12(%80)	3 (%20)	
TT+TC	66 (%84,6)	12 (%15,4)	0,65
CC	12 (%80)	3 (%20)	
TT	27 (%81,8)	6 (%18,2)	0,69
TC+CC	51 (%85)	9 (%15)	

Sarkoidoz evreleri ile Tablo 15'te belirtilen genotipler karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: Sarkoidoz Evreleri ile Genotiplerin Karşılaştırılması

	Evre 1 n (%)	Evre 2 ve 3 n (%)	Evre 4 n (%)	P değeri
TT Genotipi	10 (30,3)	17 (51,5)	6 (18,2)	0,89
TC Genotipi	12 (26,7)	27 (60,0)	6 (13,3)	
CC Genotipi	5 (33,3)	7 (46,7)	3 (20,0)	
TT+TC	22 (28,2)	44 (56,0)	12 (15,4)	0,78
CC	5 (33,3)	7 (46,7)	3 (20,0)	
TT	10 (30,3)	17 (51,5)	6 (18,2)	0,87
TC+CC	17 (28,3)	34 (56,7)	9 (15,0)	

Alel frekansı; alelin (bir genin varyantı), bir fraksiyon veya yüzde olarak ifade edilen nispi frekansdır. Bir popülasyondaki alellerin toplama olan oranıdır.

Alel frekansı, fibrotik olan ve olmayan gruplar ile birlikte sarkoidoz evreleri ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastalarının Alel Frekansı ile Grupların Karşılaştırılması

	T Aleli n (%)	C Aleli n (%)	P değeri
Fibrotik olmayan sarkoidoz	93 (59,6)	63 (40,4)	0,96
Fibrotik sarkoidoz	18 (60,0)	12 (40,0)	
Evre 1	32 (59,3)	22 (40,7)	0,99
Evre 2 ve 3	61 (59,8)	41 (40,2)	
Evre 4	18 (60,0)	12 (40,0)	

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, nedeni bilinmeyen, non-kazeifiye granulomların varlığı ile karakterize, başta akciğer olmak üzere vücuttaki tüm organları etkileyebilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sarkoidozdaki immün ve inflamatuvar süreçler, hastalarda lokal veya sistemik oksidatif stresin artmasına neden olup hastalıkla ilişkili telomerik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Ökaryotik hücre kromozomlarının uçları, onları yıkımdan koruyan telomer olarak adlandırılan, özelleşmiş nükleoprotein yapılarla kaplanmıştır. İnsan telomerleri binlerce TTAGGG heksanükleotid tekrarlarından oluşmaktadır. Kromozom ve genom stabilitesi için zorunlu olan kromozom uçlarını yıkımdan korurlar. Onların yokluğunda, kromozom uçları hücre tarafından hasarlanmış DNA olarak algılanır ve ortadan kaldırılabilir veya diğer telomerlerle yeniden birleştirilebilir, bu da kromozomun füzyonu ve yeniden yapılanması ile sonuçlanır. Bu nedenle telomerlerin bakımı, onarımı organizmalar ve hücrelerin stabilitesi için hayati öneme sahiptir (76).

Telomeraz enzim kompleksi, telomer tekrarlarını kromozomun ucuna ekler, her hücre bölünmesinde telomer boyunu uzatır, bu şekilde kısmen telomer kısalmasına karşı koyar. İnsan telomeraz enziminin, katalitik birimi olarak reverse transkriptaz protein komponenti (hTERT) ve nükleotid eklenmesi için kalıp oluşturan fonksiyonel bir RNA komponenti (hTR) olmak üzere iki bileşeni bulunmaktadır (12, 59, 60). Hasar verici bir uyarı sonucu telomeraz kompleksi fonksiyonunu kaybettiğinde, alveoler epitel hücrelerinin iyileşmesi ve döngüsünün etkileneceği düşünülmektedir. Bu da pulmoner fibrozisi tetiklemektedir.

Telomeraz geni üzerindeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri ile akciğer kanserleri ve pulmoner fibrozis arasında ilişki bulunmuştur. Sarkoidozda fibroze gidiş riskini öngörmeyi sağlayabileceğini düşünerek, biz de çalışmamızda sarkoidozun fibrotik evresi ile bir telomeraz mutasyonu olan rs2853669 tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmamızda 78 fibrotik olmayan, 15 fibrotik sarkoidoz hastasında telomeraz geninin promoter bölgesindeki rs2853669 polimorfizminin genotipleri incelendi. Fibrotik sarkoidoz hastalarında fibrotik olmayan gruba göre yaş ortalaması daha yüksek idi (sırasıyla $57,9 \pm 11,3$; $52,3 \pm 10,9$ yıl). Ancak istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmadı ($p=0,07$). rs283669 tek nükleotid polimorfizminde homozigot TT, homozigot CC ve heterozigot TC olmak üzere üç genotip bulunmaktadır. Fibrotik olmayan sarkoidoz grubunda TT genotipinde 27 (%34,6), TC genotipinde 39 (%50), CC genotipinde 12 (%15,3); fibrotik olan grupta ise, TT genotipinde 6 (%40), TC genotipinde 6 (%40), CC genotipinde 3 (%20) hasta saptandı. Fibrotik olmayan ve fibrotik sarkoidoz grubu karşılaştırıldığında genotipler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,76$).

Genotipler ile cinsiyet, sigara içme durumu, sarkoidozun akut veya kronik olması, ekstrapulmoner tutulum varlığı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). FEV1 %si açısından, TT, TC ve CC genotipleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$). Bonferoni ile Post hoc analizi yapıldığında farklılığı oluşturan grubun CC genotipindeki hastalar olduğu bulundu. CC genotipindeki kişilerin FEV1 %'si, diğerlerine göre daha düşük olarak izlenmiştir (TT, TC ve CC genotiplerinin FEV1% lerinin ortalama ve standart sapmaları sırasıyla, $97,9\pm 17,9$; $96,0\pm 16,0$; $79,9\pm 23,8$; $p=0,01$). FVC %si, DLCO düzeyi ve tedavi alımı değerlendirildiğinde, genotip grupları arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yaygın tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), sıklıkla protein fonksiyonu veya ekspresyonunda bilinmeyen etkiler oluşturan, genel popülasyonun $>1\%$ 'inde var olan genetik varyasyonlardır (59). Bazı TERT polimorfizmleri, akciğer kanserleri, interstisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner fibrozis ile ilişkili bulunmuştur.

Çok sayıda TERT polimorfizmi mevcut olup, bunların çeşitli kanserlerle ilişkisi incelenmiştir. Örneğin; TERT rs2736100 ve TERT rs2853677 polimorfizmleri artmış kanser riski ile korelasyon gösterir (77, 78). Çalışmamızda incelediğimiz TERT rs2853669 polimorfizminin de akciğer ve diğer kanserlerde riski artırdığı saptanmıştır (79, 80).

Pulmoner fibrozis ve TERT polimorfizmi çalışmaları incelendiğinde; Japon İPF'li hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TERT rs2736100 polimorfizmi hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Aynı polimorfizmin, Avrupa kökenli hastalarda İPF dışındaki diğer İAH'lara yatkınlığı gösterdiği bildirilmektedir (16, 69). Diğer bir çalışma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, TERT'de bulunan rs2736100 ($p=1,7\times 10^{-19}$), rs2853676 ($p=3,3\times 10^{-8}$) ve genetik dizide TERC'e yakın bulunan rs1881984 ($p=4,5\times 10^{-8}$) polimorfizmlerinin Avrupa kökenli fibrotik idiyopatik

intersitisyel pnömonili hastalar için risk oluşturduğunu göstermektedir (70). Yukarıda belirtilen çalışmalarda fibrozis ile telomeraz mutasyonları ilişkili bulunmasına rağmen, çalışmamızda yer verilen rs2853669 polimorfizmi ile sarkoidozda fibrozise gidişi arasında ilişki bulunmamıştır.

Wei ve arkadaşlarının çalışmasında, TERT rs2736100 polimorfizmi ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır (16). Farklı telomer ilişkili gen mutasyonları olan İAH tanılı hastalarda akciğer fonksiyonlarında zamanla düşme oranında farklılık saptanmamıştır (81, 82). Diğer bir çalışmada, romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan kişilerde telomeraz mutasyonlarının da bulunduğu bir dizi mutasyonu olan ve mutasyonu olmayan grup arasında solunum fonksiyon testleri açısından farklılık görülmemiştir (83). Başka bir çalışmada, çeşitli İAH gruplarından oluşan kohortta kısa telomer boyu daha hızlı akciğer fonksiyonlarında düşme (FVC'de düşme) ve daha kötü akciğer nakilsiz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur, bu da telomer boyunun prognostik belirteç olarak güvenilirliğini kanıtlamaktadır (84). Ancak çalışmamızda, rs2853669 polimorfizminin CC genotipindeki hastalarda FEV1%'si daha düşük bulunmuştur.

TERT polimorfizmlerinin, telomer boyları ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Kanser ve kanser dışı hastalıkların karşılaştırıldığı meta-analizde, rs2736100 polimorfizminin C aleli taşıyıcılığı daha uzun, A aleli taşıyıcılığı daha kısa telomer boyu ile ilişkili bulunmuştur (77). Bir çalışmada, rs2853669 CC genotipine sahip bireylerde, TT veya TC genotipine göre telomer boylarının anlamlı derecede kısa olduğu (1.97 ± 0.6 ; 2.37 ± 0.6 , $p=0,03$) saptanmıştır (72).

İnterstisyel akciğer hastalıklarının, telomer boyu ile ilişkisinin incelendiği, Snetselaar ve arkadaşlarının çalışmasında, familial interstisyel pnömonileri de içeren çeşitli interstisyel akciğer hastalıklarında TERT mutasyonu, diğer mutasyonları (SFTPA2 - surfaktan protein A2 veya SFTPC-surfaktan protein C) taşıyan ve mutasyonu olmayan üç grubun, kontrol grubuna göre telomer boyu daha kısa saptanmıştır ($p<0,0001$). İPF'li hastalarda ise, diğer idiyopatik interstisyel pnömoniler ($p=0,002$) ve sarkoidozlulara ($p<0,0001$) göre kısa bulunmuştur. (75).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında belirtildiği gibi, telomer boyunun kısa olması hastalığın fibrozise yatkınlığını gösterebilir. Sarkoidozda telomer boyunun araştırıldığı az sayıda çalışmada telomer boyunun kısa olduğu bulunmuştur(10,14,

74). Guan ve arkadaşları (14), erkeklerde yaşla birlikte telomer boyunun kısaldığını, kadınlarda ise yaşla bir ilgisi olmadığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada, yaşlanma ve akciğer dışı organ tutulumunun olması ile telomer boyu arasında ilişki bulunmamıştır (10). Çalışmamızda da akciğer dışı organ tutulumu ile telomeraz rs2853669 polimorfizmi arasında ilişki gözlenmemiştir ve telomer boyu incelenmemiştir.

Literatürde günümüze kadar telomer boyu ve telomeraz mutasyonlarının, sarkoidozda fibrozis ile ilişkisi araştırılmamıştır. Sarkoidozda herhangi bir telomeraz mutasyonu ile ilgili çalışmaya da rastlanmamıştır. Çalışmamızda, bir telomeraz mutasyonu olan TERT rs2853669 polimorfizmi ile sarkoidozda fibrozis gelişimi arasındaki ilişki araştırıldı, ancak anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

-Hasta sayısının az olması

-Kontrol grubunun olmaması

-Telomer boyunun incelenmemesi

-Hastaların koopere olamaması veya işlemi kabul etmemesi nedeniyle bir kısmının solunum fonksiyon testlerinin eksik olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, sarkoidozlu hastalarda fibrozis ile telomeraz rs2853669 polimorfizminin ilişkisini saptamayı ve fibrozis riskinde artışı öngörmeyi amaçladık. Bu amaçla hastaların demografik bilgileri, hastalığın akut ya da kronik oluşu, ekstrapulmoner tutulum varlığı, solunum fonksiyon testleri ve radyolojik evreleri ile rs2853669 polimorfizminin TT, TC ve CC genotipleri karşılaştırıldı.

Fibrotik olmayan sarkoidoz grubunun %34,6'sında TT, %50'sinde TC, %15,3'ünde CC genotipi saptandı. Fibrotik sarkoidoz grubunun %40'ında TT, %40'ında TC ve %20'sinde CC genotipi tespit edildi. Fibrotik olmayan ve fibrotik sarkoidoz grubu karşılaştırıldığında genotipler açısından farklılık saptanmadı (p=0,76). CC genotipindekilerin FEV1 %'si, diğer genotiplerdeki kişilerden daha düşük izlendi(p=0,01).

Bu bulgulara göre; hastalarda telomeraz rs2853669 polimorfizmi ile fibrozise gidiş arasında ilişki saptanmamıştır, ancak homozigot CC polimorfizmine sahip bireylerde FEV1 %'si daha düşük tespit edildiğinden solunum fonksiyon kaybını öngörebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda araştırılan telomeraz rs2853669 polimorfizmi daha büyük örneklemelerde incelenmelidir. Bu polimorfizmin genotipleri, sarkoidoz hastaları ile sağlıklı bireylerde hastalığa yatkınlığı değerlendirmek amacıyla karşılaştırılmalıdır. Benzer şekilde, yapılan çalışmalarda pulmoner fibrozisli hastalarda, kontrol gruplarına göre yüksek bulunan rs273600, rs2736100 ve rs2853676 gibi diğer yaygın tek nükleotid polimorfizmlerinin, sarkoidoz hastalarının fibrotik grubunda da yüksek olup olmadığı araştırılmalıdır.

Sarkoidoz hastalarında telomer ile yapılan çalışmalarda telomer boyunun incelendiği görülmüştür, ancak literatürde telomeraz mutasyonu çalışmalarına rastlanmamıştır. Çalışmamızın da sarkoidoz hastalarında telomeraz mutasyonunun incelenmesi, polimorfizmlerle fibrozis ilişkisinin araştırılması için örnek teşkil edip, ileri çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2019; 3(3): 358-75.
2. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* 2020; 9(4): 1081.
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. Peros-Golubicic T, Ljubic S. Cigarette smoking and sarcoidosis. *Acta Med Croatica* 1995; 49(4-5): 187-93.
5. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26(5): 527-34.
6. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL, editors. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(6): 822-23.
7. Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(33-34): 565-74.
8. Seve P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021; 10(4): 766.
9. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10): 1885-9.
10. Afshar H, Abedini A, Nadji SA, Sadr M, Kiani A, Alizadeh N, et al. Telomere length assessment in blood leukocytes of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2021; 38(1): e2021009.
11. Arish N, Petukhov D, Wallach-Dayana SB. The role of telomerase and telomeres in interstitial lung diseases: from molecules to clinical implications. *Int J Mol Sci* 2019; 20(12): 2996.
12. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein A-LA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PloS One* 2010; 5(5): e10680.
13. George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hunninghake GM, Camp PC, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2015; 147(6): 1549-57.
14. Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Oyama J-i, Higuchi Y, Suzuki T, et al. An analysis of telomere length in sarcoidosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(11): 1199-203.

15. Antoniou K, Samara K, Lasithiotaki I, Margaritopoulos G, Soufla G, Lambiri I, et al. Differential telomerase expression in idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2013; 30(6): 2617-24.
16. Wei R, Li C, Zhang M, Jones-Hall YL, Myers JL, Noth I, et al. Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. *Transl Res* 2014; 163(5): 494-502.
17. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(8): 1244-52.
18. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003; 289(24): 3300-3.
19. Fidler LM, Balter M, Fisher JH, To T, Stanbrook MB, Gershon A. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54(4): 1900444.
20. Brito-Zeron P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37(6): 1052-64.
21. Musellim B, Kumbasar O, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009; 103(6): 907-12.
22. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med* 2021; 385(11): 1018-32.
23. Kumbasar ÖÖ. Sarkoidoz. *Solunum Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı* 2008; 10: 9-17.
24. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2363.
25. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(11): 2085-91.
26. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1* 1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73(4): 720-35.
27. Akokan G, Celikoglu S, Göksel F, Demirci S. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977; 296(13): 759.
28. Celik G, Şen E, Ülger A, Özdemir-Kumbasar Ö, Alper D, Elhan A, et al. Human leukocyte antigens A and B in Turkish patients with sarcoidosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2004; 40(10): 449-52.
29. Özdemir Kumbasar Ö. Sarkoidoz. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Editör, *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı'nda*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 2010; 1101-3.
30. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(5): 429-34.

31. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21(1): 49-55.
32. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* 2007; 131(5): 1414-23.
33. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, et al. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22(1): 33-42.
34. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 508-16.
35. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Evans W, Shepherd BE, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2007; 27(4): 445-54.
36. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26(11): 1969-71.
37. El Jundi O, Karakaya G, Kalyoncu AF. Sarcoidosis following specific immunotherapy: more than just coincidence? *Allergol Immunopathol* 2007; 35(1): 32-4.
38. Stridh H, Planck A, Gigliotti D, Eklund A, Grunewald J. Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. *Thorax.* 2002; 57(10): 897-901.
39. Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India* 2020; 37(5): 425.
40. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho L-P, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2021; 76(1): 4-20.
41. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 1-8.
42. Culver DA, Neto MLR, Moss BP, Willis MA. Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 499-513.
43. Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, Saadoun D, Demeret S, Dormont D, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. *JAMA Neurol* 2017; 74(11): 1336-44.
44. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3): 415-27.
45. Singha A, Liao S-Y, Herman DD, Crouser ED, Maier LA, Baughman RP, et al. Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(12): 1510-5.
46. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.

47. Radenovic-Petkovic T, Pejcic T, Videnovic-Ivanov J, Jevtovic-Stoimenov T, Jankovic I, Nastasijevic-Borovac D, et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in serbian patients with sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(3-4): 169-72.
48. Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung* 1987; 165(1): 371-7.
49. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol* 2020; 11: 545413.
50. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004079.
51. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2008; 102(1): 1-9.
52. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5): 1665-9.
53. Baughman R, Lower E. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18(1): 70-4.
54. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006; 100(11): 2053-9.
55. Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Chest* 2010; 137(6): 1432-5.
56. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 795-802.
57. Baughman R, Lower E, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25(2): 76-89.
58. Göker B. Sarkoidoz. Sağlıkker Y. Editör, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (çeviri)'nde, 15. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 1969-74.
59. Stock CJ, Renzoni EA. Telomeres in Interstitial Lung Disease. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1384.
60. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1317-26.
61. Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD, Alder JK, Hansel NN, Mathias RA, et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest* 2015; 125(2): 563-70.
62. Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(3): 161-76.

63. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short Telomere Syndromes in Clinical Practice: Bridging Bench and Bedside. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(7): 904-16.
64. Holohan B, Wright WE, Shay JW. Cell biology of disease: Telomeropathies: an emerging spectrum disorder. *J Cell Biol*. 2014; 205(3): 289-99.
65. Bilgili H, Białas AJ, Górski P, Piotrowski WJ. Telomere abnormalities in the pathobiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med* 2019; 8(8): 1232.
66. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(6): 1717-27.
67. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 729-37.
68. Pineiro-Hermida S, Autilio C, Martinez P, Bosch F, Perez-Gil J, Blasco MA. Telomerase treatment prevents lung profibrotic pathologies associated with physiological aging. *J Cell Biol* 2020; 219(10): e202002120.
69. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008; 45(10): 654-6.
70. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45(6): 613-20.
71. Yoo SS, Do SK, Choi JE, Lee SY, Lee J, Cha SI, et al. TERT polymorphism rs2853669 influences on lung cancer risk in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015; 30(10): 1423-8.
72. Do SK, Yoo SS, Choi YY, Choi JE, Jeon H-S, Lee WK, et al. Replication of the results of genome-wide and candidate gene association studies on telomere length in a Korean population. *Korean J Intern Med* 2015; 30(5): 719.
73. Zhong R, Liu L, Zou L, Zhu Y, Chen W, Zhu B, et al. Genetic variations in TERT-CLPTM1L locus are associated with risk of lung cancer in Chinese population. *Mol Carcinog* 2013; 52(S1): 118-26.
74. Maeda T, Guan JZ, Higuchi Y, Oyama J-i, Makino N. Aging-related alterations of subtelomeric methylation in sarcoidosis patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(7): 752-60.
75. Snetselaar R, Van Moorsel CH, Kazemier KM, Van Der Vis JJ, Zanen P, Van Oosterhout MF, et al. Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest* 2015; 148(4): 1011-8.
76. Sastre L, Molina-Molina M, Perona Abellón R. Telomere-related gene mutations and lung diseases: Pulmonary fibrosis, emphysema and lung cancer. *Barc Respir Netw Rev* 2019; 5(3): 184-200.
77. Snetselaar R, Van Oosterhout MF, Grutters JC, Van Moorsel CH. Telomerase reverse transcriptase polymorphism rs2736100: a balancing act between cancer and non-cancer disease, a meta-analysis. *Front Med* 2018; 5: 41 <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00041>.

78. Bhat G, Bhat A, Verma S, Sethi I, Shah R, Sharma V, et al. Association of newly identified genetic variant rs2853677 of TERT with non-small cell lung cancer and leukemia in population of Jammu and Kashmir, India. *BMC cancer* 2019; 19(1): 1-8.
79. Liu Z, Wang T, Wu Z, Zhang K, Li W, Yang J, et al. Association between TERT rs2853669 polymorphism and cancer risk: A meta-analysis of 9,157 cases and 11,073 controls. *PloS One* 2018; 13(3): e0191560.
80. Aziz M, Jafrin S, Islam MS. Human TERT promoter polymorphism rs2853669 is associated with cancers: an updated meta-analysis. *Hum Cell* 2021; 34(4): 1066-81.
81. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *European Respir J* 2016; 48(6): 1710-20.
82. Borie R, Bouvry D, Cottin V, Gauvain C, Cazes A, Debray M-P, et al. Regulator of telomere length 1 (RTEL1) mutations are associated with heterogeneous pulmonary and extra-pulmonary phenotypes. *Eur Respir J* 2019; 53(2): 1800508 <https://doi.org/10.1183/13993003.00508-2018>.
83. Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49(5): 1602314 <https://doi.org/10.1183/13993003.02314-2016>.
84. Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J* 2019; 53(4): 1801641 <https://doi.org/10.1183/13993003.01641-2018>.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/605

09.10.2020

Sayın Prof.Dr. Meftun ÜNSAL

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Sarkoidoz tanılı hastalarda telomeraz mutasyonu** başlıklı OMÜ KAİK 2020/565 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 08.10.2020 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2.Orjinallik Raporu

SARKOİDOZ TANILI HASTALARDA TELOMERAZ MUTASYONU

ORJİNALLİK RAPORU

% 22	% 21	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	% 3
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 2
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	sarkoidoz.respircase.com İnternet Kaynağı	% 1
7	issuu.com İnternet Kaynağı	% 1
8	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
9	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1