



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

**SARKOİDOZ HASTALARINDA COVID-19 AŞI
ETKİNLİĞİ**

Dr. Merve Dilşad ATASEVER

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

SARKOİDOZ HASTALARINDA COVID-19 AŞI ETKİNLİĞİ

Dr. Merve Dilşad Atasever

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülşah GÜNLÜOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitime gönül vermiş, tüm asistanlık ve tezimin yazım süreci boyunca sabırla yanımda olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na,

Rotasyonlarım sayesinde beraber çalışma fırsatı bulduğum, çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a; bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Seda Turan Önür'e, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Prof. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Prof. Dr. Füsün Şahin'e, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur'a, Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na, aynı zamanda başhekimimiz olan Prof. Dr. Sedat Altın'a, sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ablalarım, Dr. Nurdan Kalkan'a, Dr. Nurdan Şimşek Veske'ye, Dr. Esin Yentürk'e ve beraber uyum içerisinde çalıştığım tüm uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimimin zorlu başlangıç döneminde yanımda olan tanımdan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum şu an uzmanlık görevinde olan sevgili kıdemlilerim Dr. Esmâ Nur Aktepe Sezgin'e, Dr. Mehmet Emin Sezgin'e, Dr. Merve Sarı Akyüz'e, Dr. Banu Kahrıman'a, Dr. Emine Şahin'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Hemş. Esra Özkan'a, Hemş. Nezaket Cin'e, ve uyum içinde çalıştığımız tüm dördüncü servis hemşire ve personeline,

Uyum içinde çalıştığım, teknik destekleriyle her zaman yanımda olan iyi kalpli sekreter arkadaşım Sevda Ünal'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım 4. klinik asistan arkadaşlarım Dr. Nevin Karataş'a, Dr. Hüseyin Yunus Doğan'a, Dr. Simay Tankut Doğan'a, Dr. Efecan Haskan'a, Dr. Deniz Çağın İşler'e, Dr. Hatice Reva Saraç'a, Dr. Fatma Müge Batı'ya ve beraber nöbet tuttuğum uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bütün Yedikule macerasında her zaman yanımda olan ve her an desteklerini hissettiğim biricik eşkıdemlerim Dr. Tuğçe Özen'e, Dr. Damla Azaklı'ya,

Tıp fakültesi yolculuğuna başladığımızdan beri tüm stresimizi, sevincimizi, zorluklarımızı paylaştığımız Op. Dr. Miyase Cansevere'e ve Op. Dr. Sümeyra Yiğit Ekinci'ye,

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan her zaman destekçim olan annem İpek Gün'e, babam Zeynel Abidin Gün'e, kardeşim Hasan Kürşad Gün'e ve son olarak hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmalarım boyunca da her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini hiç esirgemeyen yol arkadaşım Dr. Furkan Atasever'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sarkoidoz Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etyoloji	5
2.1.3. İmmunoloji ve Patogenez.....	6
2.1.4. Klinik Yaklaşım ve Organ Tutulumu.....	8
2.1.5. Tanısal Yaklaşım	10
2.1.6. Ayırıcı Tanı	12
2.1.7. Tedavi	13
2.2. Covid-19 Tanımı ve Tarihçesi.....	14
2.2.1. Epidemiyoloji.....	15
2.2.2. Klinik Yaklaşım	15
2.2.3. Tanı.....	16
2.2.4. Tedavi	17
2.2.5. Covid-19 Aşıları.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20

3.1.	Çalışmanın Tasarımı	20
3.2.	Çalışmanın Popülasyonu.....	20
3.3.	Veri Toplanması	23
3.4.	Sonlanım Noktaları.....	24
3.5.	Tanımlamalar	24
3.6.	İstatiksel Analiz.....	25
4.	BULGULAR.....	26
4.1.	Primer Sonlanım Ölçütleri	30
4.2.	Sekonder Sonlanım Ölçütleri	30
5.	TARTIŞMA.....	35
6.	SONUÇ.....	45
7.	KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

- ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AV: Atriyoventriküler
ATS: American Thoracic Society
BAL: Bronkoalveolar lavaj
BUN: Blood Urea Nitrogen
CD-4: Yardımcı T hücreleri
CD-8: Sitotoksik T hücreleri
COVID-19: Coronavirus hastalığı
CRP: C-reaktif protein
CVID: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DM: Diabet mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBV: Epstein-Barr virüs
EKG: Elektrokardiyografi
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERS: EuropeanRespiratorySociety
FDG: 18F-fluoro-2-deoxyglukoz
HBV: Hepatit B virüs
HLA: İnsan lökosit antijeni
HN: Hemaglutinin ve nöraminidaz
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV: Herpes Simplex virüs
IFN: İnterferon
Ig: İmmunoglobülin
IL: İnterlökin
JAK: Janus Kinaz

KBY:Kronik böbrek yetmezliği

LDH: Laktatdehidrogenaz

MERS- COV: Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PsA: Psöriatik artrit

RA: Romatoid artrit

RNA: Ribonükleik asit

SARS-COV: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü

SLE: Sistemik lupus eritemomatozis

SpA: Spondiloartrit

SPSS: Statistical Packagefor Social Sciences

TBB: Transbronşiyal biyopsi

TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TH: T helper

WASOG: The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Sarkoidoz ve Meslek İlişkisi.....	5
Tablo 2: Sarkoidozlu Hastalarda İlk Değerlendirmede Öneriler	10
Tablo 3: Sarkoidozun Akciğer Grafisine Göre Evrenmesi	10
Tablo 4: Kötü Prognoz Kriterleri	12
Tablo 5: Sarkoidoz Ayırıcı Tanı	13
Tablo 6: Sarkoidozda Kullanılan Steroid Dışı İlaçlar	14
Tablo 7: Grupların Temel Karakteristik Özellikleri.....	26
Tablo 8: Grupların Komorbidite Özellikleri	27
Tablo 9: Sarkoidoz Hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri	28
Tablo 10: Sarkoidoz Hastalarının Kan Parametreleri Özellikleri	29
Tablo 11: Sarkoidoz ve Sağlıklı Grup Arasındaki Antikor Yanıtı.....	30
Tablo 12: Sarkoidoz ve Sağlıklı Grup Arasında Antikor Düzeyi Karşılaştırılması ..	30
Tablo 13: Sarkoidoz Hastalarında Farklı Aşı Tipleri Arasındaki Antikor Düzeyi .	31
Tablo 14: Tüm gruplar İçerisinde Kadın ve Erkek Cinsiyetleri Arasındaki Antikor Düzeyi	31
Tablo 15: Sarkoidoz Hastalarında Kadın ve Erkek Cinsiyetleri Arasındaki Antikor Düzeyi.....	32
Tablo 16: Sarkoidoz Hastalarında Komorbidite Varlığı ve Antikor Düzeyi	32
Tablo 17: Sarkoidoz Hastalarında Sigara İçme Durumu ve Antikor Düzeyi.....	32
Tablo 18: Sarkoidoz Evreleri ve Antikor Titresi Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 19: Sarkoidoz Tedavisi Alan ve Tedavisiz İzlenen Hastaların Antikor Düzeyi Arasındaki İlişki	33
Tablo 20: Kan Değerleri ve Antikor Titresi Düzeyi Arasındaki Korelasyon	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Sarkoidoz patogenezinin hipotetik modeli 7

Şekil 2: Akış Şeması. 22



ÖZET

Giriş ve Amaç: Sarkoidoz hastalarında hümorale ve hücresele immünitenin rolü tam olarak açık olmasa da hümorale immünitede defekt olabileceği gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Bu da sarkoidoz hastalarının hümorale bağışıklık sisteminin aşılara karşı zayıf tepki verebileceği yönündeki şüpheleri artırmıştır. Sarkoidoz hastalarında da koronavirüs enfeksiyonunun seyri ve Covid-19 aşılarının sarkoidozda güvenlik ve etkinlikleri net olarak bilinmemektedir. Çalışmanın primer amacı, akciğer sarkoidozu tanısı alan hastaların Covid-19 aşı antikor düzeyini sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır. Sekonder amaç ise sarkoidoz hastalarında antikor düzeyine etki eden parametreleri belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamız tek merkezli gözlemsel- kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. 28 sarkoidoz hastası ve 28 sağlıklı birey dahil edildi. Demografik veriler, covid aşı tarihleri ve hangi tip aşığı olduğu kaydedildi. Sarkoidoz hastalarında laboratuvar verileri, radyoloji ve hastalığa ait veriler kaydedildi. Hastaların ikinci doz covid-19 aşısından sonra Covid 19 Spike proteine karşı gelişmiş IgM ve IgG düzeyleri bakıldı. Veriler ki-kare testi, student-t testi, Mann- Whitney U testi ve Speraman korelasyon testi ile analiz edildi.

Bulgular: Sarkoidoz hastaları ve sağlıklı grup arasındaki antikor düzeyi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.652$). Aşı tipinin, komorbidite varlığının ve sigara içiminin antikor düzeylerine etkisinin olmadığı görüldü. Kadın cinsiyet varlığı ($p<0,001$), ileri hastalık evresi ($p=0,01$), tedavi alıyor olmasının ($p=0,02$) antikor düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiği görüldü. Kan hemoglobin ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,02$) pozitif korelasyon ve kan lenfosit düzeyi ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,034$) negatif korelasyon izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız sarkoidoz hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı olarak covid 19 aşı etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında da sağlıklı gruptakiler gibi covid 19 aşısına karşı yeterli antikor cevabının oluştuğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, Covid-19, Aşı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Although the role of humoral and cellular immunity in sarcoidosis patients is not completely clear, there are studies showing that there may be defects in humoral immunity. This has increased suspicions that the humoral immune system of sarcoidosis patients may react poorly to vaccines. The course of coronavirus infection in sarcoidosis patients and the safety and efficacy of COVID-19 vaccines in sarcoidosis are not clearly known. The primary aim of the study was to compare the COVID-19 vaccine antibody levels of patients diagnosed with pulmonary sarcoidosis with healthy individuals. The secondary aim was to determine the parameters affecting the antibody level in sarcoidosis patients.

Method: Our study was designed as a single-center observational cross-sectional study. 28 sarcoidosis patients and 28 healthy individuals were included. Demographic data, covid vaccination dates and type of vaccine were recorded. Laboratory data, radiological and disease-related data were recorded in sarcoidosis patients. After the second dose of covid-19 vaccine, IgM and IgG levels developed against Covid 19 Spike protein were analysed. Data were analysed by chi-square test, student-t test, Mann-Whitney U test and Speraman correlation test.

Results: There was no statistically significant difference in antibody levels between sarcoidosis patients and the healthy group. ($p=0.652$) Vaccine type, presence of comorbidity and smoking had no effect on antibody levels. The presence of female gender ($p=0.00$), advanced disease stage ($p=0.01$), and receiving treatment ($p=0.02$) were found to significantly increase antibody levels. There was a statistically significant positive correlation between blood hemoglobin and antibody level ($p=0,02$) and a statistically significant negative correlation between blood lymphocyte level and antibody level ($p=0,034$).

Conclusion: In conclusion, our study is the first study showing the efficacy of covid 19 vaccine in sarcoidosis patients compared to healthy controls. In our study, it has been shown that sarcoidosis patients have an adequate antibody response to covid 19 vaccine just like healthy controls.

Keywords: Sarcoidosis, Covid-19, Vaccine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz en sık akciğer olmak üzere lenf bezleri, cilt, göz, renal sistem gibi birden çok sistemi etkileyebilen, etiyojisi net olarak aydınlatılmamış, histopatolojik olarak granülomatöz iltihap ile seyreden bir hastalıktır. Hümorale ve hücresele immünitene rolü tam olarak açık olmasa da esas olarak hücresele immünitene disregülasyonu patogeneze de rol oynamaktadır (1). Bununla birlikte daha önce yapılmış çalışmalarda gösterildiği gibi hümorale immünite de defekt olabileceği üzerinde durulmuştur (2). Sarkoidoz hastalarının tetanoz aşısına antikor yanıtının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha zayıf olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (3). Bu da sarkoidoz hastalarının hümorale bağışıklık sisteminin aşılara karşı zayıf tepki verebileceği yönündeki şüpheleri artırmıştır.

Koronavirüs hastalığı, şiddetli seyrettiği hastalarda uygunsuz bağışıklık tepkileri, inflamatuvar yanıtların alevlenmesi ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromunu içeren bağışıklık sisteminin düzensizliği ile ilişkilendirilmiş bir hastalıktır (4).

Sarkoidoz ve koronavirüs hastalığının birlikteliği konusunda yeterli yayın yoktur. Ancak özellikle aktif koronavirüs enfeksiyonu sonrası sarkoidoz benzeri klinik ve radyolojik belirtilerin geliştiği vaka yayınları bildirilmiştir (5). Sarkoidoz hastalarında da koronavirüs enfeksiyonunun seyri net olarak bilinmemektedir. Ancak diğer otoimmün hastalıklarda görülen alevlenme belirtilerinin sarkoidoz hastalarında da olası olduğu söylenebilir. Özellikle sarkoidoz hastalarının, altta yatan akciğer hastalığı ve kronik immünsüpresif tedavi nedeniyle şiddetli COVID-19 pnömonisi riski altında olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (4).

Sarkoidoz hastalığın belirgin bir özelliği, etkilenen dokularda CD4+ lenfositlerin birikimidir, buna karşın CD4+ seviyeleri kanda ve diğer dokularda azalır veya değişmez. CD4+ T-lenfositleri, antikor üreten B lenfositlerinin düzenlenmesini sağlar ve mikroorganizmaları yok etmek için CD8+ lenfositlerini yönetir. Viral enfeksiyonlarda, CD4+ T-hücreleri, virüsleri nötralize edebilen antikorlar üreten B-hücrelerini ve virüs bulaşmış hücreleri öldüren CD8+ T-hücrelerini indükler. Ancak sarkoidoz durumunda, CD4+ lenfositlerin antijen sunma ve yanıt mekanizmalarında

eksiklik gözlemlenir. Yeterli hümmoral bağışıklık, düzenli hümmesal bağışıklık tarafından indüklenir; bu nedenle sarkoidozlu hastalarda yetersiz hümmoral bağışıklığın varlığı mümkündür (6).

COVID-19 aşıların bulunmasından sonra klinisyenlerin, aşıların sarkoidozda güvenlik ve etkinlikleriyle ilgili sorular sorması beklenmektedir. Ancak sarkoidozda aşıların etkinlik ve güvenliğini inceleyen çalışmalar ne yazık ki kısıtlıdır (7). İmmün aracılı inflamatuvar hastalıklarda yapılan bazı çalışmalar mevcut olup bu çalışmaların bazıları SARS-CoV-2 aşısından sonra serokonversiyon oranlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermektedir. İki doz aşı yapılanlar arasında, anti-CD20 tedavisine maruz kalmanın diğer ilaç gruplarına göre çok daha düşük bir serokonversiyon oranına yol ağtığı görülmüştür. İlaçlar arasında, 5-aminosalisilatlar, anti-TNF, anti-integrin, anti-IL-6, anti-IL 12/23 ve anti-IL 17 grubu ilaçlarla iki doz mRNA aşısı, iyi serokonversiyon oranları ile ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroidler, hidrosiklorokin, metotreksat, JAK inhibitörleri, belimumab, leflunomid ve mikofenolat mofetil gibi bazı diğer ilaçlar, hafifçe daha düşük (%70-90) serokonversiyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (8).

Çalışmamızın primer amacı histopatolojik ve/veya klinik radyolojik olarak akciğer sarkoidoz tanısı almış ve takipleri devam eden hastalarda COVID-19 aşı etkinliğinin sağlıklı popülasyon ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Hastalar arasında oluşan antikor cevabının hastalık evresi ve kullanılan tedaviler ile arasındaki ilişkiyi incelemek ise ikincil amaçtır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkoidoz Tanımı ve Tarihiçesi

Sarkoidoz, kesin etiyolojisi net olarak bilinmeyen, birçok sistem ve organı tutabilen, otoimmün kökenli, histopatolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla seyreden bir hastalıktır (9). Sarkoidoz sıklıkla akciğer infiltrasyonları, bilateral hiler lenfadenopati, göz bulguları ve cilt bulgularıyla kendini gösterir(10). Bununla birlikte retiküloendotelial sistem, ekzokrin bezler, kas ve iskelet sistemi, sinir istemi ve kardiyak sistemi de tutulabilir. Multisistemik bir hastalık olan sarkoidozun hem tanısında hem de tedavisinde de multidisipliner bir bakış açısı gerekmektedir (9).

Sarkoidoz hastalığının tanısı, klinik- radyolojik bulguların histolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla desteklemesi ile konur (10) . Hastalığın etiyolojisi hala net olarak bilinmemekle birlikte, bazı çalışmalar aktive edilmiş makrofajlar tarafından işlenen kimliği belirsiz bir antijenin, T hücreleri ve makrofajlar tarafından düzenlenen bir immün yanıtı başlattığını rapor etmiştir. Bu aktive edilmiş hücreler, sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere çeşitli mediatörleri salgılayabilir, bu da sarkoidozun ilerlemesinde rol oynayabilir. Birçok çalışma, sadece bilinmeyen antijenlerin bu hastalıktan sorumlu olmadığını, aynı zamanda genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bazı durumlarda bu hastalığın otoimmün aktivasyon sonucu olabileceğini öne sürmektedir (11).

Sarkoidozun ilk tanımı, İngiliz Doktor Jonathon Hutchinson tarafından 1877 yılında yapılmıştır. O dönemde, sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğu anlaşılmamış ve genellikle cilt belirtileri veya sınırlı organ tutulumları tanımlanmıştır. Norveçli dermatolog Carl Boeck, sarkoidozun ciltteki kabarık lezyonları olan Norveçli bir denizcinin elini tanımıştır. Daha sonra yeğeni Caesar Boeck, bu cilt lezyonlarına "çoklu benign sarkoid" adını vererek bir vaka tanımlamıştır. Sarkoidoz terimi, bu tanımdan türetilmiştir. Fransız dermatolog Besnier, 1889 yılında "lupus pernio" adı verilen cilt lezyonlarını ilk tanımlayan kişidir. Jorgen Schaumann, sarkoidozun sistemik bir bozukluk olduğunu düşünmüş ve buna "lymphogranulomatose benigne" adını vermiştir. Bu dönemde, sarkoidozun

verem bir varyantı olduğuna dair düşünceler hakimdi. 1951 yılında kortikosteroidler, sarkoidoz tedavisinde ilk kez kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, tedavi etkinliği, hastalığın kendi kendine düzelme eğilimine göre anlaşılamamıştır. 1958 yılında Wurm ve meslektaşları, radyografik evrelendirme sistemi önerdiler. 1970'lerin ortalarına gelindiğinde, fiberoptik bronkoskopun bulunması, sarkoidoz tanısının minimal morbidite ve yüksek hassasiyetle onaylanmasını sağlamıştır. Ayrıca, bronkoskopide BAL yaparak bağışıklık etkileyici hücrelerin alınması, sarkoidoz ve diğer inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogenezinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. 1975 yılında New York'ta yapılan Yedinci Uluslararası Konferans'ta, sarkoidozla ilişkili immünolojik sapmalar tanımlanmış ve serum ACE) aktif sarkoidoz için potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak ilk kez tanınmıştır. 1984 yılında "Sarkoidosis" adında bir dergi kurulmuş ve 1987 yılında Milan Dünya Sarkoidoz Kongresi'nde Dünya Sarkoidoz ve Diğer Granüloamatöz Bozukluklar Derneği (WASOG) oluşturulmuştur. Bu gelişmeler, sarkoidozun incelenmesine ve anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (1).

Türkiye'de ilk pulmoner sarkoidoz olgusu 1953'te Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sarkoidoz, tüm yaş gruplarında, her iki cinsiyeti de etkileyebilen bir hastalıktır; ancak genç yetişkinlerde daha yaygındır. Hastalığın gerçek yaygınlığı zor ölçülmektedir çünkü birçok hasta semptomsuzdur (13). Hastalığın görülme sıklığıyla ilgili veriler oldukça farklılık göstermektedir. Yıllık insidans oranları, 100,000'de 0.1'le 81 arasında değişebilirken, prevalans oranları 100,000'de 0.1'le 640 arasında bildirilmiştir.(14). Sarkoidozun epidemiyolojisi belirlemek, bazı sebeplerden dolayı zorlaşır. Bu nedenlerin bir kısmı:

- Kesin ve tutarlı bir vaka tanımının eksikliği
- Vaka saptama yöntemlerinin değişkenliği
- Hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkması
- Hassas ve özgün tanı testlerinin eksikliği
- Hastalığın nedenine yönelik sistemli epidemiyolojik araştırmaların yetersiz olması (1)

Çocuklukta nadiren görülürken, Asya ve Afrika kökenli bireylerde daha ciddi hastalık şeklinde seyredebilir. İskandinavya ve Afro-Karayip kökenli kişilerde ise insidansı yüksek bulunmuştur. Hem erkeklerde hem de kadınlarda genellikle 30 yaş civarında bir zirve görülürken, bazı topluluklarda kadınlarda 60 yaş civarında ikinci bir zirve gözlemlenmektedir (13).

Sarkoidozun etnik köken ve HLA durumuyla belirli hastalık sunumları arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, Kuzey Avrupalı genç kadınlarda DRB1*0301 haplotipini taşıyanlarda eritema nodozum daha yaygın görülürken, Afrika ve Polinezya kökenli hastalarda akciğer dışı hastalık daha sık görülür. Hint kökenli Asyalılarda ise şiddetli akciğer hastalığı görülebilir (13).

2.1.2. Etyoloji

Sarkoidozun patogenezi ve etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Çevresel, mevsimsel ve genetik faktörler önemli rol oynamakla beraber sarkoidoz hastalarındaki immünolojik bulgular, genetik yatkınlığı bulunan kişilerin, bazı çevresel etkenlerle karşılaşması sonucunda hastalığın geliştiğini düşündürmektedir (15).

2005 yılında yayınlanan ACCESS çalışmasında 706 sarkoidoz hastası mesleki açıdan incelenip sarkoidoz ve mesleksi maruziyet arasındaki ilişki tanımlanmaya çalışıldı. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler tablo 1’de özetlendi (16).

Tablo 1: Sarkoidoz ve Meslek İlişkisi

Sarkoidoz riskini artıran mesleksi maruziyetler	Sarkoidoz riskini azaltan meslekler
• İlköğrenim süresindeki maruziyetler	• Servis (hizmet) endüstrisi
• Yapı malzemeleri	• Çocuk bakımı
• Ev mobilyaları	• Personel servisi
• Bahçe gereçleri	• Rehabilitasyon servisi
• Hırdavat	• Danışmanlık servisi
• Endüstriyel organik tozlar	• Metal tozu ve duman maruziyeti

Yine aynı çalışmada çeşitli mikroorganizmalar (Propionibacterium, M. tuberculosis, virüsler, vb.), çam polenleri, gibi farklı etkenler üzerinde araştırmalar yapılmış ve bazı sonuçlar elde edilmiştir, ancak hastaların tamamında net ve kesin kanıtlar elde edilememiştir. ACCESS adlı araştırmada hastalığın etiyojisi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, hastalığa sebep olan tek bir etiyojistik tespit edilememiştir (16). Sarkoidozun yaşam tarzı ile ilişkileri de çeşitli vaka kontrol çalışmalarıyla araştırılmıştır, ancak yaşam tarzı ile sarkoidoz arasında neredeyse hiçbir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bir istisna olarak, ABD'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında sigara içme oranının normal popülasyona göre anlamlı şekilde düşük olduğu rapor edilmiştir (17).

Hastalığın patogeneğinde, genetik ve konakla ilgili faktörlerin önemli bir rolü vardır. Genetik faktörler, hastalığa karşı koruyucu ya da hastalığın ortaya çıkmasına neden olan etkenler olarak tanımlanabilir. Bazı sarkoidoz formlarında klinik seyir daha ılımlı bir prognozla ilerlerken, bazıları yaygın fibrozis ve kötü bir prognozla sonuçlanabilir. Genetik faktörler arasında, en çok üzerinde durulanlar HLA doku antijenleridir (18).

Parankimal akciğer hastalıklarında, kromozom 3 üzerinde yapılan araştırmalar mononükleer hücrelerin aktivasyonu ile toplanmasının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bağlamda, sarkoidoz hastalığının ileri evrelere ilerlemesi ve fibrozis oluşumu arasında bu kromozomun ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak, fibrozis oluşmasının genetik yönüne odaklanan araştırmalarda henüz kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bu alandaki çalışmalar hala devam etmektedir ve gelecekte daha aydınlatıcı bulgulara ulaşılması beklenmektedir (19).

2.1.3. İmmunoloji ve Patogenez

Sarkoidoz histopatolojik olarak, etkilenen organlarda nekrotizan olmayan granülomların varlığıyla karakterizedir. Akciğerde, bu granülomlar interlobüler septalar, plevral lenfatikler, ve bronkovasküler dallar boyunca görülmektedir. Granülomun merkezinde, epiteloid ve multinükleer dev hücreler, mononükleer fagosit bulunurken bu dev hücrelerin çevresi başlıca CD4+ T lenfositler daha nadir olarak B lenfosit ve CD8+ T lenfositlerden ve oluşan lenfositik infiltrasyon ile

Şekil 1: Sarkoidoz patogenezinin hipotetik modeli

2.1.4. Klinik Yaklaşım ve Organ Tutulumu

Sarkoidozun klinik tablosu, hastalığın görüldüğü cinsiyet, yaş ve etnik grup gibi epidemiyolojik faktörlere, hastalığın aktivasyonu ve süresine, etkilenen organlara bağlı olarak değişebilir. Sarkoidoz, tarama amaçlı yapılan akciğer filmlerinde tesadüfi olarak saptanabileceği gibi Löfgren sendromu gibi akut semptomlarla da kendini gösterebilir (26). ACCESS çalışmasında sarkoidoz hastalarının büyük bir çoğunluğunda (%95) akciğer tutulumu olduğu ve yaklaşık yarısında (%50) akciğer dışı organlarda tutulum olduğu saptandı (27).

Sarkoidozun akut formları olarak iki sendrom tanımlandı; Löfgren sendromu ateş, artralji, bilateral hiler adenopati, ve eritema nodozumdan oluşur. Heerfordt sendromu ise sarkoidozun yüksek spesifik alt tipidir. Üveoparotid ateş olarak da bilinir. Parotis bezi büyümesi, fasial paralizi, üveit kombinasyonu ile karakterize ve hafif ateş ile ilişkilidir. Bu üç semptomu içeren vakalar tam Heerfordt sendromu olarak isimlendirilir. Üç semptomdan sadece ikisini içeriyorsa tamamlanmamış (incomplete) Heerfordt sendromu denilmektedir (28).

Akciğer tutulumu %90 prevalans ile sarkoidozun en sık görülen tutulum şeklidir. Akciğer tutulumunun klinik prezentasyonu akciğer grafisinden tesadüfen saptanan asemptomatik hastalıktan, solunum yetmezliği yapabilen progresif hastalığa kadar geniş bir yelpazede olabilir. Semptomlar spesifik olmayıp en sık görülen semptomlar nefes darlığı ve öksürüktür (27)(29). Hastalarının %90'ından fazlasında akciğer grafisinde anormallikler saptanır. En sık görülen anormallikler bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal opasitelerdir (30). Sarkoidozun evrelemesi akciğer grafisi ile yapılır, bunu öneren ilk kişi Scadding'tir (31). Solunum fonksiyon testinde obstrüktif, restriktif ya da mix patern görülebilir (32).

Sarkoidozda daha sık olarak intratorasik lenfadenopati görülür. Daha az sıklıkla ise servikal, inguinal, aksillar gibi periferik lenadenopatiler görülebilir. Lenfadenopatiler genellikle hareketli ve ağrısızdırlar ve ülser olmazlar (1).

Hastaların %25'inde cilt tutulumu görülür. Klinik olarak anlamlı ve kolayca tanınabilen iki önemli deri tutulumu: Eritema nodosum ve lupus pernio'dur. Eritema nodosum, akut hastalığı temsil eder. Klinik olarak bacakların ön yüzeyinde, ciltten kabarık, hiperemik, hassas yumru veya nodüllerden oluşur. Biyopsisinde granülom görülmez, genelde kendiliğinden yaklaşık 8 haftada geriler. Lupus pernio ise kronik hastalığı temsil eder. Burun, dudaklar yanaklar ve kulakların renk değiştirdiği sert plaklarla karakterizedir. Lupus pernio hastalığının seyri uzun sürer ve kendiliğinden iyileşmeler nadirdir (1).

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık yarısında gözde inflamasyon olur ve bu oküler sarkoidoz olarak adlandırılır. Sarkoidozun en erken ve sık oküler belirtisi üveittir (33). Gözün herhangi bir bölümü tutulabilir ve bu hastalığın ana belirtisi olabilir. Bu sebeple tüm sarkoidoz hastalarının göz tutulumu açısından değerlendirilmesi gerekir. Hastalarda bulanık görme ve görme kaybı yaşanabileceği gibi hiçbir belirti görülmeyebilir. Lacrimal bez büyümesi görülebilir ve bu kuru göze sebep olabilir. Optik nöropati, hızlı ve kalıcı görme kaybına neden olabilir. Bu durum oftalmolojik bir acil durumdur ve acil sistemik tedaviyi zorunlu kılar (34).

Kardiyak tutulum, sarkoidoz hastalarının yalnızca %5'lik bir kısmında kardiyak semptomlarla birlikte prezente olmaktadır. Ancak otopsi çalışmalarında, %20 ila %60 oranında kardiyak lezyonların görüldüğünü gösterildi. Kardiyak tutulum, ritim bozuklukları, AV bloklar, yapısal ve kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon, kapak disfonksiyonu, ventriküler anevrizma vb. şeklinde olabilir. EKG'de spesifik olmayan bulgular izlenir. FDG-PET ve Gadolinium MRG yöntemleri kardiyak tutulumu saptamada yararlı tarama yöntemleridir. Kalp tutulumunun histopatolojik tanısı, hastalığın erken evrelerinde lezyonların miyokardda düzensiz dağılımı nedeniyle karmaşıktır. Son öneriler, biyopsiden daha iyi sonuç almak için görüntüleme sonrası yapılması yönündedir (35).

Bunlara ek olarak sinir sistemi, kas- iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, üriner sistem, hemotolojik sistem ve endokrin sistem tutulumu da izlenebilir (36).

2.1.5. Tanısal Yaklaşım

1999 yılında yayımlanan ATS/ERS/WASOG raporunda sarkoidoz tanısı için uygun kliniği olan hastada doku örneğinde histopatolojik olarak kazeifiye olmayan granülomların gösterilmesi ve ayırıcı tanıda diğer granülamatöz hastalıkların dışlanması gereklidir (1). Birden çok organ tutulumu olduğu zamanlarda en güvenli ve en az riskli yerden biyopsi yapılması uygundur. Bu nedenle tüm vücut taranarak biyopsi en uygun yerden alınmalıdır (37).

ATS/ERS/WASOG raporunda sarkoidoz tanısı alan hastalarda yapılması gerekenler tablo 2’de görülmektedir(1).

Tablo2: Sarkoidozlu Hastalarda İlk Değerlendirmede Öneriler

Anamnez (mesleksi, çevresel maruziyetler ve semptom sorgulama)
Fizik Muayene
Posteroanterior Akciğer Grafisi
Solunum Fonksiyon Testleri (Spirometri ve DLCO)
Tam Kan Sayımı
Biyokimyasal Testler (Karaciğer enzimleri, kalsiyum, kreatinin, BUN, ACE, D vitamini düzeyi)
İdrar Analizleri
Elektrokardiyogram
Göz Muayenesi
Tüberkülin Cilt Testi

Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %85’inde akciğer grafisinde anormallikler saptanmaktadır. En sık görülen bulgu bilateral hiler lenfadenopatidir. Vakaların %20 ile %50 sinde parankimal opasiteler görülebilir. 1961 yılında Scadding tarafından önerilen akciğer grafisi ile evreleme Siltzbach tarafından geliştirilerek son halini almıştır. Tablo 3’te bu evreleme gösterilmiştir (37)(38).

Tablo 3: Sarkoidozun Akciğer Grafisine Göre Evrelenmesi

Evre 0: Radyolojik anormallik yok
Evre I: Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati mevcut, parankim normal
Evre II: Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati mevcut, parankim tutulumu mevcut
Evre III: Diffüz parankim tutulumu var, lenf bezi büyümesi yok
Evre IV: Üst loblarda fibrozis, hiler çekilme ve bal peteği görünümüleri

Yçbt'de akciğerin orta ve üstta zonlarında yoğunlaşan, interlober septalar, bronkovasküler dallar, subplevral bölgeler ve interlober fissürlerde mikronodüler yapılar bu hastalıkta tipiktir (37). Galyum sintigrafisinin hastalığı saptamada duyarlılığı %60-90 arasındadır, bu sebeple rutin tarama testi olarak önerilmez. Fdg-pet ise yüksek inflamatuar aktiviteyi tespit ederek biyopsi alınacak bölgenin belirlenmesinde yardımcı olabilir.(39) Tutulum olan her organdan biyopsi yapılabilir. Bronkoskopi ile BAL, bronş mukoza biyopsisi, TBİA ve TBB gibi yöntemler kullanılabilir. BAL'da yüksek CD4/CD8 oranı, sarkoidoz tanısını destekler (36).

Solunum semptomları veya akciğer grafisinde anormallikleri olan hastalarda, DLCO da dahil olmak üzere tüm solunum fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. Bu testler, fibrotik aşamalarda restriktif anormalliklerin yanı sıra, hava akımı obstrüksiyonuna işaret eden değişen derecelerde hava akımı kısıtlamalarını tespit etmek için kullanılır. SFT sonuçları bazen normal görünse de, DLCO'da orantısız bir azalma, pulmoner hipertansiyonu işaret edebilir (40).

Sarkoidozlu hastalarda en sık karşılaşılan laboratuvar anormallikleri, lenfopeni lökopeni, hiperkalsemi ve anormal karaciğer fonksiyon testleridir. Bu durumlar genellikle sarkoidoz düzeldikçe düzelme eğilimindedir ve nadiren majör komplikasyonları temsil eder (40). Sarkoidoz hastalarında hiperkalsemi veya hiperkalsiüri gelişebilir. Bu kalsiyum bozukluklarının nedeni, 25-hidroksivitamin D'yi vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştüren aktif sarkoid makrofajlardaki artmış 1- α hidroksilaz aktivitesinden kaynaklanır. Bu, semptomatik hiperkalsemi, nefrolitiazis, nefrokalsinoz ve akut ve kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanabilecek kalsiyumun bağırsak emiliminde ve renal atılımında artışa neden olur (41).

Anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ACE asidik bir glikoproteindir. Aktive makrofajlardan üretilir ve granülom yükünü gösterir. Serum ACE düzeyleri tedavi almamış hastaların %30-80'inde yüksek saptanmıştır. Hastalığın önemli bir aktivasyon belirteçidir. Sarkoidoz tanısı konulduğunda yüksek serum ACE düzeyleri sistemik tedaviye başlama göstergesi olmasa da, tedavi başlatıldıktan sonra tedavi yanıtının izlenmesinde yardımcı olabilir. Bununla birlikte düşük sensivite ve spesifiteye sahip olduğu için tanısal değeri kısıtlıdır. ACE düzeyleri, tüberküloz,

lepra gibi granülatöz enfeksiyonlar, silikoz, berilyoz gibi pnömokonyozlarda, depo hastalıklarında, endokrin hastalıklar da yüksek izlenebilir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedavi takibinde kullanılmamalıdır (42,43).

Hastaların düzenli klinik takibi için fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve kan kalsiyum düzeyleri her 3-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Göz muayenesi ve EKG ise yılda bir kez yapılabilir veya semptomatikse daha erken aralıklarla yapılmalıdır. Tedaviye yanıtın en güçlü göstergesi, semptomlarda azalma, radyolojik düzelme ve solunum fonksiyonlarında artıştır. Akciğer dışı organ tutulumlarında, MR ve FDG-PET, hastalığın aktivitesini takip etmek için faydalı olabilir. Kötü prognoz işaretleri olan hastalar, ömür boyu takipte olmalıdır. Kötü prognoz işaretleri tablo 4'te gösterilmiştir (36).

Tablo 4: Kötü Prognoz Kriterleri

Kötü Prognoz Kriterleri	
Siyah ırk	Kardiyak tutulum
40 yaş üstü	Kistik kemik lezyonları
Altı aydan daha uzun süren semptomlar	Evre III sarkoidoz
Üç veya daha fazla organ tutulumu	Lupus Pernio
Kronik üveit	Hiperkalsemi ve nefrokalsinozis
Nazal mukoza sarkoidozu	Splenomegali
Santral sinir sistemi tutulumu	

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz, bir dışlama tanısıdır. Bu sebeple ilk tanısal değerlendirme esnasında verilen immünsüpresif tedaviye yanıt alınmaması durumunda, alternatif tanılar da sistematik olarak dışlanmalıdır. Histopatolojik sonuçlar bazı tanıları dışlamada yardımcı olabilir, ancak görülen granülom yapısı birçok başka hastalıkta da görülebildiği için granülatöz hastalıklar ile ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Ayırıcı tanılar arasında başlıca enfeksiyöz nedenler, inflamatuvar nedenler, ilaca bağlı reaksiyonlar, neoplastik hastalıklar yer almaktadır. Ayırıcı tanılar tablo 5'te görülmektedir (1,28,44).

Tablo 5: Sarkoidoz Ayırıcı Tanı

Enfeksiyöz Etyolojiler	Bakteriyel	Tüberküloz, NonTüberküloz Mikobakteriler, Brusella, Tropheryma whippelii, Mycobacterium leprae, Francisella tularensi
	Mantar	Aspergillus, Histoplazma, Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus
	Virüsler	Herpes zoster
	Parazitler	Toxoplasma gondii, Schistosomiasis, Leishmaniasis, Echinococcosis
Noninfeksiyöz Etyolojiler	Maligniteler	Lenfoma, Sarkoid benzeri reaksiyon, Lenfoid granülomatozis
	Otoimmün Nedenler	ANCA ilişkili vaskülitler, CVID, IgG4 ilişkili hastalık, İnflamatuvar barsak hastalığı
	Maruziyet	Hipersensivite sendromu, Jakuzi akciğeri
	Pnömokonyozkar	Berilyum, titanyum, alüminyum
	İlaça Bağlı	IFN, AntiTNF veya biyolojik tedaviler
	İdiopatik	Sarkoidoz, Nekrotizan sarkoid granülomatozis, Kikuchi hastalığı

2.1.7. Tedavi

Sarkoidoz kliniğindeki geniş spektrum, öngörülemeyen doğal seyri ve tedavi denemelerinden elde edilen verilerin azlığı, tüm hastalar için uygun standart bir tedavi algoritması zorlaştırmaktadır. Etyolojik sebepler net olarak bilinemediği için etyolojiye yönelik bir tedavi planı da yoktur. Hastalığın asemptomatik olduğu ya da kendini sınırladığı klinik tablolar da mevcuttur. Sonuç olarak tek başına sarkoidoz tanısı tedaviye başlamak için yeterli değildir. Sarkoidoz tedavisi, granülomatöz inflamasyonun baskılamayı ve sınırlamayı amaçlar; bunun mantığı, kalıcı, kontrolsüz inflamasyonun ilerleyerek kronik fibrotik hastalığa ve geri dönüşümsüz organ hasarına neden olabilmesidir (20).

Tedavi için temel endikasyonlar, kardiyak, nörolojik veya renal sistemlerin etkilendiği durumlar, topikal tedaviye yanıt vermeyen oküler sarkoidoz ve semptomatik hiperkalsemi durumlarıdır (45). Diğer organ tutulumlarında tedavi sadece semptom varsa ve organa kalıcı hasar riski varsa gerekmektedir. Bu sebeple örneğin, pulmoner sarkoidoz için herhangi bir tedavi başlatılmadan önce akciğerlerin geniş bir tanısal değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi, sadece akciğer fonksiyonunun ve difüzyon kapasitesinin belirgin şekilde kısıtlandığı ve buna bağlı olarak fiziksel

rezervin azaldığı ve ciddi semptomatik hastalarda önerilir. Tedavi başlamadan önce, tutulan herhangi bir organ sistemi için benzer bir değerlendirme gereklidir (46).

Tek bir organın etkilendiği semptomlu hastalarda, çoğunlukla topikal tedavi ile hastalık kontrol altına alınabilir. Akciğer hastalığı için topikal tedavinin rolü hala belirsizdir (47). Kortikosteroidler tedavinin temelini oluştururken, immünmodülatör ve sitotoksik ilaçlar genellikle kortikosteroidlere yanıt vermeyen veya tolere edemeyen veya uzun vadede kabul edilemeyecek kadar yüksek dozda kortikosteroid ihtiyacı olan hastalarda kullanılır (20). Steroid dışında sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçlarda fikir birliği bulunmamakla beraber genel yaklaşım tablo 6'da özetlenmiştir (20,36).

Tablo 6: Sarkoidozda Kullanılan Steroid Dışı İlaçlar

İlaç	Dozu	Öneriler	Yan Etkisi
Klorokin	250-500 mg/gün	–	Okuler toksisite, bulantı, raş
Hidroksiklorokin	200-400 mg/gün	Yaygın cilt tutulumunda etkili	Okuler toksisite, raş
Metotreksat	10-20 mg/hafta	6 ay içinde etkiler	Bulantı, lökopeni, karaciğer toksisitesi, pulmoner fibrozis
Azatiyopirin	50-200 mg/gün	Metotreksat'dan daha az hepatotoksik	Lökopeni, bulantı, enfeksiyon riskinde artış, karaciğer toksisitesi
Talidomid	50-200 mg/gün	Cilt tutulumunda etkili	Somnolans, kabızlık, periferik nöropati, teratojenik
Infliksimab	3-5 mg /kg I.V. iki haftada bir ilk 2 doz sonra her 4-8 haftada bir	Kronik progressif ve diğer ilaçlara cevap vermeyen hastalar	Enfeksiyon riskinde artış, alerji, karsinojenite, teratojenite, kalp yetmezliğinde kullanılmaz
Mycophenolate mofetil	2-3 g/gün	Cilt, renal ve santral sinir sistemi tutulumunda etkili	Bulantı, kusma, nötropeni

2.2. Covid-19 Tanımı ve Tarihçesi

Koronavirüsler RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip olan, tek sarmallı, zarflı, helikal kapsidli, pozitif-polariteli virüslerdir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'ne göre, koronavirüsler Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi altında sınıflandırılır. Domuzlar ve tavuklar gibi ekonomik açıdan önemli çeşitli hayvanları enfekte etmenin yanı sıra, koronavirüslerin insan konakçıları enfekte ettiği ve solunum yolu hastalıklarına

neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), bölgesel ve küresel salgınlara neden olan zoonotik ve yüksek derecede patojenik koronavirüslerdir (48). 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan COVID-19, ülkemize birkaç ay sonra gelerek büyük etki yarattı. Enfeksiyonun bulaştırıcılığı yüksek olmasına rağmen herkes aynı şiddette hastalanmamaktadır. Konağın genetik yatkınlığı, ACE2 ve HLA polimorfizm gibi faktörler ile ilgili araştırmalar hala devam etmektedir (49). Yaş, sigara kullanımı, cinsiyet, ve eşlik eden hastalıklar gibi konakçıya bağlı faktörler yanı sıra, viral yük, virülans ve maruziyet süresi gibi virüse bağlı faktörler de bağışıklık tepkisinin şekli ve şiddetini belirler. COVID-19'da çoğu zaman hafif veya orta şiddette hastalık görülerek bir haftada iyileşme sağlanabilir. Ancak bazı hastalarda ikinci haftada ciddi pnömoni gelişir ve üçüncü haftada ARDS ve DIC gibi tablolar ortaya çıkarak hastalık çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (49).

2.2.1. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei eyaletinde, Wuhan şehrinde 2019 yılı sonlarında pnömoniye neden olduğu saptanan yeni bir coronavirus tespit edildi. Hızla diğer ülkelere de yayılan bu virüs Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Covid -19 olarak adlandırıldı. DSÖ tarafından 2020 yılının mart ayında Covid-19'un pandemi olduğunu ilan edildi (50).

2.2.2. Klinik Yaklaşım

Covid -19'un kuluçka süresi 1-14 gündür. Viremi piki semptomların başlamasından önce meydana gelir. Bu, asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların bulaşma potansiyelini vurgulamaktadır. Başvuru anında diğer viral hastalıklarda olduğu gibi ateş (%80-90), öksürük (%60-80) ve nefes darlığı (%18-46), miyalji veya yorgunluk, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi semptomlar mevcuttur (51). Hastaların bir kısmında genellikle hastalığın ikinci haftasında nefes darlığı ilerleyebilir ve buna hipoksemi eşlik edebilir. Şiddetli hastaların %10 ila %20'sinde, ARDS görülür. Ciddi vakalara

dönüşme risk faktörleri arasında ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık gibi altta yatan komorbiditeler yer alır. Kritik hastalarda şok, sepsis, akut kardiyak hasar, akut böbrek hasarı ve hatta çoklu organ disfonksiyonu gibi bir dizi komplikasyon ortaya çıkma eğilimindedir. Koagülopati ve trombositopeni de kanama ve tromboz riskini artıran Covid-19 enfeksiyonu için yaygın komplikasyonlardır (52).

Enflamasyon, etkili bir bağışıklık tepkisinin önemli bir parçasıdır. Enflamatuvar yanıt, patojenlerin tanınmasıyla başlar. Patojenler, bağışıklık hücrelerinin toplanmasına ve nihayetinde doku onarımına ve homeostazın restorasyonuna yol açar. Ancak SARS-CoV-2, bazı enfekte kişilerde aşırı ve uzun süreli sitokin/kemokin tepkilerine neden olan "sitokin fırtınası" olarak bilinen bir duruma yol açar. Bu da ARDS veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu gibi fizyolojik bozulma ve ölüme neden olabilir. Sitokin fırtınasının erken evresinde zamanında kontrol edilmesi, immünomodülatörler ve sitokin antagonistleri gibi yöntemlerle akciğer enflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaltılması, tedavi başarısını artırmanın ve Covid-19 hastalarının ölüm oranını azaltmanın anahtarıdır (53).

Hastaların yaklaşık %60'ında akciğer grafisinde, %85'inde ise akciğer tomografisinde anormal bulgular mevcuttur. Bulgular arasında bilateral yamalı infiltrasyonlar, buzlu cam opasiteleri ve interstisyel anormallik yer alır. Laboratuvar testlerinde anlamlı bir şekilde CRP, LDH, di-dimer ve ferritin yüksekliği izlenirken, lenfopeni görülür (54).

2.2.3. Tanı

SARS-CoV-2'nin iki temel test kategorisi bulunmaktadır: viral RNA testleri, virüsü kendisi tespit ederken; ve seroloji testleri, konakçının virüse karşı verdiği tepkiyi ölçer. Virüsün canlı hücre kültüründe üretilebilmesi mümkündür, ancak bu işlem klinik laboratuvarlarda tehlikeli olduğu için rutin olarak yapılmamaktadır. Viral antijenlerin tespiti teorik olarak mümkündür, ancak şu ana kadar yaygın bir yaklaşım değildir. Yine de bazı uzmanlar tarafından daha fazla araştırmayı hak eden bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Şu anda SARS-CoV-2'nin doğrudan tespiti için kullanılan çoğu test, genellikle PCR kullanarak viral RNA'yı belirler. Önemli bir düşünce noktası, viral RNA'nın hangi örnekten tespit edileceğidir. Viral RNA'yı tespit eden testler, alınan örneklerde viral RNA'nın bulunmasına dayanır. En yaygın test yapılan örnek türleri nazofarenksten ve/veya orofarenksten alınan sürüntülerdir. Toplanan sürüntüler viral RNA'yı sıvıya salmak için bir sıvı içine konulur. Ardından, viral RNA bu çözeltiden çıkarılır ve sonrasında (örneğin ters transkriptaz-PCR ile) çoğaltılır. Bazı hastaların nazal veya orofarengeal örnekleri negatif olabilir, ancak alt solunum yolu örnekleri pozitif olabilir. Bu nedenle, bu testlerin gerçek klinik duyarlılığı bilinmemektedir. Ayrıca, viral RNA canlı virüse eşit değildir; bu nedenle viral RNA'nın tespiti, hastadan virüsün bulaşabilir olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte, viral RNA tabanlı testler, akut hastalık durumunda elimizdeki en iyi testlerdir.

Diğer bir test kategorisi, genellikle kan örneğiyle yapılan IgM, IgA, IgG veya toplam antikorları tespit eden testlerdir. Antikor tepkisi, kişinin bağışıklık sistemi tarafından belirlenir ve zaman alabilir. SARS-CoV-2 durumunda, çoğu hasta virüse maruziyetten sonra 7 ila 11 gün içinde serokonversiyon olurken, bazıları daha erken antikorlar geliştirebilir. Bu nedenle, antikor testleri akut hastalıkta faydalı değildir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin daha sonra tamamen veya kısmen gelecekteki SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından korunup korunmayacağını ve koruyucu bağışıklığın ne kadar süreceğini kesin olarak bilmiyoruz (55-57).

2.2.4. Tedavi

Covid-19 için güvenilir ve etkili antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır. Diğer viral enfeksiyonlarda da olduğu gibi, hastalığı erken döneminde başlanan antiviral tedavilerin olumlu etkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Salgının başlangıcında, hastalığın ölümcül olması ve etkili bir antiviral tedavi olmaması nedeniyle hidroksiklorokin, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir gibi daha önce başka hastalıklar için ruhsatlandırılmış ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu görülen ilaçlar yeniden konumlandırılarak tedavide kullanıldı. Ancak ilerleyen süreçte yapılan daha kapsamlı çalışmalar, hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavirin Covid -19 tedavisinde etkili olmadığını gösterildi. Remdesivirin de ağır Covid -19 hastalarında belirgin bir yarar sağlamadığı kanıtlandı, ancak acil antiviral

ihtiyacından dolayı bazı ülkelerde kullanımını devam edildi. Favipiravir için yapılan çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar, bu ilacın ayaktan hastaların hastaneye yatışını veya Covid-19'a bağlı ölümü azaltmadığını gösterildi. Ancak bazı araştırmalarda semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, doktorun uygun görmesi durumunda favipiravir kullanılabilirliği belirtildi. Sağlık Bakanlığı'nın 2022 yılında yayınladığı son erişkin hasta tedavisi rehberine göre, molnupiravir, tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli Covid -19 hastalarında semptomların ilk 5 gününde olan ve ağır Covid -19'a ilerleme açısından yüksek risk taşıyan erişkin hastalarda kullanılabilir (58).

2.2.5. Covid-19 Aşıları

Aşılama, vücuda zayıflatılmış bakterilerin, virüslerin veya antijenik parçaların verilerek yapay bağışıklık elde edilmesi işlemidir. Bu yöntem ile bulaşıcı hastalıkların önlenmesi veya verdiği zararın azaltılması amaçlanır. Aşılama, sadece bireylerin bağışıklığını korumakla kalmaz, aynı zamanda toplumda hastalık etkenlerinin dolaşımını sınırlayarak salgınlara önlenmesine yardımcı olur. Bu nedenle aşılama, halk sağlığının korunması ve hastalıkların kontrol altına alınması için etkili bir araçtır(59). Bir aşının araştırma sürecinden klinik kullanıma geçişinin maliyeti 200-500 milyon dolar arasında ve bu süreç genellikle 5-18 yıl alır (60).

SARS-CoV-2'nin temel üreme sayısının (R_0) 2.5-3.5 arasında olduğu düşünüldüğünde, virüsün yayılmasını durdurabilmek için toplumun %60-%72'sinin ($1-1/R_0$) aşılması gerektiği hesaplanmıştır. Bu nedenle, dünya genelinde sağlık sistemlerine eşi benzeri az rastlanan bir yük getiren ve sosyoekonomik hayatı ciddi şekilde etkileyen pandeminin kontrol altına alınabilmesi ve sona erdirilebilmesi için acilen aşılar ihtiyacı vardır (61). Ocak 2020'de ilk viral pnömoni vakalarından izole edilen virüsün genomunun Çinli araştırmacılar tarafından tüm bilim dünyasına açıklanması, son 10-15 yılda önemli bir ilerleme kaydedilen genetik mühendislik tekniklerinin kullanılarak etkili ve güvenli bir aşının üretimi için küresel bir yarışın başlamasına yol açtı (62).

Covid-19'a karşı aşılama geliştirme çabaları çok sayıda farklı aşı adayını içermektedir. Zayıflatılmış veya inaktive edilmiş virüs, virüs benzeri partikül,

protein alt birim, viral vektör, RNA temelli aşılar, DNA temelli aşılar, replike olan ya da olmayan viral faktör gibi çeşitli aşı türleri kullanılmaktadır. Covid -19 salgını, bilim insanlarını ve ilaç şirketlerini, aşılar ve tedaviler geliştirmek için yenilikçi bağlantılar kurmaya yönlendirmiştir. Çeşitli platformlara dayanan çok sayıda Covid -19 aşı adayı mevcuttur ve onaylanan aşılar da bulunmaktadır, ancak aşılar da uzun vadeli etkilerin değerlendirilmesi ve büyük ölçekli üretim için kapasite oluşturulması önemlidir (63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üçüncü basamak hastanedir. Hastanemizde 2022 yılında sarkoidoz tanısıyla 1048 hasta muayene olmuştur

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 09.09.2021 tarihinde 2021-152 numaralı karar ile onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu'na uyularak yapıldı.

Çalışmamızın türü gözlemsel- kesitsel olarak belirlendi.

3.2. Çalışmanın Popülasyonu

15 Temmuz 2021 - 30 Aralık 2021 tarihleri arasında poliklinik başvurusu sırasında sarkoidoz tanısı olan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara poliklinik esnasında bilgi verildi; kliniğimizde pulmoner sarkoidoz tanısıyla takip edilen ve dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara telefon ile ulaşıldı. Çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul edenler kontrole çağrılarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunu oluşturacak gönüllüler, hastanemiz polikliniğine başvuran ve sarkoidoz tanısı bulunmayan hastalar arasından seçildi. Dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Sarkoidoz tanısı almış ve poliklinik takibinde olup Sağlık Bakanlığı Covid-19 aşılama programı çerçevesinde 2 doz Covid-19 aşısı olan hastalar.

- Sarkoidoz tanısı olmayan, herhangi bir sebeple polikliniğimize başvuran Sağlık Bakanlığı Covid-19 aşılama programı kapsamında 2 doz Covid-19 aşısı yaptırmış bireyler
- Kendi rızalarıyla çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler.
- 18-55 yaş arasındaki erişkinler,

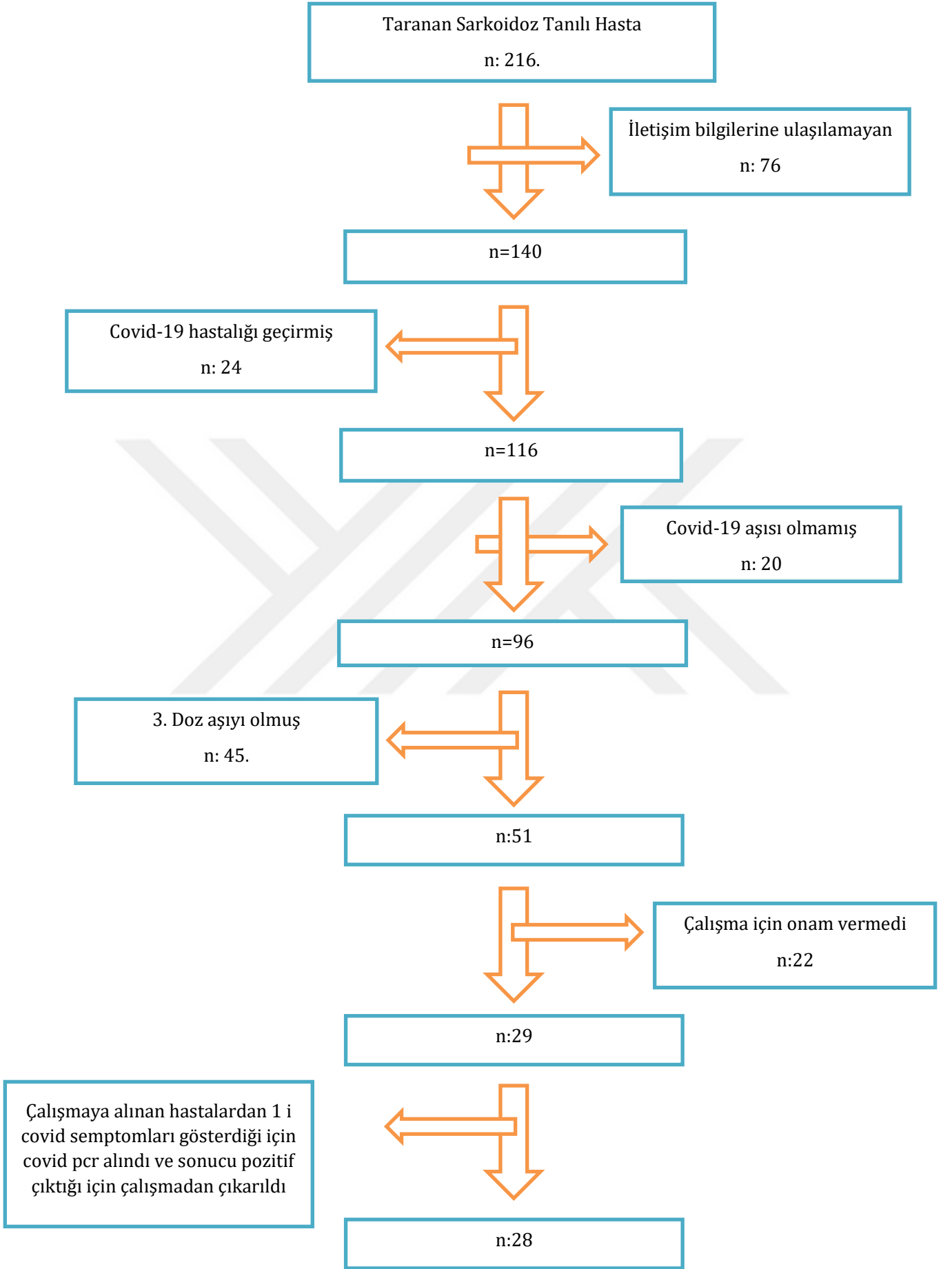
Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Aşılama öncesi doğrulanmış Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olanlar
- Tarama sırasında Covid-19 enfeksiyonunu düşündürecek semptom ya da radyolojik bulguların varlığı
- Ev içi – yakın- Covid-19 hasta temaslıları
- 18 yaş altı, 55 yaş üstü bireyler
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Hasta ve kontrol grubunda immunsupressif durum oluşturabilecek Kby, DM, malignite. HIV enfeksiyonu gibi durumların varlığı

Araştırmaya/çalışmaya son verme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Gönüllünün kendi rızası ile araştırmadan çekilmesi

Çalışmaya alınan hastalar şekil 2: akış şemasında gösterilmiştir.



Şekil 2: Akış Şeması

3.3. Veri Toplanması

Hastalar ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, beden kitle indexi, ek hastalık varlığı/yokluğu varsa isimleri, ilaç kullanım öyküsü ve varsa isimleri, covid aşı tarihleri ve hangi tip aşığı olduğu kaydedildi. Buna ek olarak sarkoidoz hastalarında rutin vizitlerinde görülen tam kan, biyokimya, serum ACE düzeyi görüldü. Hastaların çalışmaya dahil edildiği dönemdeki tarihteki hastalık evresi, tanı anından itibaren geçen süre ve tanı yöntemi, sarkoidoz sebebi ile medikal tedavi kullanıp kullanmadığı, kullanıyorsa tedavinin ismi ve süresi, varsa sarkoidozun akciğer dışı tutulum varlığı, aşı sonrası hastalıkla ilgili semptom olup olmadığı olduysa hangi semptomların olduğu kaydedildi.

Hastaların daha öncesinde covid geçirip geçirmediği sorgulandı, covid geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yaptırıysa öncesine ait Sars-Cov2 PCR test sonuçları değerlendirildi, pozitiflik saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastanın veri toplandığı andaki aktif Covid-19 enfeksiyonu varlığı açısından semptomları sorgulandı şüpheli semptomları olan hastalarda ya da son 15 gün içerisinde Covid 19 hastası ile yakın temas öyküsü verenlerde Covid-19 PCR test görüldü. Pozitiflik durumunda ya da test negatif ancak klinik radyolojik covid uyumlu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların ikinci doz aşılardan sonra Covid-19 Spike proteine karşı gelişmiş IgM ve IgG düzeyleri bakıldı.

Çalışmada Covid 19 Spike proteine karşı gelişmiş IgM ve IgG düzeyleri Getein cihazı ile immunofloresan yöntemle çalışıldı. Yöntem ELİSA ve kemiluminesans mikropartikül immunoessay yöntemi ile uygunluk göstermektedir (64). Analiz şu şekilde yapıldı: Hastalardan 5 cc venöz kan alınıp preanalitik kurallara uygun bir şekilde sarı biyokimya tüpüne konuldu. Biyokimya laboratuvarına götürülen kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 12 dakika santifirüj edildi. Santifirüj işleminden sonra üstte kalan serum kısmı kalem pipet ile buffer'a konuldu. 1 dakika boyunca elde manuel olarak karıştırıldı. Karışımdan 100 mcu alınıp kartuşa dikey olarak boşaltıldı. Kartuş getein 1100 immunofluorescence quantitative analyzer cihazının ölçüm gözüne konulduktan sonra ölçüm işlemi

başlatıldı. Ekranda test tamamlandı yazısı görüldükten sonuç değersel olarak yazıcıdan alındı. 0,5'e eşit veya üzerindeki sonuçlar pozitif kabul edildi.

3.4. Sonlanım Noktaları

Çalışmamızın birincil hedefi: Sarkoidoz hastaları ile sağlıklı kişiler arasındaki aşuya karşı gelişen antikor düzeyini karşılaştırmaktır.

İkincil hedefleri ise hastalar arasında oluşan antikor cevabının hastalık evresi kullanılan tedavilerin, aktivasyon kriterleri, kan sonuçları ile arasındaki ilişkiyi incelemektir.

3.5. Tanımlamalar

Sarkoidoz tanımı ATS/ERS/WASOG kriterlerine göre yapılmıştır.(1) Bu kriterlere göre sarkoidoz tanısı, uygun klinik- radyolojik bulgular varlığında kazeifiye olmayan granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi ve benzer bulguları oluşturabilecek hastalıkların dışlanması ile konur. Sarkoidoz hastalarında klinik olarak nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük gibi pulmoner semptomlar olarak; ayrıca halsizlik ve ateş gibi sistemik semptomlar bulunur. Laboratuvar sonuçlarına göre, serum ACE düzeyi yüksekliği, serum kalsiyum seviyesi, ve 24 saatlik idrarda kalsiyum yüksekliği de tanıyı destekleyen faktörler olarak değerlendirilir (1). Hastalık evrelemesinde Stilzbach sınıflaması kullanılarak radyolojik evreleme yapıldı (38).

Covid- 19 klinik bilgiler ve vaka tanımları Sağlık Bakanlığı'nın güncel Covid-19 rehberinden alındı.(64) Bu rehberde göre Covid-19 hastalığında sıklıkla görülen semptomlar: Ateş, dispne, öksürük, boğaz ve baş ağrısı, miyalji, tat ve koku alma kaybı, ishaldir.

Olası vaka tanımı:

- ✓ Covid-19 hastalığında sıklıkla görülen semptomlardan bir tanesinin bulunması ek olarak bunun başka bir etiyoloji ile açıklanamaması ve semptomlar başlamadan önceki son 14 günde kendisi ya da bir yakınının riskli bir bölgede bulunması veya

- ✓ Covid-19 hastalığında sıklıkla görülen semptomlardan bir tanesinin bulunması ve buna ek olarak son semptomlar başlamadan önceki son 14 günde verifiye edilmiş bir Covid-19 vakası ile temas veya
- ✓ Ağır solunum yolu enfeksiyonu bulgularına ek olarak hastanede yatış gerekliliği ve bunun başka bir etiyoloji ile açıklanamaması veya
- ✓ Covid-19 hastalığında sıklıkla görülen semptomlardan 2 tanesinin bulunması ve bunun başka bir etiyoloji ile açıklanamaması

Kesin vaka tanımı: Olası vaka tanımı içine giren hastalardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanmış olgulardır (64).

3.6. Örneklem Büyüklüğü

Hasta ve sağlıklı grupta 50'şer hasta toplam 100 hasta olarak hesaplandı.

3.7. İstatiksel Analiz

Veriler, SPSS istatistik paket programı yoluyla dijital olarak kaydedildi ve bu program üzerinden istatistiksel analizler yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için birim sayısı(n), yüzde(%); normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için mean(ortalama), standart sapma; normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için medyan(ortanca), minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımı ki-kare testi ile tanımlandı.

Sayısal değişkenlere ait verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler 2 grup için Bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler 2 grup için Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Anrikor düzeyi ve diğer nicel değişkenler için spearman korelasyon analizi yapıldı.

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 28 sarkoidoz hastası, 28 kontrol grubu dahil edildi. Sarkoidoz grubundaki hastaların yaş ortalaması $47 \pm 6,9$, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $36,9 \pm 9,4$ idi. Sarkoidoz grubundaki hastaların beden kitle indexi ortalaması $27,68 \pm 5,21$ kontrol grubunun ise beden kitle indexi ortalaması ise $25,68 \pm 4,63$ idi. Sarkoidoz grubunda 18 (%64,3) tane kadın kontrol grubunda ise 13 (%46,4) tane kadın mevcuttu. Sarkoidoz hastalarında sigara içenlerin sayısı 12 (%42,9) iken, kontrol grubunda sigara içenlerin sayısı 19 (%67,9). Sarkoidoz hasta grubunda herhangi bir komorbiditesi olanların sayısı 15 (%53,6) iken , sağlıklı grupta en az bir tane komorbiditesi olanların sayısı 6 (%21,4) idi. Birden fazla komorbiditesi olan hastalar mevcuttu. Hastalara uygulanan aşilar mRNA ve inaktive edilmiş virüs aşılardır. Sarkoidoz hasta grubunda mRNA aşısı olan hastaların sayısı 22(%78,6) iken kontrol grubunda bu sayı 27(%96,4) idi. Aşıdan sonra geçen süre sarkoidoz hastalarında $71 \pm 43,49$ gün iken sağlıklı grupta $63,43 \pm 32,02$ gün olarak bulundu. Grupların karakteristik özellikleri tablo 7’de özetlendi.

(Normal dağılımlarda ortalama \pm standart sapma değeri, normal dağılmayanlarda ortancave min-max değerleri kullanıldı)

Tablo 7: Grupların Temel Karakteristik Özellikleri

	Sarkoidoz Grubu Değer (ortalama \pm ss, ortanca (min- max), ya da n (%))	Kontrol Grubu Değer (ortalama \pm ss, ortanca (min- max), ya da n (%))	P değeri
Yaş	$47 \pm 6,9$	$36,9 \pm 9,4$	0.0001
Cinsiyet (kadın)	18 (%64,3)	13 (%46,4)	0.18
Sigara İçen	12 (%42,9)	19 (%67,9)	0.06
BKI	$27,68 \pm 5,21$	$25,68 \pm 4,63$	0.01
Komorbidite	15 (%53,6)	6 (%21,4)	0.13

Aşı Türü (mRNA)	22(%78,6)	27(%96,4)	0,045
Aşı ile Vizit Arasında Geçen Gün	71±43,49	63,43± 32,02	0,45

Sarkoidoz grubundaki hastalar, kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek yaşlı idi. Yine sarkoidoz grubunda, anlamlı olarak daha fazla sayıda kişide komorbiditeler mevcuttu. Cinsiyet dağılımı, sigara içenlerin oranı ve vücut kitle indeksi açılarından ise gruplardaki katılımcılar arasında anlamlı bir farklılık yoktu

Sarkoidoz hastalarındaki hastaların komorbiditeleri hipertansiyon 6 (%21,4), hipotiroidi 2 (%7,1), alerjik hastalıklar 4 (%14,3), glokom 2 (%7,1), kteph 1(%3,6), fibromiyalji 1 (%3,6), beyin anevrizması 1 (%3,6) iken kontrol grubuna dahil edilen hastaların komorbiditeleri hipotiroidi 1 (%3,6), mide ülseri 1 (%3,6), irritable bağırsak hastalığı 1 (%3,6), nefrolitiazis 1 (%3,6), uyku apnesi 1 (%3,6), hipertansiyon 1 (%3,6), alerjik hastalıklar 2 (%7,1) şeklinde özetlenebilir. Grupların komorbidite özellikleri tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8: Grupların Komorbidite Özellikleri

	Sarkoidoz Grubu	Kontrol Grubu
Hipertansiyon	6 (%21,4)	1 (%3,6)
Hipitiroidi	2 (%7,1)	1 (%3,6)
Alerjik Hastalıklar	4 (% 14,3)	2 (%7,1)
Glokom	2 (%7,1),	-
Kteph	1 (%3,6)	-
Fibromiyalji	1 (%3,6)	-
Beyin Anevrizması	1 (%3,6)	-

Mide Ülseri	-	1 (%3,6)
İrritable Bağırsak Hastalığı	-	1 (%3,6)
Nefrolitiazis	-	1 (%3,6)
Uyku Apnesi	-	1 (%3,6)

Sarkoidoz hastalarının çalışmaya alındığında bulunduğu evreler şu şekildeydi: 1 (% 3,6) hasta evre 0, 16(%57,1) hasta evre 1, 10(%35,7) hasta evre 2, 1 (%3,6) hasta evre 3 saptandı. Tanı anından itibaren geçen süre $7,18 \pm 4,95$ yıldır. Akciğer dışı tutulum saptananların sayısı 4(%14,3) olarak saptandı. Şuanda sarkoidoz tedavisi alanların sayısı 5 (%17,9), daha önceden sarkoidoz tedavisi alanların sayısı ise 7(%25) olarak bulundu. Totalde 11(39,3) kişi steroid tedavisi, 2(%7,1) kişi metotreksat tedavisi ve 1 (%3,6) kişi azotiyopirin tedavisi almıştı. Sarkoidoz hastalarının temel karakteristik özellikleri tablo 9’da özetlendi.

Tablo 9: Sarkoidoz Hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri

Paramete	Değer (ortalama \pm ss, ortanca (min-max), ya da n (%))
Evre	
Evre 0	1 (% 3,6)
Evre 1	16(%57,1)
Evre 2	10(%35,7)
Evre 3	1 (%3,6)
Tanı anından itibaren geçen süre (yıl)	$7,18 \pm 4,95$
Akciğer dışı tutulum saptananların sayısı	4(%14,3)
Aktif tedavi alanların sayısı	5 (%17,9)

Eskiden tedavi alanların sayısı	7(%25)
Total	
Steroid tedavisi	11(39,3)
Metotreksat tedavisi	2(%7,1)
Azotiyopirin tedavisi	1 (%3,6)

Sarkoidoz hastalarında kaydedilen hemogram ve biyokimya değerlerinin karakteristik özellikleri ise şu şekildeydi. Kan lenfosit sayısının ortalaması $1,86 \pm 0,54$, kan hemoglobin düzeyi ortalaması $14,13 \pm 1,27$, kan RDW düzeyi ortancası 13 (min:12, max:17), kan trombosit sayısı ortalaması $262,36 \pm 67,74$, kan kalsiyum değeri ortalaması $9,38 \pm 0,49$, kan ACE düzeyi ortalaması $44,46 \pm 20,85$, kan LDH düzeyi ortanca değeri 212,5 (min:88, max:523), kan CRP düzeyi ortancası 2,50 (min:1, max:18) bulundu. Sarkoidoz hastalarının kan parametreleri özellikleri tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10: Sarkoidoz Hastalarının Kan Parametreleri Özellikleri

Lenfosit düzeyi ($10^3/uL$)	$1,86 \pm 0,54$,
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	$14,13 \pm 1,27$
RDW düzeyi (%)	13 (min:12, max:17)
Trombosit sayısı ($10^3/uL$)	$262,36 \pm 67,74$
Kalsiyum değeri (mg/dL)	$9,38 \pm 0,49$
ACE düzeyi (mikrogram/L)	$44,46 \pm 20,85$
LDH düzeyi (U/L)	212,5 (min:88, max:523)
CRP düzeyi (mg/L)	2,50 (min:1, max:18)

4.1. Primer Sonlanım Ölçütleri

Birincil sonlanım noktası sarkoidoz hastaları ile sağlıklı kişiler arasındaki aşuya karşı gelişen antikor düzeyini karşılaştırmak olan çalışmamızda 28 sarkoidoz hastası 28 sağlıklı grup mevcuttu.

Antikor yanıtı var-yok şeklinde kategorik 2 gruba ayrılıp sarkoidoz-sağlıklı grupla ki-kare testi ile değerlendirildi. (tablo 11)

Tablo 11: Sarkoidoz ve Sağlıklı Grup Arasındaki Antikor Yanıtı

Grup	Yeterli antikor oluşturma kabiliyeti		Toplam
	Yok	Var	
Sarkoidoz Hastaları	1	27	28
Sağlıklı	0	28	28
Toplam	1	55	56

Sağlıklı grup ve sarkoidoz grubu arasında antikor titresi düzeylerinin farklı olup olmadığı test edildi. Antikor düzeylerinin normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi yapıldı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. $P=0,652$ (tablo:12)

Tablo 12: Sarkoidoz Grubu ve Sağlıklı Grup Arasında Antikor Düzeyi Karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama	Standart sapma	p
Sarkoidoz	28	18,70	9,86	0.652
Sağlıklı	28	19,20	7,92	

4.2. Sekonder Sonlanım Ölçütleri

Çalışmamızın sekonder sonlanım hedefleri ise sarkoidoz hastaları arasında oluşan antikor cevabının hastalık evresi kullanılan tedavilerin, aktivasyon kriterleri, kan sonuçları ve diğer karakteristik özellikler ile arasındaki ilişkiyi incelemektir.

İnaktif aşı olan ve mRNA aşısı olan hastalar arasındaki antikor düzeyleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. (tablo 13) Aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0,396)

Tablo 13. Sarkoidoz Hastalarında Farklı Aşı Tipleri Arasındaki Antikor Düzeyi

	Aşı Tipi	n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	mRNA	22	10,21	2,17	0,396
	İnaktif Aşı	6	7,58	3,09	

Kadın ve erkek cinsiyetteki hastalar arasında antikor düzeyi Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İlk olarak sarkoidoz ve sağlıklı gruptaki tüm hastalar üzerinde bakıldı ve kadın cinsiyette antikor düzeyi ortalamasında düşüklük izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, örneklem büyüklüğü arttırıldığında anlamlı olabileceği düşünüldü. (p=0,05) Sarkoidoz hastaları arasında kadın ve erkek cinsiyet arasındaki antikor düzeyleri karşılaştırıldı ve kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük antikor yanıtı mevcuttu. P<0,001 (tablo:14-15)

Tablo 14: Tüm gruplar içerisinde Kadın ve Erkek Cinsiyetleri Arasındaki Antikor Düzeyi

	Cinsiyet	n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	Kadın	31	15,90	6,62	0,05
	Ekek	25	22,73	9,92	

Tablo 15. Sarkoidoz Hastalarında Kadın ve Erkek Cinsiyetleri Arasındaki Antikor Düzeyi

	Cinsiyet	n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	Kadın	18	13,76	5,49	0,00
	Ekek	10	27,53	10,00	

Sarkoidoz hastalarında komorbiditesi olanlar ve olmayanların antikor düzeyleri karşılaştırıldı anlamlı bir fark bulunmadı $p=0,717$ (tablo 16).

Tablo 16: Sarkoidoz Hastalarında Komorbidite Varlığı ve Antikor Düzeyi Karşılaştırılması

	Komorbidite	n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	Var	15	17,62	9,07	0,717
	Yok	13	19,94	10,9	

Sarkoidoz hastalarında sigara içen ve içmeyenlerin antikor düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı $p=0,280$ (tablo 17).

Tablo 17: Sarkoidoz Hastalarında Sigara İçme Durumu ve Antikor Düzeyi Karşılaştırılması

	Sigara	n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	İçiyor	12	21,20	9,34	0,280
	İçmiyor	16	16,82	10,11	

Sarkoidozun evreleri ve antikor titresinin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. Sarkoidoz hastalarının çalışmaya alındığında bulunduğu evreler şu şekildeydi: 1 (% 3,6) hasta evre 0, 16(%57,1) hasta evre 1, 10(%35,7) hasta evre 2, 1 (%3,6) hasta evre 3 saptandı. Evre 0 ve evre 3'te istatistiksel olarak yetersiz kişi sayısı

bulunduğu için evre 0 ve 1 birleştirilerek evre 0+1 ; evre 2 ve 3 birleştirilerek evre 2+3 grubu elde edildi. İki grup arasındaki antikor titresi düzeyi Mann- Whitney U testi yapıldı. Evre 2+3'ün antikor titresi düzeyi evre 0+1'den anlamlı derecede daha yüksek bulundu. P=0,01 (tablo:18)

Tablo 18: Sarkoidoz Evreleri ve Antikor Titresi Arasındaki İlişki

		n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	Evre 0+1	17	15,4	7,97	0,01
	Evre 2+3	11	23,8	10,66	

Tedavi alan hastalar ile tedavisiz izlenen hastalar arasındaki antikor düzeyleri Mann- Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tedavi alan 5 hastada antikor düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. p=0,02 (tablo:19)

Tablo 19: Sarkoidoz Tedavisi Alan ve Tedavisiz İzlenen Hastaların Antikor Düzeyi Arasındaki İlişki

		n	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antikor Titresi	Tedavi Alan Hastalar	5	30,84	10,27	0,02
	Tedavisiz İzlenen Hastalar	23	16,06	7,70	

Kan lenfosit sayısı, kan hemoglobin düzeyi, kan RDW düzeyi, kan trombosit sayısı, kan kalsiyum değeri, kan ACE düzeyi, kan LDH düzeyi, kan CRP düzeyi ve aşıdan vizite kadar geçen süre, hastanın yaşı ile antikor yanıtı ilişkisi değerlendirildi. Antikor titresi normal dağılmadığı için Speraman korelasyon testi yapıldı. Lenfosit sayısı ve hemoglobin düzeyi ile antikor titresi arasında orta düzeyde korelasyon saptandı ve p değeri anlamlı izlendi. Diğer değerlerde bir korelasyon saptanmadı. (tablo:20)

Tablo 20: Kan Değerleri ve Antikor Titresi Düzeyi Arasındaki Korelasyon

		Lenfosit	Hemoglobin	Antikor Titresi
Lenfosit	Correlation Coefficient	1,000	-,151	-,402*
	Sig. (2-tailed)	.	,443	,034
	n	28	28	28
Hemoglobin	Correlation Coefficient	-,151	1,000	,566**
	Sig. (2-tailed)	,443	.	,002
	n	28	28	28
Antikor Titresi	Correlation Coefficient	-,402*	,566**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,034	,002	.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 28 sarkoidoz hastası ile 28 sağlıklı kontrol grubunun Covid-19 aşısı sonrası antikor düzeyleri incelendi. Sağlıklı kontrol grubunda tüm hastalarda pozitif antikor değeri saptandı; ancak sarkoidoz hastalarında 1 hastada antikor yanıtı oluşmadı. Antikor yanıtının düzeyine bakıldığında ise sağlıklı kontrol grubunda antikor düzeyi ortalama $19,20 \pm 7,92$ bulunurken sarkoidoz hasta grubunda antikor düzeyi ortalaması $18,70 \pm 9,86$ bulundu. Sarkoidoz hastalarında antikor düzeyi ortalaması sayısal olarak yüksek görünürken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,652$) Aşı tipleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,396$). Komorbiditesi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,717$). Sarkoidozda evre 2+3'ün antikor titresi düzeyi evre 0+1'den anlamlı derecede daha yüksek bulundu. ($p=0,01$) Tedavi alan hastalar ile tedavisiz izlenen hastalar arasındaki antikor düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi alan 5 hastada antikor düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,02$).

Sarkoidozlu hastalarda kutanöz anerji ve bozulmuş mitojen kaynaklı blast transformasyonu da dahil olmak üzere hücrel immün fonksiyonda bir bozulma olduğunu düşündüren çeşitli immünolojik farklılıklar tanımlanmıştır. Ayrıca, hümmoral bağışıklıkta da değişiklikler rapor edilmiştir (3). Hipergammaglobulinemi, dolaşımdaki bağışıklık kompleksleri ve mikroorganizmalara karşı yüksek seviyedeki antikorlar, artmış bir hümmoral bağışıklık tepkisine işaret ediyor gibi görünmektedir. Ancak sarkoidozda hümmoral immün yanıtla ilgili bazı tartışmalar mevcuttur. Sarkoidozlu hastaların hümmoral bağışıklık sisteminin hem hipo hem de hiper duyarlılığını sergilediğini gösteren yayınlanmış çalışmalar vardır (3).

SARS-CoV-2 Beta RNA coronavirüs ailesinin bir üyesidir. 2019'da Çin'de ortaya çıkıp Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde 50 milyondan fazla insanı enfekte etmiştir ve 1,25 milyondan fazla insan bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir(65). Dünya genelinde bu kadar hızlı yayılıp ölümlere neden olan enfeksiyona karşı salgının ilk anlarından itibaren hızlı bir şekilde aşı geliştirme çalışmaları başladı.

SARS-CoV-2 virüsü ACE2 reseptörlerine spike proteinleri ile tutunup orofarenks ve nasofarenksten girdikten sonra akciğerlere penetre olur. Çoğu hasta hastalığı hafif- orta klinik bulgularla geçirse de bir grup hastada gelişen aşırı immün cevap nedeniyle gelişen sitokin fırtınası sonucu hastalık mortal olabilir (66).

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık etyopatogenezinde çevresel temastan bir takım viral ve bakteriyel ajanlara kadar farklı etkenler sorumlu tutulmaktadır. Patogenezde hümmoral ve hüccresel immünitinin rolü tam olarak açık olmasa da esas olarak hüccresel immünitinin disregölasyonu rol oynamaktadır (1). Bununla birlikte daha önce yapılmış çalışmalarda gösterildiğı gibi hümmoral immünitide de defekt olabileceğı üzerinde durulmuştur (2).

Covid-19 pandemisi ile birlikte diğcr otoimmün hastalıklarda olduğı gibi sarkoidoz hastalarında da hastalığı seyri ve enfeksiyon sıklığı üzerine birtakım çalışmalr yayınlandı. Sarkoidoz hastalığının toplumdaki sıklığı ırk, cinsiyet etnik köken gibi demografik yapıyla ilişkili olduğundan tam olarak sarkoidoz ve Covid-19 enfeksiyonu birlikteliğı prevelansını vermek güçtür. 238 sarkoidoz hastasının içeren bir kohortta Covid-19 hastalık oranı %2.1 olarak raporlandı (67).

Covid-19 ve sarkoidoz birlikteliğinde ise hastalık seyrinin nasıl olacağına dair endişeler oluşmuştur. Sarkoidoz hastalarında özellikle akciğcr tutulumunda düşük pulmoner rezerv nedeniyle Covid-19 daha mortal seyredebilir, yine sarkoidoz hastalarının glukokortikoid ve immünsupressif ajan kullanıyor olması Covid-19 hastalığın daha ağır seyretmesine neden olabilir. Baughman ve arkadaşları sarkoidoz tanılı Covid-19 hastalarında hastaneye yatış sıklığını %15.8 olarak raporladı ve bu hastaların 1/3' ünün ise yoğun bakım gerektirdiğini belirtti (68).

Tüm bunların sonucunda ise özellikle sarkoidoz gibi sistemik inflamatuvar hastalıklara sahip hastaların Covid-19'dan aşı yoluyla korunması ve bu hastaların hızlıca aşılması önem kazandı. Daha önce sarkoidoz hastalarında yapılmış aşı etkinliğini gösteren az sayıda çalışmada farklı sonuçlar mevcuttur (2,3). Bunun sonucu olarak da sarkoidoz hastalarında Covid-19 aşı etkinliği ile ilgili klinisyenlerin kafasında bazı soru işaretleri uyandı.

Hedfors ve arkadaşlarının tedavi almayan 33 sarkoidoz hastası ve 18 sağlıklı grupta yaptığı çalışmada (69) sarkoidoz hastalarından alınan kan lenfositleri, rozet tekniğiyle immünofloresan teknik ile karakterize edildi. Bu çalışmanın sonucuna göre B hücrelerinin oranı kontrol grubuna göre sarkoidoz grubunda önemli ölçüde daha yüksekti ve T hücrelerinin sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Hasta grubunda belirgin lenfositopeni saptandı. Sonuç olarak dolaşımdaki B hücrelerinin toplam sayısı normaldi, oysa dolaşımdaki T hücrelerinin toplam sayısı önemli ölçüde azalmıştı. Elde edilen sonuçlar, çoğu hastada normal hümmoral bağışıklığın korunmasıyla birlikte bozulmuş gecikmiş aşırı duyarlılığın klinik bulgularıyla uyumluydu. Sarkoidoz hastalarının çoğunda atipik mononükleer hücreler tespit edildi. Bu hücrelere sahip hastaların sayısı ve toplam sayısı, hastalığın ileri aşamalarında daha yüksek olma eğilimindeydi. Atipik hücreler morfolojik olarak heterojen olmasına rağmen çoğu gözlemci bunların in vivo aktive edilmiş lenfositler olduğunu düşünmektedir. Ancak bunların hümmoral ve/veya hüccresel immün yanıtlarla ilişkisi tam olarak belirlenmedi.

Byrne ve arkadaşlarının 216 sarkoidoz hastası ve 92 kontrol hastasında yaptığı çalışmada (70) EBV, herpes simpleks, sitomegalovirüs, adenovirüs, kızamıkçık, solunum sinsityal, kızamık, kabakulak, grip ve parainfluenza virüsleri dahil olmak üzere diğer 13 viral antijene karşı antikörler açısından incelendi. Kontrol grubuna kıyaslandığında sarkoidoz hastalarında EBV, herpes simpleks, kızamıkçık, kızamık ve parainfluenza 1-3 virüslerine karşı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek antikör titreleri bulundu. Yaş, cinsiyet ve ırk açısından eşleştirilen 74 sarkoidoz vakası ve 74 kontrol örneğinden oluşan alt örnekleme, sadece EBV, rubella ve parainfluenza tip 3, kontrollere göre anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etti. Bu durum daha çok örnekleme büyüklüğünün azalmasının bir yansıması olabilir olarak yorumlanmıştır.

Küçük bir örnekleme grubuna (16 sarkoidoz hastası ve 8 kontrol hastası) sahip bir çalışmada (71) periferik kan lenfositleri in vitro ortamda spesifik bir antijen ile uyarıldığında sarkoidoz hastalarında üretilen IgG ve IgM düzeyleri kontrol grubun ürettiği IgG ve IgM düzeyine kıyasla anlamlı olarak düşük izlendi. Burada sarkoidoz hastalarının hümmoral immün cevabında bir bozulma olduğu düşünülse de aynı grup

hastalar EBV ile enfekte edildiğinde sarkoidoz hastalarının kontrol hastaları ile aynı düzeyde IgG ve IgM ürettikleri görülmüştür.

2000 yılında Bilir ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada HBV açısından seronegatif 16 sarkoidoz hastasına 3 doz rekombinant HBV aşısı yapıp son doz aşından 1 ay sonra antikor titreleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlarda hiçbir hastada antikor yanıtı oluşmadığı görüldü. Hastaların hiçbirinde aşya karşı antikor yanıtı oluşmaması, bu hastalıktaki edinsel hücrel immünite yetersizliğinin bir sonucu olabilir. Sarkoidozdaki hücrel immunitenin yetersizliği, HBV ile konak arasındaki immünolojik ilişkiyi araştırmak için ilginç bir model olabileceği üzerinde duruldu (2).

Seyhan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada difteri-tetanoz aşısına karşı bağımsızlığı olmayan 48 sarkoidoz hastası ve 33 sağlıklı kontrol grubuna 3 doz difteri-tetanoz aşısı uygulanarak sonrasında tetanoz toksoidi IgG antikor düzeyleri incelendi (3). Elde edilen sonuçlarda sarkoidoz hastalarında sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yetersiz antikor yanıtı gösterildi. Sarkoidoz hastalarında yeterli antikor seviyelerine sahip olma oranı ile hastalık süresi, aktivasyon durumu ve radyografik evreleme arasında bir ilişki tespit edilmedi. Ancak, yetersiz tetanoz antikor seviyelerine sahip hastalarda ortalama lenfosit sayısı anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu sonuçlar, sarkoidoz hastalarının tetanoz aşlarına sağlıklı kontrollere kıyasla daha az cevap verdiğini gösteriyor. Bu da sarkoidoz hastalarının, hipoaktivite gösteren bir humoral bağımsızlık sistemine sahip olabileceğini destekleyebilir. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda sarkoidoz hastalarında tetanoz aşısına karşı gözlenen azalmış antikor üretiminin, immünoglobulin üretimindeki eksikliğe bağlı olabileceğini bu durumun da sarkoidozda hücrel bağımsızlık sistemi bozukluğu nedeniyle spesifik T yardımcı hücre uyarısının eksikliği ile açıklanabileceğini bildirmiştir.

Tavana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (72) sarkoidozlu 23 hasta ve 26 sağlıklı kontrol grubuna influenza aşısı yapıldı. H1N1, H3N2 ve B influenza virüsü antijenlerine karşı antikor titreleri aşılama öncesinde ve aşılamanın ardından 1 ay sonra değerlendirildi. Bu çalışmada önceki çalışmanın tersine, sarkoidozlu hastaların ve sağlıklı kontrollerin influenza aşısına benzer serolojik yanıt verdiği

görüldü. Cinsiyete gelince, her iki gruptaki kadın katılımcılar tüm antijenlere karşı antikorlarda daha büyük bir artış gösterdi, ancak sadece B antijeni için anlamlıydı. 24 saatlik idrar kalsiyumu , H1N1 ve H3N2 antijenlerine karşı antikor artışının büyüklüğü ile bağımsız olarak ilişkilendirildi. ACE kan seviyesi, B antijenine karşı antikor yanıtının daha düşük olmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirildi. Daha yüksek solunum artık hacmi, H3N2 antijenine karşı antikor titrinin büyüklüğündeki artışların daha az olmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirildi. (72)

Ancak, Seyhan ve arkadaşları tarafından yapılan ve Tavana ve arkadaşları tarafından yapılan her iki çalışmada da sarkoidoz kohortlarındaki hastaların immünsüpresif ilaçlar alıp almadığını açıklığa kavuşturulmadı. Bu nedenle, sarkoidozdaki aşılamanın etkililiği net bir şekilde belirlenmemiştir. (7)

Sarkoidoz hastalarının farklı aşılarla verdiği farklı sonuçlar değerlendirildiğinde Covid-19 aşısı etkinliğinin bu hastalarda nasıl sonuçlanacağı muammadır. Sarkoidoz hastalarında tedavinin temelini glukokortikoidler oluşturur. Diğer ajanlar ise steroid azaltıcı methotrexate ya da TNF- alfa inhibitörleri ve/veya B hücre sayısını azaltan biyolojik ajanlardır ve refrakter hastalıkta kullanılabilir. Tedavi alan hastalarda aşısı etkinliğinin ayrıca değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Literatürde sarkoidoz hastalarında doğrudan Covid-19 aşısı etkinliğini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritemomatozis (SLE), psöriatik artrit (PsA), spondiloartrit (SpA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün inflamatuvar hastalarda yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Ammitzbøll ve arkadaşları tarafından SLE ve RA alt tiplerinden oluşan 134 hastada yapılan çalışmada hastaların BNT162b2 aşısı öncesi ve ikinci aşının ardından SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorlar ölçüldü. Hastaların %77'si aşısı tespit edilebilir serolojik yanıt verebildi. Steroid kullananların 2/3' ün de antikor yanıtı gözlenirken, Rituximab tedavisi alan hastaların yalnızca %24'ünün aşısı sonrası serumlarında tespit edilebilir anti-SARS-CoV-2 antikorları bulundu. Bulgular B hücresi azaltan tedavi alan hastalara özel dikkat gerektirdiğini göstermektedir (73)

2021 yılında Boyarsky ve arkadaşları tarafından inflamatuvar artrit, SLE, sjögren, miyozit, vaskülit tanılarını içeren 123 hastada yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 mRNA aşılarının ilk dozuna verdikleri antikor yanıtlarını incelendi. SARS-CoV-2 antikorlarını aşı öncesi ve ikinci aşı dozu öncesinde test edildi. Hastalık grupları veya genel immünomodülatuar tedavi kategorileri arasında fark bulunmadı. Ancak mikofenolat veya rituksimab içeren rejimlerde antikor yanıtı geliştirme olasılığı istatistiksel olarak daha düşüktü. Genç hastalarda daha yaşlı olanlara göre antikor düzeylerinin daha yüksek seyrettiği de görüldü (74) Biyolojik ajan tedavileri alanlarda almayanlara göre antikor yanıtının daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ((75–77)). Yaşlı ve genç hastalar arasında antikor yanıtının farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttu.(75)

İnflamatuvar hastalıklarda aşı etkinliğini gösteren çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrol grupları yoktu. Ancak yakın tarihli yapılmış çok merkezli bir çalışmada tanıları RA, PsA, SpA, SLE, vaskülit, miyozit tanıları olan 686 hasta ve 121 sağlıklı grup ikinci doz BNT162b2 mRNA aşı sonrası SARS-CoV-2 spike S1/S2 proteinlerine karşı serum IgG antikor seviyeleri açısından karşılaştırdı. Aşılama sonrasında, hasta grupta seropozitiflik oranı ve S1/S2 IgG seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşüktü. Azalmış immünogenite risk faktörleri arasında ileri yaş ve glukokortikoid, rituksimab, mikofenolat mofetil ve abatacept tedavisi bulunmaktaydı. Rituksimab, seronegatif bir yanıtın (seropozitiflik %39) ana nedeniydi. Glukokortikoid alan 130 hastadan 86 tanesinde seropozitiflik görülürken, glukokortikod monoterapi tedavisi alan 13 hastadan 10'unda seropozitiflik görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (76).

Benzer şekilde başka bir çalışmada (78) 42 kişiden oluşan sağlıklı grup ile 26 kişiden oluşan kronik inflamatuvar hastalığa sahip hasta grubunun mRNA aşı sonrası antikor titreleri ELISA ile değerlendirildi. Tüm çalışma katılımcılarında SARS-CoV-2 antikorları ve nötralize edici aktivite tespit edilebildi. IgG titreleri, hastalarla kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Tedavi grupları karşılaştırıldığında, antikor yanıtları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ciddi advers etkiler gözlemlenmedi ve hiçbir hastada hastalık alevlenmesi yaşanmadı.

Aşılanın toplumlarda yaygın bir şekilde kullanılması ve uzun süreli gözlemler sonrasında klinisyenlerin hastalık ile ilgili tecrübeleri arttı. Ve sonrasında hastalığı doğal geçirenlerde aşılama göre serokonversiyonun daha yüksek ve uzun süreli olduğu gösteren yayınlar literatüre girdi (79).

Covid-19 pandemi sırasında başlatılan aşı çalışmalarında immunsupressif ve/veya otoimmün hastalığı olan kişiler Faz çalışmalarına dahil edilmemişlerdir. Bu nedenle aşılamanın etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili gerek sarkoidoz gerekse diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda net bilgi sahibi olunamamıştır. Aşılanma protokollerinin tamamlandığı günümüzde bu hastalarda da aşılamanın etkin ve güvenilir olduğu söylenebilir. Ancak bizim çalışmamız yürütülürken henüz literatüre girmiş ve sarkoidoz hastalarında Coronavac aşı etkinliğini değerlendiren bir çalışma yayınlandı. Atahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (79) hastalığı geçirip aşılanmamış olan ve hastalık geçirmeyip sadece coronavac aşısı olan sarkoidoz hastalarında hücresel ve humoral cevap değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda doğal hastalık geçirenlerde immün cevabın aşılanana göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu, aşılanma ile sarkoidoz hastalarında yeterli immüitenin oluşmadığı gösterildi. Çalışma sonuçları bizim çalışmamız ile örtüşmemektedir. Sözü edilen çalışmada sadece inaktif aşı olan coronavac aşısı kullanılmıştır bizim çalışmamızda ise her iki grupta da inaktif ve RNA aşısı olan hastalar mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda da aşılama arasında antikor cevabı açısından fark izlenmedi.

Sonuç olarak çalışmamız sarkoidoz hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı olarak Covid-19 aşı etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında da sağlıklı gruptakiler gibi Covid-19 aşısına karşı yeterli antikor cevabının oluştuğu gösterildi. Hastalarda alt grup analizleri hasta sayısının azlığından dolayı yeterli olmasa da hasta yaşı, komorbidite varlığı ve sigara kullanımının antikor oluşumunu etkilemediği gösterilmiştir. Braun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (75) çalışmamızda olduğu gibi antikor yanıtı ve yaş arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı, Boyarsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (74) ise genç hastalarda daha yaşlı olanlara göre antikor düzeylerinin daha yüksek seyrettiği de görüldü.

Byrne ve arkadaşlarının (70) yürüttüğü çalışmada sarkoidoz hastalarının EBV ve HSV antijenine karşı sağlıklı gruba kıyasla yüksek antikor yanıtı oluşturdu. Pasquali ve arkadaşlarının (71) yürüttüğü çalışmada sarkoidoz hastalarının spesifik pokeweed mitojen antijenine karşı antikor oluşturmayıp EBV antijenine karşı antikor oluşturdu. Bizim çalışmamızda da sarkoidoz hastalarında da sağlıklı gruptakiler gibi Covid-19 aşısına karşı yeterli antikor cevabının oluştuğu gösterildi. EBV ve HSV antijenlerinin sarkoidoz etiyopatogenezinde hala şüpheli bir yere sahip olması Covid-19 hastalığının da sarkoidoz etiyopatogenezinde etkili olabileceğini düşündürülebilir. Çalışmamızda ileri evre sarkoidoz hastalarında ve immunsupresif tedavi alan sarkoidoz hastalarında antikor titresinin artmış olması bu şüpheyi arttırmıştır. Literatürde Covid-19 enfeksiyonu sonrası kardiyak sarkoidoz vakası(5) ve Covid-19 aşısı sonrası görülen cilt granülomları ile seyreden sarkoidoz vakalarının(80) bildirilmesi bu konuda daha fazla araştırma yapılma ihtiyacını daha da arttırmıştır.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir.

Analize alınan hastalarda yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşamadı. Bu durum, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamış olabilir. Hasta sayısının azlığı alt gruplarda her hastalık evresinde hasta olmaması ve aktif immunsupresyon kullanan hasta sayısının az olması gibi kısıtlılıkları da beraberinde getirdi.

Pandemi döneminde yürütülen çalışmamızda antikor düzeyinin 2. doz aşısı sonrasında 15-60. günlerde ölçülmesi planlanmıştır. Ancak sağlık politikalarının değişmesi ve 3. doz aşılarda yapılması sebebi ile hasta sayısı daha da azaldığı için bu süre genişletildi.

Tek tip aşı kullanılmaması da kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız sarkidoz hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı olarak Covid-19 aşısı etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda sarkoidoz hastalarında da sağlıklı gruptakiler gibi Covid-19 aşısına karşı yeterli antikor cevabının oluştuğu gösterilmiştir.





7. KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Aug 1;160(2):736–55. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
2. Bilir Muammer, Mert Ali, Sipahi Sevtap, Tabak Fehmi, Karayel Tuncer, Özaras Reşat, et al. Sarkoidoz Hastalarında Hepatit B Aşılması Sonuçları. *KLİMİK Derg.* 2000;69–70.
3. Seyhan EC, Günlüoğlu G, Altin S, Cetinkaya E, Sökücü S, Uzun H, et al. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2012 Mar;29(1):3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311117>
4. Tana C, Cinetto F, Mantini C, Bernardinello N, Tana M, Ricci F, et al. Sarcoidosis and COVID-19: At the Cross-Road between Immunopathology and Clinical Manifestation. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
5. Bollano E, Polte CL, Mäyränpää MI, Oldfors A, Bergh N, Lehtonen J, et al. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis after COVID-19 infection. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2022 Dec 22;9(6):4298–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.14088>
6. Atahan E, Çalışkaner Öztürk B, Akçin R, Sarıbaş S, Kocazeybek B. Humoral and Cellular Immunity to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Vaccination in Patients with Sarcoidosis. *Balkan Med J* [Internet]. 2023 Jan 24;40(1):34–9. Available from: <http://balkanmedicaljournal.org/pdf.php?id=2458>
7. Manansala M, Chopra A, Baughman RP, Novak R, Lower EE, Culver DA, et al. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 Apr 30;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.672028/full>
8. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2022 Jan 1;21(1):102927. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997221002020>
9. Abakay O. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* [Internet]. 2016 Jan 18;2(3):379–86. Available from: http://www.guncelghs.org/upload/pdf_1420557862.pdf
10. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* [Internet]. 2001 Sep [cited 2023 Jul 25];32:56s–68s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11816825>
11. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Apr 10;9(4):1081. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1081>
12. Müsellim B. Dünyada ve Türkiye’de Sarkoidoz. *Sarkoidoz Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. 2023;

13. de Boer S, Wilsher M. Review Series: Aspects of Interstitial lung disease: Sarcoidosis. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2010 Nov 17;7(4):247–58. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479972310388352>
14. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2023 Jul 24];103(6):907–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611108004526>
15. Yamamoto M. [The concept, definition and diagnostic criteria of sarcoidosis]. *Nihon Rinsho* [Internet]. 1994 Jun [cited 2023 Jul 25];52(6):1426–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046818>
16. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, et al. Job and Industry Classifications Associated With Sarcoidosis in a Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* [Internet]. 2005 Mar;47(3):226–34. Available from: <http://journals.lww.com/00043764-200503000-00004>
17. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2002 Sep;8(5):424–8. Available from: <http://journals.lww.com/00063198-200209000-00014>
18. SCHÜRMAN M, LYMPANY PA, REICHEL P, MÜLLER-MYHSOK B, WURM K, SCHLAAK M, et al. Familial Sarcoidosis Is Linked to the Major Histocompatibility Complex Region. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2023 Jul 24];162(3):861–4. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.162.3.9901099>
19. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2023 Jul 24];2(2):123–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260013702765>
20. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 May 1;6(5):389–402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326001830064X>
21. Moller DR, Chen ES. Genetic Basis of Remitting Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2002 Oct;27(4):391–5. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2002-0164PS>
22. van Maarsseveen ACMTh, Veldhuizen RW, Stam J, Alons CL, Mullink H. A quantitative histomorphologic analysis of lymph node granulomas in sarcoidosis in relation to radiological stage I and II. *J Pathol* [Internet]. 1983 Apr;139(4):441–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711390405>
23. Gerke AK, Hunninghake G. The Immunology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep;29(3):379–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523108000439>
24. Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. 2002;

25. McKee AS, Atif SM, Falta MT, Fontenot AP. Innate and Adaptive Immunity in Noninfectious Granulomatous Lung Disease. *The Journal of Immunology*. 2022 Apr 15;208(8):1835–43.
26. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2007 Dec 19;2(1):46. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-46>
27. BAUGHMAN RP, TEIRSTEIN AS, JUDSON MA, ROSSMAN MD, YEAGER H, BRESNITZ EA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2023 Jul 24];164(10):1885–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
28. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* [Internet]. 2021 Mar 31;10(4):766. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/766>
29. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *American Journal of the Medical Sciences*. 2010;339(1):1–4.
30. Lynch J, Ma Y, Koss M, White E. Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Feb;28(1):053–74. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-970333>
31. Scadding JG. Prognosis of Intrathoracic Sarcoidosis in England. *BMJ* [Internet]. 1961 Nov 4;2(5261):1165–72. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.2.5261.1165>
32. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 20;76(16):1878–901. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510972036410X>
33. Jabs DA, Johns CJ. Ocular Involvement in Chronic Sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1986 Sep;102(3):297–301. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939486900012>
34. Judson MA. Sarcoidosis: Clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *American Journal of the Medical Sciences*. 2008;335(1):26–33.
35. Dubrey SW, Sharma R, Underwood R, Mittal T. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis and management. Vol. 91, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2015. p. 384–94.
36. Editörü B, Okutan O. TÜSAD Göğüs Hastalıkları İnterstisyel ve İmmunolojik Akciğer Hastalıkları. 2019.
37. Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni E. Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Aug 27;38(04):437–49. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1603766>
38. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with

- Pathologic Correlation. *RadioGraphics* [Internet]. 2010 Oct;30(6):1567–86. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.306105512>
39. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* [Internet]. 2006 Oct;47(10):1571–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015889>
 40. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Jul 1;91(7):946–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619616300301>
 41. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. Vol. 49, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2015. p. 63–78.
 42. Ramos-Casals M, Retamozo S, Sisó-Almirall A, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, Brito-Zerón P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019 Apr 3;15(4):391–405. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1568240>
 43. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung* [Internet]. 2016 Feb 13;194(1):91–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00408-015-9826-3>
 44. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2023 Jul 23];201(8):e26–51. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202002-0251ST>
 45. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet* [Internet]. 2014 Mar;383(9923):1155–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613606807>
 46. Prasse A. The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016 Aug 22;113(33–34):565–73. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0565>
 47. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep;29(3):533–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523108000312>
 48. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Sep 8;73(1):529–57. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
 49. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 May 3;46(5):846–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05991-x>
 50. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020 [cited 2023 Jul 30]; Available from:

<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

51. Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2020;151(5):401. Available from: https://journals.lww.com/ijmr/Fulltext/2020/51050/Clinical_management_of_COVID_19.4.aspx
52. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* [Internet]. 2020 Apr 2;14(2):126–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-020-0767-8>
53. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 Jun 1;80(6):607–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301651>
54. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 Apr;58(4):711–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467920302699>
55. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* [Internet]. 2020 Apr 28;11(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00722-20>
56. Carter LJ, Garner L V., Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci* [Internet]. 2020 May 27;6(5):591–605. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00501>
57. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* [Internet]. 2020 Apr 28;14(4):3822–35. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.0c02624>
58. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
59. Bekis Bozkurt H. An Overview of Vaccine Rejection and Review of Literature. *Kafkas Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2018;8(1):71–6. Available from: https://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=kafkas&plng=tur&un=KJMS-12754
60. Kis Z, Shattock R, Shah N, Kontoravdi C. Emerging Technologies for Low-Cost, Rapid Vaccine Manufacture. *Biotechnol J* [Internet]. 2018 Dec 10;14(1):1800376. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biot.201800376>
61. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *The Lancet* [Internet]. 2020 Nov 21;396(10263):1614–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620323187>

62. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
63. YALNIZ Z, AKGÜL Ö. Covid-19 Salgını İçin Aşı Çalışmaları İncelemesi Review Of Vaccine Studies For Covid-19 Pandemia. *AYDIN SAĞLIK DERGİSİ* [Internet]. 2015;7(2):97–104. Available from: https://aydinsaglikdergisi.aydin.edu.tr/wp-content/uploads/2021/06/asd_v07i2001.pdf
64. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 Rehberi. 2020.
65. Who. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Global epidemiological situation.
66. YILMAZ EA, ÖZDEMİR Ö. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Patofizyoloji ve İmmün Sistemin Rolünün Klinik Bulgular ve Tedaviye Yansımaları. *Sakarya Medical Journal* [Internet]. 2022 Feb 21; Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.31832/smj.733804>
67. Manansala M, Ascoli C, Albuquerque AG, Perkins D, Mirsaedi M, Finn P, et al. Case Series: COVID-19 in African American Patients With Sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Nov 4;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.588527/full>
68. Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, Rottoli P, Drent M, Sellares J, et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* [Internet]. 2020 Dec 16;37(4):e2020009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33597796>
69. Hedfors E, Holm G, Pettersson D. Lymphocyte subpopulations in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1974 Jun;17(2):219–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4549571>
70. BYRNE EB, EVANS AS, FOUTS DW, ISRAEL HL. A SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF EPSTEIN-BARR VIRUS AND OTHER VIRAL ANTIGENS IN SARCOIDOSIS. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1973 May;97(5):355–63. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/152433/A>
71. Pasquali JL, Godin D, Urlacher A, Pelletier A, Paulit G, Storck D. Abnormalities of in vitro responses to polyclonal activation of peripheral blood lymphocytes in patients with active sarcoidosis. Vol. 15, *European Journal of Clinical Investigation*. 1985.
72. Tavana S, Argani H, Gholamin S, Razavi SM, Keshtkar-Jahromi M, Talebian AS, et al. Influenza vaccination in patients with pulmonary sarcoidosis: efficacy and safety. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2012 Mar;6(2):136–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-2659.2011.00290.x>
73. Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, Risbøl Vils S, Elbæk Mistegård C, Dahl Johannsen A, et al. Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 2021 Sep 17;3(9):622–8. Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>
74. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with

- rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Aug 1;80(8):1098–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220289>
75. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryes S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Oct 1;80(10):1317–21. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220503>
 76. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Oct 1;80(10):1330–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220647>
 77. Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Cassaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Dec 1;80(12):1635–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220862>
 78. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Oct 1;80(10):1306–11. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
 79. Atahan E, Çalışkaner Öztürk B, Akçin R, Sarıbaş S, Kocazeybek B. Humoral and Cellular Immunity to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Vaccination in Patients with Sarcoidosis. *Balkan Med J* [Internet]. 2023 Jan 24;40(1):34–9. Available from: <http://balkanmedicaljournal.org/pdf.php?&id=2458>
 80. Albers CC, Metze D, Steinbrink K, Böhm M. Systemic Sarcoidosis with Cutaneous Tattoo Involvement Following COVID-19 Vaccination. Vol. 103, *Acta Dermatovenereologica*. Medical Journals/Acta D-V; 2023.