



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖğÜS HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**SARKOİDOZDA PD-1 VE PD-L1 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK DEğERİ**

Dr. Ayşe Kevser ERDÖL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SARKOİDOZDA PD-1 VE PD-L1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Ayşe Kevser ERDÖL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serap DURU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğimin en önemli kademesi olan uzmanlık eğitimimin sonunda kliniğimde çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, bilimsel tecrübelerinden faydalanmamın yanısıra insani ve ahlaki değerlere bağlılığıyla meslek hayatım boyunca örnek alacağım, değerli hocam Göğüs Hastalıkları Kliniği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Bahar KURT'a,

Tezimin planlaması ve yazımında her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bilimsel birikimi ve öngörüsü ile her aşamada sabırla yol gösteren danışman hocam sayın Doç. Dr. Serap DURU'ya,

İhtisas eğitimim boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Hikmet FIRAT ve Prof. Dr. Melike Bağnu YÜCEEĞE'ye, çalışma konumuyla ilgili olarak, hastalarımın patoloji preperatlarının değerlendirilmesinde bana yardımcı olan ve katkı sağlayan Patoloji Kliniği'nden sayın Uzm. Dr. Tuğba TÜRKMEN TAŞKINOĞLU'na,

Özellikle uzmanlık eğitimi sürecimize denk gelen pandemide fedakarca ve cesurca çalışan, her zor anımda bana destek olan eşkıdemlilerim, kıymetli dostlarım Uzm. Dr. Kerem ENSARİOĞLU, Uzm. Dr. Deniz AKÇAYÖZ'e ve Uzm. Dr. Selma YALÇIN'a ve birlikte çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Meslek hayatım boyunca birlikte çalıştığım bütün uzman hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımın başında itibaren maddi manevi desteklerini esirgemeyen yetişmemde büyük emeği olan annem Şenay AKAR'a, hekimlik mesleğini bana ilk tanıtan ve etik anlayışı ile bana her zaman yol gösteren meslektaşım, babam Dr. Halil AKAR'a ve kardeşlerim Mehmet Furkan ve Yasin'e,

Mesleki heyecanı hiç bitmeyen, bilime ve akademiye olan inancı ve bağlılığıyla örnek aldığım, desteğini her daim hissettiğim kayınpederim, babam Prof. Dr. Cevdet ERDÖL'e,

Bana olan inancını hiç kaybetmeyen her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim, sevgili eşim, meslektaşım Uzm. Dr. Mehmet Akif ERDÖL'e, yoğun çalışma sürecimde, en yorgun zamanlarımda bile bana varoluşuyla mutluluk veren, sevgili oğlum, biricik Ömer'ime,

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

Dr. Ayşe Kevser ERDÖL

Ankara, 2021



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
2.2.1. Endojen Aktivasyon	5
2.2.2. Latent Enfeksiyonlar.....	7
2.2.3. Genetik.....	8
2.2.4. İmmünopatogenez.....	10
2.2.4.1. Antijen Sunumu.....	11
2.2.4.2. T Helper Yanıtı.....	11
2.2.4.3. Serum Amiloid-A (SAA) ve Diğer T Lenfositlerin Rolü.....	12
2.3. PATOLOJİ.....	15
2.4. KLİNİK.....	16
2.4.1. Akciğer ve Mediyasten Tutulumu	18
2.4.2. Cilt Tutulumu	19
2.4.3. Göz Tutulumu	19
2.4.4. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu	20
2.4.5. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	20
2.4.6. Periferik Lenfadenopati ve Dalak Tutulumu.....	20

2.4.7. Kalp Tutulumu.....	20
2.4.8. Sinir Sistemi Tutulumu	21
2.4.9. Nadir Organ Tutulumları.....	21
2.5. TANI.....	21
2.5.1. Histopatoloji.....	22
2.5.2. Labaratuvar Testleri.....	24
2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)	27
2.5.5. Tüberkülin Deri Testi (PPD)	27
2.6. AYIRICI TANI.....	29
2.7. TEDAVİ.....	30
2.7.1. Kortikosteroid Tedavi.....	31
2.7.2. Kortikosteroid Dışı Tedavi.....	31
2.7.3. Biyolojik Ajanlar.....	32
2.8. PROGNOZ	32
2.9. PD-1 ve PD-L1.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	38
3.2. PULMONER SARKOİDOZ TANISI.....	39
3.3. TEDAVİ.....	41
3.4. PROGNOZ VE TAKİP	41
3.5. PD-1 VE PD-L1'İN HİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	44
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
ACCESS	: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
ALP	: Alkalen Fosfataz
APC	: Antijen Sunan Hücre
ATS	: Amerikan Toraks Topluluğu
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
Bcl-XL	: B Hücre Lenfoma – Extra Large
BTNL	: Butirofilin Benzeri Protein 2
CRP	: C-Reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
DISR	: İlaç İlişkili Sarkoid Reaksiyon
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: Avrupa Solunum Topluluğu
FDG-PET	: 18- Fluoro-2-Deoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FEV1	: Zorlu Ekspiratuvar Volum Birinci Saniye
FOB	: Fiber Optik Bronkoskopi
FoxP3	: Forkhead Box P3
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HIV	: Human İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Lökosit Antijen
ICOS	: İndüklenebilir T Hücre Kosimilatör Sistemi
IFN- α	: İnterferon-Alfa
IFN- β	: İnterferon-Beta
IFN- γ	: İnterferon-Gama
IGF-1	: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1

IL	: İnterlökin
IPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMP	: Matriks Metelloproteinaz
MR	: Manyetik Rezonans
MTX	: Metotreksat
NK	: Natural Killer
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölümü-1
PD-L1	: Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı -1
PI3K	: Fosfoinozid-3 Kinaz
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PPD	: Pürifiye Protein Türevi (Tüberkülin Deri Testi)
PTH	: Parathormon
SAA	: Serum Amiloid A
sACE	: Serum Anjiyotensin Konverting Enzim
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SS	: Standart Sapma
STAT	: Sinyal Transdüseri Transkripsiyon Aktivitörü
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TBB	: Transbronşiyal Biyopsi
TBİA	: Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyonu
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör - α
Toraks BT	: Toraks Bilgisayarlı Tomografi
Treg	: T reglatuvar Hücre
VATS	: Video Yardımlı Torasik Cerrahi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WASOG	: The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
ZAP-70	: Zeta Associated Protein of 70 kDa

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sarkoidoza Sebep Olan İlaçlar ve Tedaviler.....	6
Tablo 2. Sarkoidoz ile İlişkili HLA Genleri.....	9
Tablo 3. Granülom Oluşumunda Görevli Sitokin ve Kemokinler.....	10
Tablo 4. Sarkoidozda Organ Tutulum Oranları ve Klinik Özellikleri.....	17
Tablo 5. Sarkoidozun Evreleri ve Radyolojik Özellikleri.....	26
Tablo 6. Sarkoidoz Tanısında Yardımcı Klinik Özellikler.....	28
Tablo 7. Sarkoidozun Ayırıcı Tanısında Yer Alan, Granülom ile Seyreden Hastalıklar.....	29
Tablo 8. Sarkoidozda Kullanılan Tedavi Basamakları.....	30
Tablo 9. Sarkoidoz Aktivite Belirteçleri.....	33
Tablo 10. PD-1/ PD-L1 Etkileşiminin Etkileri.....	37
Tablo 11. PD-1 ve PD-L1 Antikor Kitlerinin Özellikleri.....	43
Tablo 12. Çalışmamıza Katılan Hastaların Demografik Özellikleri.....	45
Tablo 13. Hastaların Klinik Özellikleri.....	46
Tablo 14. Hastaların Evrelere Göre Dağılımı.....	47
Tablo 15. Hastaların Evrelerine Göre SFT ve Radyolojik Özellikleri.....	48
Tablo 16. Sarkoidozlu Hastaların Evre ve Tedaviye Göre Prognostik Özellikleri.....	49
Tablo 17. Tanı Yöntemine Göre PD-1 Boyanma Durumu.....	50
Tablo 18. PD-L1 Yüzdesi ile Prognoz İlişkisi.....	51
Tablo 19. PD-L1 Boyanma Yüzdesi ve Klinik Özellikler.....	51
Tablo 20. PD-L1 Boyanma Şiddeti ve Klinik Korelasyon.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sarkoidoz Etiyolojisi.....	5
Şekil 2. Sarkoidozun İmmünolojisi.....	13
Şekil 3. Sarkoidozun Çevresel ve Genetik Etki Şeması.....	14
Şekil 4. CD28 Ko-Reseptör Ailesi.....	34
Şekil 5. PD-1 ve PD-L1'in Hücre İçi Etki Mekanizması.....	35
Şekil 6. Sarkoidozda Akut ve Kronik Hastalık ile Prognoz İlişkisi.....	42
Şekil 7. Sarkoidozlu Hastaların Takiplerine Göre Prognozları.....	49
Şekil 8. Evreye Göre PD-L1 Boyanma Şiddeti.....	52

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Pulmoner Sarkoidoz Granülom Histolojisinin Diğer Granümatöz Akciğer Hastalıkları ile Karşılaştırılması..... 15
- Resim 2.** PD-1'in İmmünohistokimyasal Boyanma ile Değerlendirilmesi..... 50
- Resim 3.** PD-L1'in İmmünohistokimyasal Boyanma ile Değerlendirilmesi..... 52



ÖZET

Amaç: Sarkoidoz, etyolojisi henüz bilinmeyen, akciğer başta olmak üzere tüm organlarda non-kazeifiye granülamatöz lezyonlar ile seyreden bir hastalıktır. Sarkoidozdaki granülomların oluşumunda rol oynayan mekanizmaların bir kısmı bilinse de, immünopatolojisi hakkında kesin bir veri henüz yoktur. Malign hastalıklar başta olmak üzere T hücre aracılı immün yanıtın düzenlenmesi için önemli bir kontrol noktası olan Programlanmış Ölüm-1 (PD-1) / PD-L1 yolunu hedefleyen tedavi seçenekleri giderek yaygınlaşmaktadır. Akciğer fibrozisi ile seyredebilen sarkoidoz gibi granülamatöz ya da interstisyel akciğer hastalıklarının patofizyolojisinde de bu yolağın rol oynadığı düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada sarkoid granülomlarında PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ve prognostik önemini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Mart 2015 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran, mediastinal lenf nodlarında endobronşiyal ultrasonografi yada mediastinoskopi ile alınan TBİA örneklerinde sarkoidoz tanısı konan 48 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri kaydedildi. Takip süresi 1 yılın üzerinde olan hastalar remisyon, stabil hastalık ve progrese hastalık döneminde olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastanemiz patoloji kliniğinde Mediastinal lenf nodlarından alınan TBİA örneklerini içeren parafin bloklar PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu için immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak boyandı. PD-1 için boyanan hücre sayısı, PD-L1 için boyanma şiddeti ve yüzde değeri kaydedildi. İstatistiksel veriler Windows yazılımına uygun IBM SPSS Statistics, Version 20.0. (IBM Corp., Armonk, New York, USA) programıyla analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 28'i kadındı ve ortalama yaş 47 ± 12.1 olarak bulundu. EBUS ve mediastinoskopi ile alınan doku biyopsilerinde saptanan granülom dokuları 5 (%10) hastada, immünohistokimyasal yöntemle PD-1 antikoruna pozitif boyanırken 43'ünde (%90) boyanma saptanmadı. Tüm doku granülomları PD-L1 ile %80-100

pozitif boyanmasına rağmen klinik, labaratuvar, solunum fonksiyon testleri, boyanma şiddeti, boyanma yüzdesi ve prognoz arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız sarkoidozdaki lenf dokusu granülomlarında PD-1 ekspresyonunun görülmemesi, PD-1 eksikliğinin granülom oluşumunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımızın daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, Granülom, PD-1, PD-L1



ABSTRACT

Aims: Sarcoidosis is a disease of unknown etiology, which causes non-caseating granulomatous reaction in all organs, especially the lung, and may result in fibrosis. Although some of the mechanisms involved in the formation of non-caseating granuloma in sarcoidosis are known, there is no definite information about its immunopathology yet. Treatment options targeting PD-1 / PD-L pathway, which is an important checkpoint for the regulation of T cell-mediated immune response, especially in malignant diseases, are becoming increasingly common. This pathway is thought to play a role in the pathophysiology of granulomatous or interstitial lung diseases such as sarcoidosis, which can progress with fibrosis. In our study, PD-1 and PD-L1 expression and prognostic significance of sarcoidosis granulomas were investigated.

Methods: In this study, 48 patients who applied to SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM Chest Diseases Clinic between March 1, 2015 and June 1, 2020 and were diagnosed with sarcoidosis in TBNA samples taken by endobronchial ultrasonography or mediastinoscopy in mediastinal lymph nodes were included. Demographic, clinical laboratory and radiological characteristics of the patients were recorded. Patients with a follow-up period of more than 1 year were divided into 3 groups as remission, stable disease and progressive disease. Paraffin blocks containing TBNA samples taken from mediastinal lymph nodes in the pathology clinic of our hospital were stained for PD-1 and PD-L1 expression using immunohistochemical methods. The number of cells stained for PD-1, the staining intensity and percentage value for PD-L1 were recorded. Statistical data IBM SPSS Statistics, Version 20.0 for Windows software. (IBM Corp., Armonk, New York, USA) program.

Results: Sarcoidosis patients (28 women and 20 men) with a mean age of 47 years were included in the study. Granuloma tissues detected in tissue biopsies taken by EBUS and mediastinoscopy in 5 of the patients were stained positive for PD-1 antibody by immunohistochemical method, while no staining was detected in 43

(90%) patients. Although 80-100% positive staining of tissue granulomas with PD-L1, there was no significant relationship between clinical, laboratory, pulmonary function test, prognosis, staining severity and percentage.

Conclusion: The absence of PD-1 staining in lymph tissue granulomas taken with the diagnosis of sarcoidosis supports our hypothesis that PD-1 deficiency may cause granuloma formation.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz, etiyojisi henüz bilinmeyen, akciğer başta olmak üzere tüm organlarda non-kazeifiye granümatöz reaksiyon oluşturan ve fibrozis ile sonuçlanabilen bir hastalıktır (1).

Çoğunlukla 20-40 yaşları arasındaki genç erişkinlerde saptanmaktadır. Genel görülme oranı yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerine göre değişmektedir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen etiyojisi aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli sitokinler, bunların reseptörleri, gen poliformizmleri aktivitenin belirteci veya prognostik faktörleri olarak araştırılmasına rağmen bu genetik ve çevresel faktörlerin ne olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Sarkoidoz oluşumunun mekanizması belli olmadığından tedavisinde de hastalığa spesifik medikal tedavi bulunmamaktadır. Günümüzde inflamasyonun baskılanmasını içeren tedaviler uygulanmaktadır (2).

Sarkoidozun tanısal histopatolojik bulgusu, etkilenen organda kazeifikasyon içermeyen multifokal ve uniform görünümlü, epitelooid histiyositlerden oluşan granümatöz inflamasyondur (3). Çeşitli inflamatuvar sitokinlerin artmasıyla anti-inflamatuvar süreç baskılanmaktadır. Sarkoidoz hastalarının önemli kısmında spontan remisyon görülürken, bazı hastalar stabil kalmakta veya progresif hastalığa ilerlemektedir (4).

Kullanımı gün geçtikçe artan immünoterapi uygulamaları, onkoloji’de bir devrim niteliği taşımaktadır. James Allison tarafından 1990 yılında keşfedilen CTLA-4 antijeni ve sonrasında Takasu Honjo tarafından bulunan PD-1 ve ligandı olan PD-L1 sayesinde hedefe yönelik daha az yan etki ve daha iyi yanıt alınan medikal tedaviler geliştirilmiştir. Bu buluşlar iki bilim insanına 2018 yılında Nobel Tıp Ödülü kazandırmıştır. İlk keşfedildiğinde kemoterapiden sonraki seçenek olan immünoterapi, artık birçok kanserde ilk basamakta kullanılmaktadır. En sık kullanıldığı durumlar, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, baş-boyun kanseri, renal ürotelyal karsinom, Hodgkin lenfoma, Merkel hücreli karsinoma gibi solid tümörlerdir (5).

Hastaya kemoterapiye göre oldukça konfor sağlayan immunoterapininin en sık yan etkisi yorgunluk iken, bazı hastalarda immün reaksiyonlar görülebilmektedir. Akciğerde görülen en sık yan etki pnömonitistir. Son yıllarda PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyonu saptanan hastalarda immünoterapi kullanımı sırasında sarkoid benzeri reaksiyonlar saptanmaya başlanmıştır. Bildirilen bu reaksiyonların çoğu lenf nodu ve ciltte görülen sarkoid granülomlar şeklindedir (6).

Bu noktada, sarkoidoz hastalarındaki granülom oluşumunda PD-1'in ve PD-1'in ligandı olan PD-L1'in etkisi olabileceği düşünölmektedir. Bu çalışmada sarkoidoz tanısı alan EBUS veya mediastinoskopi ile alınan mediastinal lenf nodu biyopsilerinde immünohistokimyasal olarak PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyinin hastalığın evresi, klinik, radyolojik özellikleri ve solunum fonksiyon testleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen, dokuda T lenfositlerin, makrofajların ve asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilen devhücrelerin birikimiyle karakterize, non kazeifiye granülomlar ile seyreden ve tüm organları tutabilen bir hastalıktır. Başta akciğerler olmak üzere göz, cilt, lenf nodları gibi birçok sistemde görülebilir. Tek bir organda sınırlı kalabileceği gibi birden çok organ da etkilenebilir (1).

2.1.1.Tarihçe

Sarkoidoz tanısı ilk kez, ağrısız cilt lezyonları olan hastalarda, 1877 yılında İngiliz Dermatolog Dr. Jonathan Hutchinson tarafından konulmuş ve “Mortimer hastalığı” olarak adlandırılmıştır. Derinin multiple benign lezyonları adıyla, 1915 yılına kadar deri hastalığı olarak bilinen sarkoidozun, akciğerleri de tutan sistemik bir hastalık olduğu zaman içinde anlaşılmıştır. Besnier Boeck tarafından tanımlanan ‘sarkoidoz’ ismi ise patolojik olarak sarkom tümörüne benzerliğinden ileri gelmektedir (7).

İlerleyen yıllarda birgöz doktoru olan Dr. Christian Frederik Heerfordt, kutanöz lezyonlara gözde üveit, parotis bezlerinde genişleme ve yüz felcinin eşlik ettiği Heerfordt sendromunu tanımlamıştır. Daha sonra 1946’da Dr. Sven Löfgren, eritema nodosum, ateş, bilateral hiler lenfadenopati ve artrit birlikteliğinden bahsetmiştir (8). Sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğunun farkedilmesiyle birlikte tanı ve tedavisinde yıllar içinde büyük aşamalar kaydedilmiştir.

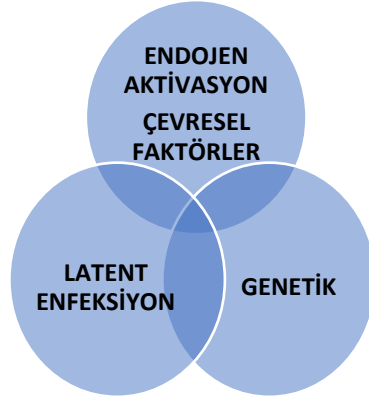
2.1.2. Epidemiyoloji

Sarkoidoz dünya üzerinde bazı coğrafyalarda ve bazı ırklarda daha sık görülmektedir (9). Siyah ırkta, Japonlarda ve Kuzey Avrupa ırklarında (İskandinav ülkelerinde) insidansı fazladır (10). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzer olmakla birlikte 50 yaş üzeri kadınlarda daha sık görülmektedir (9). Hastalık seyri ve organ tutulum oranları arasında da ırklara göre farklılıklar vardır. Örneğin sarkoidozun mortalite ile ilişkisi olan kalp tutulumu, Japon ırkında daha fazlayken, eritema nodosum Avrupa ülkelerinde daha çok görülmektedir. Tüberkülozun yoğun görüldüğü ülkelerde sarkoidoz tanısı atlanabilmektedir (10).

Türkiye’de ilk sarkoidoz tanısı 1954 yılında Dr. Selahattin Akkaynak tarafından bildirilmiştir. Müsellim ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ülkemizdeki sarkoidoz insidansının yüzbinde 4, kadınlarda iki kat fazla, ortalama yaşın 40 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (11).

2.2. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalığın tanımlandığı tarihten bu yana 140 yıl geçmesine rağmen halen hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Milan’da 1988 yılında yapılan sarkoidoz toplantısında “Akciğer üzerine çalışan fizyologları sarkoidoz kadar eğlendiren başka bir hastalık mevcut değil. Açıklanamayan birçok şey var.” cümlesi kurulmuştur (12). Aradan 30 yıl geçmesine rağmen bu cümle halen geçerliliğini korumaktadır. Uzun yıllar bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda çevresel faktörler, genetik özellikler ve coğrafi farklılıkların etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir. Sarkoidoz nedenlerini araştırmak için, Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan geniş kapsamlı ‘A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis’ (ACCESS) çalışmasında mesleksi, çevresel ve genetik temellerin olduğu bildirilmiştir (13).



Şekil 1. Sarkoidoz Etiyolojisi.

Şekil 1’de görüldüğü gibi sarkoidozun etiyolojisinde endojen aktivasyon, çevresel ve genetik faktörlerin birbirinden etkilenecek ortak bir etiyojik durum oluşturdukları düşünülmektedir.

2.2.1. Endojen Aktivasyon (Çevresel Faktörler)

Sarkoidoz sıklığının coğrafi farklılık göstermesi, çevresel maruziyetin bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu olası çevresel faktörler çoğunlukla kırsal yaşam, kereste endüstrisi, pika, şömineler, odun sobaları, yer fıstığı tozunun inhalasyonu, saç spreyi ve ev /iş yeri küfü maruziyetidir (14).

İnhaler maruziyetin akciğerde granümatöz hastalık yaptığının bir kanıtı, sarkoid granülomlarına oldukça benzeyen, berilyum ile temas maruziyeti sonrası ortaya çıkan kronik berilyum hastalığıdır (14). Diğer bir örnek olarak, 2001 yılında gerçekleşen 11 Eylül saldırılarından yaklaşık 4 yıl sonra, bu sahada görev yapan itfaiye çalışanları arasında, sadece akciğer tutulumu ile seyreden sarkoidoz benzeri hastalık tanısında artış olması gösterilebilir (15).

Mesleki maruziyetler arasında askerler, pestisit kullanan endüstri işçileri ve itfaiyeciler riskli gruptadır. Daha önce bilinenin aksine ACCESS çalışmasında sağlık personelinin sarkoidoz için riskli grupta yer almadığı gösterilmiştir (13, 14).

Sigara ile sarkoidoz ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda, ACCESS ile benzer şekilde, sigaranın sarkoidoz riskini azalttığı, insidansının hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde %35-40 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Müsellim ve ark.nın çalışmasında ise hastaların %75'ini sigara içmeyen bireyler oluşturmaktadır(16). Sigara'nın, T-helper 1 (Th1) yanıtını baskılayarak T-helper 2 (Th2) yanıtını arttırmışından kaynaklandığı düşünülmektedir (13). Güncel çalışmalarda sigaranın bu etkisinin, genetik özelliğe göre değiştiği, belli HLA gruplarında sigara ile riskin artabileceği de söylenmektedir (17).

Sarkoidoz hastalığına neden olan malignite, otoimmün hastalıklar ve bazı enfeksiyonlarda kullanılan immün stimülatör ilaçlar mevcuttur. Tablo1'de sarkoidoza neden olduğu düşünülen medikal tedaviler gösterilmiştir (18).

Tablo 1. Sarkoidoza Neden Olduğu Düşünülen Medikal Tedaviler.

Tedavi	İlaç
Sitokinler	IFN- α , IFN- β ve IL-2
İmmün kontrol noktası inhibitörleri	Anti CTLA-4, Anti PD-1, Anti PD-L1 antikorları
Bağışıklık situmilasyonu	Kemik iliği transplantasyonu
HIV'e özgü anti-retroviral tedaviler	Lamuvudin, İndinavir, Efavirenz
Kemoterapi ilaçları	Rituksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Paklitaksel, Karboplatin,
BRAF inhibitörleri	Vemurafenib, Dabrafenib

Sonuçta çevresel maruziyetin sarkoidoz riskini arttırdığı düşünülse de kesin bir ajan tanımlanamamıştır.

2.2.2. Latent Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz bazı ajanlar, histopatolojik olarak sarkoidozu taklit edebilir. Bunların başında mikobakteriler ve mantarlar gelir. Bu enfeksiyon etkenlerinin sarkoidoz gelişiminde rol alıp almadığı sıkça araştırılmıştır (14).

Japon bilim insanları 1978 yılında sarkoidoz tutulumu olan lenf nodlarında *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*) izoleetmiştir (19). Bunu takip eden yıllarda Avrupa merkezli çalışmalar da, granülomlarda bu mikroorganizmaya ait DNA'yı saptayarak teoriyi desteklemiştir. Yapılan araştırmalarda *P. Acnes*'e karşı antikor cevabından farklı olarak 'P. Acnes trigger protein' sadece sarkoidozlu hastaların doku örneklerinde tespit edilmiştir (20,21). Benzer şekilde, *P. Acnes* enfeksiyonunda kullanılan tetrasiklin türevi antibiyotiklerin, kutanöz sarkoid lezyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (22). Ancak sonraki araştırmalarda, *P. Acnes* sağlıklı akciğer dokularında ve sarkoidozda tutulum olmayan lenf nodlarında da saptanmıştır. Bu sonuçlar ile etiolojide *P. Acnes*'in rol oynadığı fikri önemini yitirmiştir. Halen *P. Acnes*'in latent bir enfeksiyon olarak, duyarlılığı olan kişilerde sarkoidoz gelişiminde rol alabileceği düşünen bilim insanları bulunmaktadır (23).

Bazı mantarların, virüslerin ve spiroketlerin muhtemel patojen olabileceği öne sürülmüş ancak bu konuda yeterli kanıt ulaşılamamıştır. Bu patojenlerin sarkoidoz gelişimine etkisi, antiviral bir immün yanıt ya da hipergamaglobulinemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (24).

Sarkoidozun etiolojisinde en fazla araştırılan enfeksiyöz ajan şüphesiz mikobakterilerdir ancak bu ilişki net bir şekilde bilinmemektedir. Mikobakterilerin, sarkoidozu tetiklediği hipotezini destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Gupta ve ark.nın 1980 ve 2006 yılları arasında yaptığı meta-analizde sarkoidoz tanısı alan hastaların %30'unda mikobakterilerin rolü olduğu söylenmiştir (25). Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda da sarkoidoz tanısı alan hastalarda mikobakterilere ait immün cevabın daha fazla geliştiği, hastaların serumlarında mikobakteriyel antijenlere karşı gelişmiş antikorların (*m. tuberculosis* katalaz peroksidaz-mKatG) bulunduğu belirtilmiştir. Buradaki hipotez, bu antikorların sarkoidoz gelişimini tetikleyebileceğidir (14, 26).

Tüm bunlara rağmen sarkoidoz tanısıyla steroid verilen hastalarda tüberküloz reaktivasyonu net olarak gösterilememiştir dolayısıyla etiolojide tüberküloz basilinin olup olmadığı konusu tartışmalıdır (14). Drake ve ark. 2013'te yaptıkları bir çalışmada, tüberküloz tedavisi alan kutanöz sarkoidozlu hastalardagranülomların gerilediği gösterilmiştir. Ancak çalışmanın sonucunda bu durum, uygulanan tedavinin anti-inflamatuvar etkisine bağlanmıştır (27).

Enfeksiyöz ajanlar ve sarkoidoz ilişkisindeki diğer bir düşünce, sarkoidoz granülomu gelişen dokuların, mikobakteri, p.acnes ve diğer mikroorganizmalar için tuzak olabileceğidir (24).

2.2.3. Genetik

Yirminci yüzyılın başlarından beri, sarkoidozlu hastalarda ailesel yatkınlığın olduğu bilinmektedir. ACCESS çalışmasında birinci derece akrabalarda hastalığın gelişme riskinin arttığı tespit edilmesiyle bu bilgi kanıtlanmıştır (13). Türkiye'de Müsellim ve ark.nın yaptığı çalışmada da ailesel sarkoidoz sıklığı %1,1 saptanmıştır (11). Afrika kökenli Amerikalılardayapılan çalışmalarda hayat boyu sarkoidoz riski %2,4 iken, beyaz ırkta bu oran %0,84 saptanmıştır. Hastalığın seyri de genetik olarak bu iki grupta farklıdır, Afro-Amerikalılarda klinik, daha çok kronik formdadır (14).

İmmün sistemin organizmanın kendi elemanlarını tanıması için kullandığı antijenleri, Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) olarak adlandırılan gen kompleksi tarafından kodlanır. MHC'yi ilk tanımlayan Dr. Snell bu buluşuyla 1980 yılında Nobel Ödülü kazanmıştır (28). MHC genleri ilk olarak insan lökositlerinde gösterildiği için 'Human Leukocyte Antigens' (HLA) olarak isimlendirilmiş, ancak daha sonra diğer hücrelerde de mevcut olduğu bulunmuştur. HLA gen ailesine ait 3 grup vardır. Grup 1 ve 2 ye ait HLA genlerinden bazıları sarkoidoz ile ilişkili iken, bir kısmı da koruyucu rol oynamaktadır. HLA grup 3'e ait genlerin sarkoidoz ile ilişkisi gösterilememiştir. HLA aracılı antijen sunumu, T hücrelerini aktifleştirir ve bu olay granülom oluşumunun başlangıcını oluşturur (24, 29). Tablo 2'de sarkoidoz ile en fazla ilişkili olan genler gösterilmiştir (14, 30).

Sarkoidozda HLA genlerinin, sistemik tutulum, tedaviye yanıt ve prognoza etkisi bulunmaktadır. Sarkoidoz ile ilişkisi en fazla bilinen HLA-B8'dir. HLA-B8 dışında, HLA-DR3 ve HLA-A1'inde sarkoidozlu hastalarda serum düzeyleri yüksek saptanmış ve ırksal farklılıklar gösterilmiştir (29). ACCESS çalışmasında HLA-DRB1*1101'in sarkoidozda anlamlı rolü olduğu bulunmuştur (13). HLA-DQB1*06:01 geni kardiyak sarkoidoz ile, HLA-DRB1*03:01 geni ise Löfgren sendromu ile ilişkilidir (31). Grunewald ve ark.nın yaptığı çalışmada HLA-A*03, B007 ve DRB1*15 kombinasyonunun, persistan hastalığı gösterdiğibildirilmiştir (30). Sarkoidozun genetik temelinde HLA genleri haricinde rol oynayan genler de mevcuttur. En sık birlikteliği bulunanlar, BTNL-2, ACE, VEGF, Kemokin 2 ve 5, IL-1, TNF- α , TGF- β 'dir. Ancak halen genotip ve klinik prezentasyon ile immünolojik etki arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir.

Tablo 2. Sarkoidoz ile İlişkili HLA Genleri.

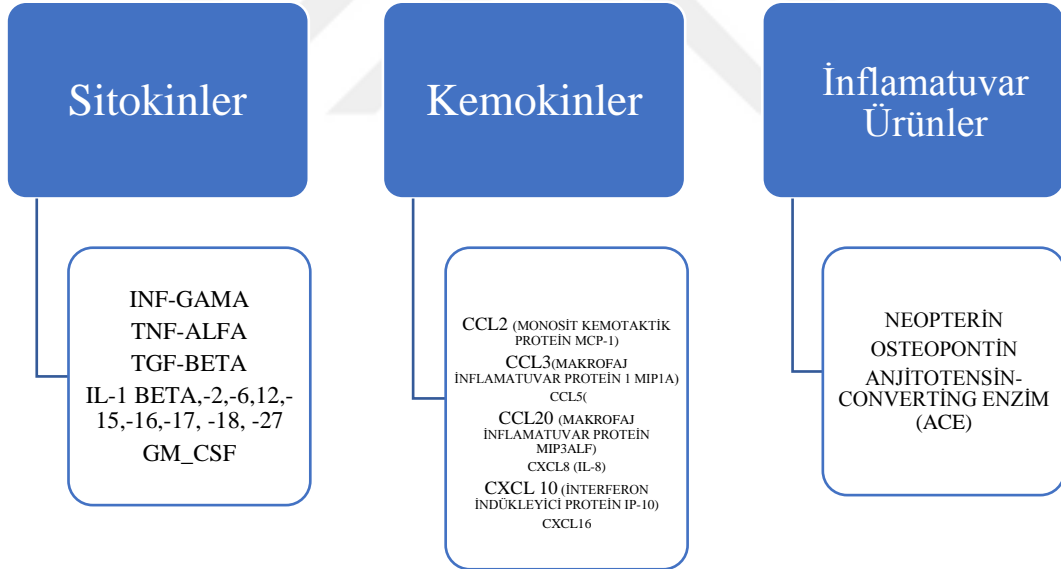
GEN	RİSKLİ ALEL	SARKOIDOZ İLE İLİŞKİSİ
HLA Genleri		
HLA-A	A*1, A*3	Duyarlılık
HLA-B	B*7, B*8	Duyarlılık
HLA-DQB1	*0201 *0602	Koruyucu Duyarlılık / Progrese ve Kronik Hastalık
HLA-DRB1	*0301 *1101 *12 *1501	Akut Başlangıç, iyi prognoz Beyazlarda ve Afro-Amerikanlar'da duyarlılık Duyarlılık Ağır Pulmoner Sarkoidoz
HLADRB3	*0101 *1501	Duyarlılık / Progrese Hastalık Löfgren Sendromu
Non-HLA Genleri		
BTNL-2		rs2076530 G/A polimorfizmi,
ACE		ACE geni
Vitamin-D Reseptör (VDR)		Bsml aleli
VEGF		TT genotipi koruyucu

2.2.4. İmmünopatogenez

Sarkoidozun immonolojik temeli halen tam olarak bilinmemektedir. Etkilenen organda CD+ 4 T hücrelerinin birikiminden, granülom oluşumuna kadar giden bir yelpazededir. Burada tetikleyici etken, bir önceki bölümde belirtilen etiyolojik faktörlerden biri olabilir. Genetik olarak yatkın kişilerde, antijen olarak algılanan bu tetikleyici etken, Antijen sunucu hücreler (APC) tarafından T hücrelerine sunulur. Bu sunuma MHC II aracılık eder. Bu aşamadan sonraki süreç T-helper 1 (Th1) cevabının tüm özelliklerini barındırır (24).

Granülom, santralinde dev hücreler, epitolooid hücreler ve makrofajların, periferinde ise CD4+ CD8+ hücreler, fibroblastlar ve monositlerin olduğu bir yapıdır. Tablo 3'de granülom oluşumunda rol alan mediyatörler gösterilmiştir (32).

Tablo 3. Granülom Oluşumunda Görevli Sitokin ve Kemokinler.



Sarkoidoz hastalarında, normal insanlardan farklı olarak makrofaj yüzeyindeki adezyon moleküllerinin sayısının arttığı bilinmektedir. APC tarafından MHC II ile T hücrelerinin uyarılması, CD4 + T kompleksinin sayısını artırır (33). Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından yapılan çalışmalar normal insanlarda 2:1 olan CD4+T /CD8+T oranının, sarkoidozlu hastalarda 3.5:1 olduğunu göstermektedir (32).

Abartılı immün yanıtı baskılayıp otoimmüniteyi engeleyen mekanizmalardan biri olan CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu, regülatör T hücrelerdir (Treg). Bu hücreler aktif T hücre oluşumunu engeller ve sitokin üretimini azaltır. Yüzeylelerinde FoxP3 (Forkhead Box-Protein 3) ve CD25 mevcuttur. Bunlar TNF alfa tarafından baskılanırlar (33, 34). Sarkoidozlu hastalarda granülom bölgesinde Treg hücrelerinin azaldığı bilinmektedir. Steroid tedavisi sonrasında serumda Treg hücrelerinin arttığı, inflamasyonu artıran Th17 hücrelerinin azaldığı saptanmıştır (34).

Granülom bölgesindeki immünolojik cevabın aksine periferde anergi mevcuttur ve bu durum immun paradoks olarak adlandırılır. Bazı araştırmacılar bu durumun, granülom bölgesinde ve periferik kandaartan Treg hücrelerinin anti-proliferatif etkisinden kaynaklanabileceğini öne sürerken, bir kısmı da kronik hastalığa bağlı periferde CD8+T hücrelerinin artmasının immünsüpresif etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmektedir (32).

2.2.4.1. Antijen Sunumu

APC tarafından fagosite edilen antijenin MHC II aracılığı ile CD4+ T hücrelerine sunumu, lenf düğümünde gerçekleşir. Bu sunumda, APC üzerindeki CD86 ile T hücresi üzerindeki CD28 rol oynar. Böylece immün sistem uyarılmış olur (14).

2.2.4.2. T Helper-1 Yanıtı

APC ve CD4+T hücrelerinin CD86 ve CD28 aracılığı ile gerçekleşen etkileşimi APC'den IL-12 salınımını artırır. APC'lerden salgılanan IL-12, yardımcı CD4+T hücrelerini Th-1'e dönüştürür. Daha sonra IL-12, Th-1 üzerindeki reseptörüne bağlanarak, STAT4 yardımı ile IFN- γ üretimini artırır. Granülom oluşumunun temel sitokini IFN- γ 'dır. IFN- γ , makrofajların dev hücrelere dönüşmesini sağlar ve aynı zamanda Gata3 proteini inhibe ederek yardımcı T hücrelerinin Th-2 yönüne farklılaşmasını engeller. APC'den salınan diğer bir sitokin olan IL-18 ise hem IL-12

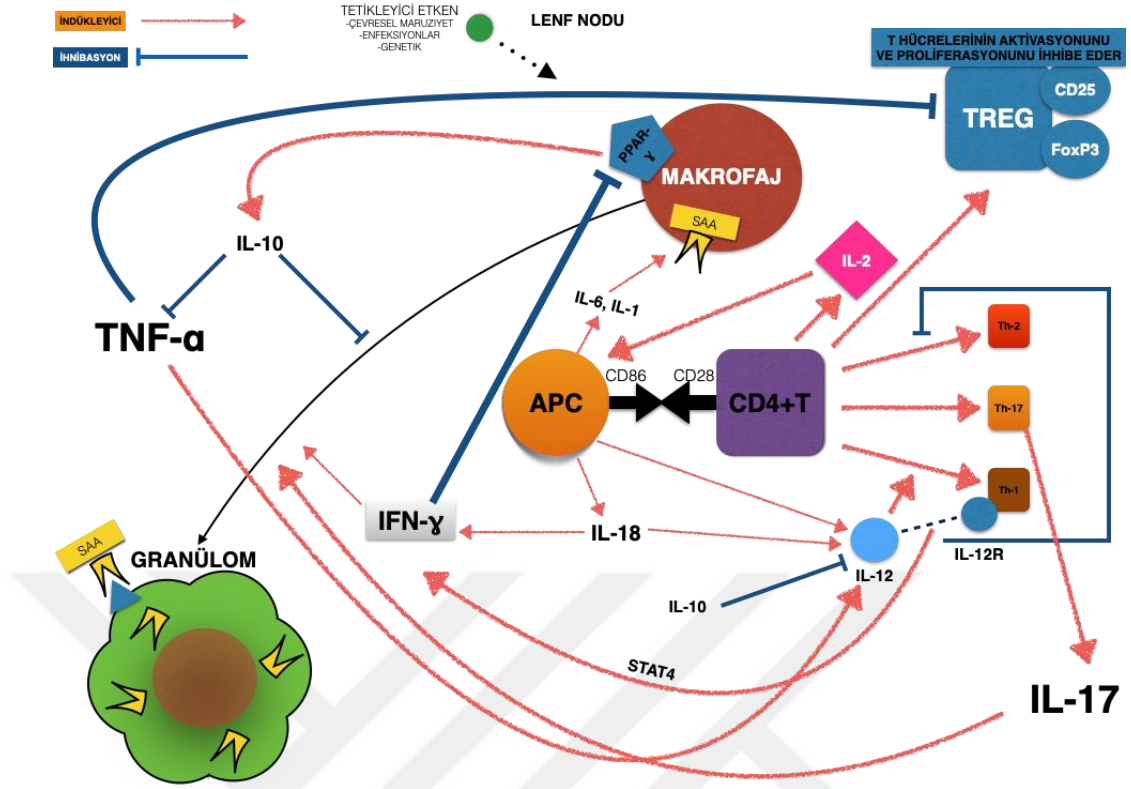
nin reseptör sayısını hem de IFN- γ üretimini artırarak granülom oluşumuna katkı sağlar (14, 24, 32).

Temel görevi IL-10 üreterek antiinflamatuvar etki ile TNF- α , IL-12 ve matriks metalloproteinazları (MMP) baskılamak olan PPAR- γ , sarkoidozlu hastalarda IFN- γ tarafından inhibe edilir. Böylece granülom bölgesinde TNF- α , IL-12 ve MMP üretimi artar. TNF- α ise dentrik hücreleri APC'ye dönüştürür ve APC'yi makrofajdan korur bu da granülom mekanizmasını hızlandırır (32, 35).

Kemokinler, kemotaktik sitokinlerdir. Sarkoidozlu hastalarda IL 10'un azalması, CXCL 9,10 ve 11 kemokinlerinin sayısını artırır ve bu kemokinler CD4+ T hücrelerini granülom dokusuna çeker. Böylece granülom daha fazla CD4 +T hücresi kazanmış olur. Aktive olan CD4+ T hücresi aynı zamanda IL-2 üretir. IL-2, T lenfositlerin çoğalmasına ve APC'lerin aktivasyonuna sebep olur, IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α gibi sitokinler serbestleştirir. Bu maddeler de CD4+ T hücreleri granülomun merkezine çeker, CD8+ T hücreleri periferde tutar (36). Sarkoidozda granülom oluşumunun özeti Şekil 2'de verilmiştir.

2.2.4.3. Serum Amiloid-A (SAA) ve Diğer T Lenfositlerin Rolü

Serum Amiloid-A (SAA), sarkoid granülomundan eksprese edilir ve Toll-Like 2 reseptörü ile granüloma dahil olur. Sarkoidozlu dokularda sağlıklılara göre çok daha fazla üretildiği bulunmuştur (37). APC'nin aktivasyonu ile serbestleşen IL-1 ve IL-6 aynı zamanda akut faz reaktanı olan SAA üretimini de artırır. Böylece bölgedeki sitokin salınımı ve dolayısı ile inflamasyon artmış olur. SAA seviyeleri ile klinik progresyon arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar olsa da fibrozis gelişiminde rol oynadığını destekleyen karşıt görüş mevcuttur (37-39).

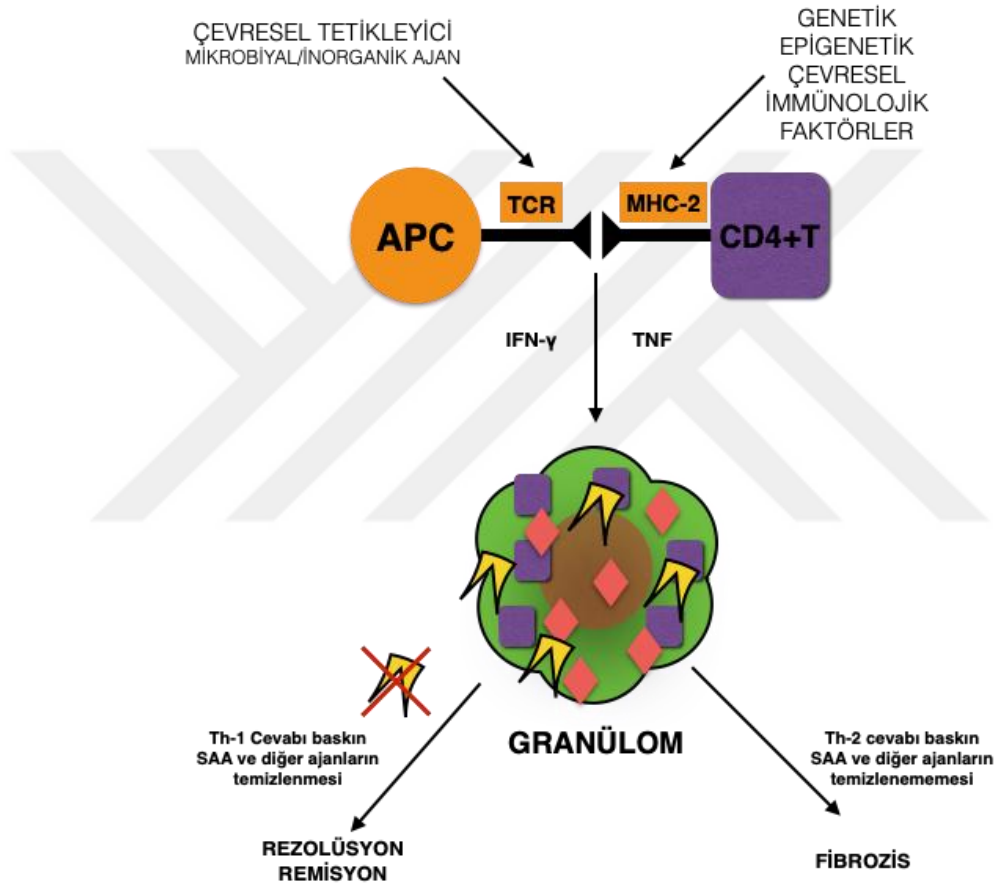


Şekil 2. Sarkoidozun İmmünolojisi.

Şekil 2: Lenf nodunda genetik, çevresel ve immünolojik tetikleyicilerin APC tarafından CD86 aracılığıyla CD4+ T hücrelerine sunulmasının ardından IL-12, IL-17 ve IL-18 salgılır. IL-12, IL-17 ve IL-18 reseptörleri vasıtasıyla IFN- γ salınımını artırır ve sistemi Th-1 yönüne kayarken, Th-2 yolu inhibe olur. IFN- γ gama, makrofajda SAA ve lenfositlerin birikimini artırır ve granülom oluşumunu indükler. Bunun yanında, APC ve CD4+ T hücrelerinin etkileşimi, sistemi dengelemek için Treg hücreleri de artırır. Treg hücreleri T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Makrofaj üzerindeki PPAR- γ da IL-10 salgılayarak TNF- α üzerinden granüloma dönüşümü inhibe eder.

Sarkoidozda prognozu immün cevap belirlemektedir. Otoimmünitenin engellenmesi remisyona gidişi sağlarken, inflamasyonun devam etmesi önce kronik hastalığa daha sonra fibrozise sebep olabilir (40, 41). Bu gidişat, hastanın immün yanıtına bağlıdır. Th-1 lenfositlerin ürettiği IL-2, IFN- γ gibi sitokinlerin azalması, Th-2 lenfositlerin ürettiği sitokinlerin artmasının süreci fibrozise götürdüğü düşünülmektedir. TGF- β , IGF-1, IL-4, IL-9, IL13 gibi sitokinler ekstraselüler matriks elemanlarını ortama çeker ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü aktive edebilir. Benzer şekilde Th-2 sitokinleri CCL-18 ve fibronektin kemokinlerini artırır ortama fibroblastların gelişim hızlandırır (41).

Th-17, IL-17 salınımını artırıp inflamasyonun devam etmesini sağlar. Naturel Killer (NK) hücreleri ise IFN- γ düzeylerini azaltır ve inflamasyonu durdurucu etkisi vardır (34). Şekil 3'te gösterildiği gibi hastalığın remisyona veya fibrozise ilerleyişini kesin olarak açıklayan mekanizma henüz bilinmemektedir, ancak SAA ve tetikleyici ajanların ortamdaki temizlenmesi granülomu rezolüsyonuna ve dolayısıyla remisyona, ortamda kalması ise fibrozise sebep olur.

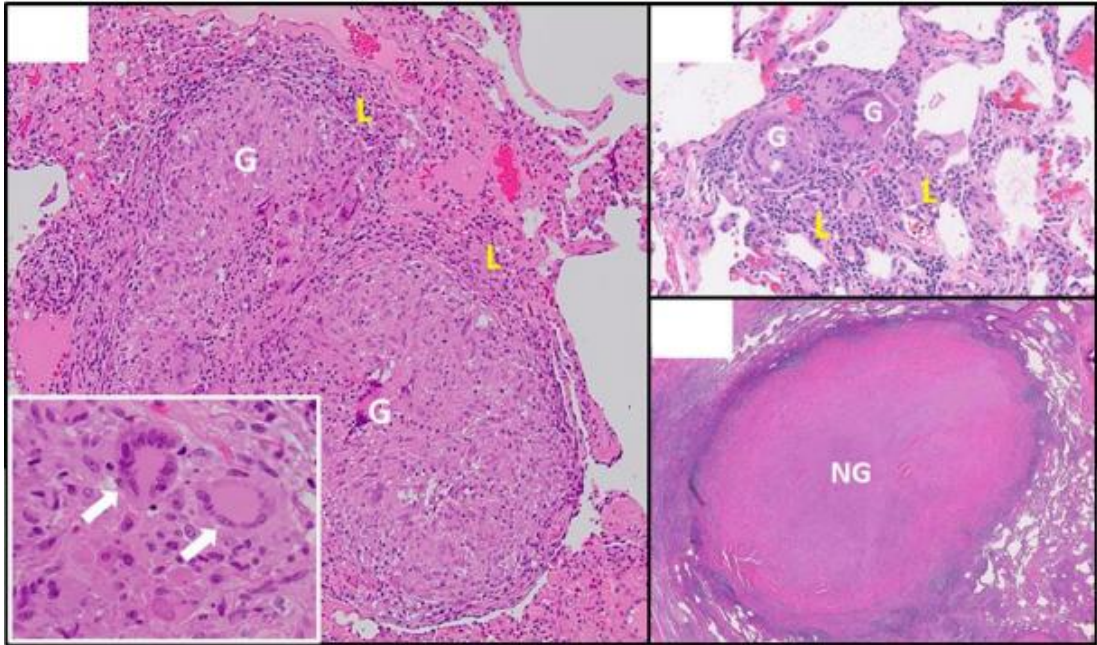


Şekil 3. Sarkoidozun Çevresel ve Genetik Etki Şeması.

APC: Antijen sunan hücre, IFN- γ : İnterferon Gamma, TCR: T hücre reseptörü, MHC-2: Majör Histokompatibilite Kompleksi, SAA: Serum Amiloid A, TNF: Tümör Nekrozis Faktörü Mikrobiyal ve inorganik maruziyet, TCR'yi, genetik, epigenetik, çevresel ve immünojenik faktörler MHC-2'yi etkiler. IFN- γ aracılığıyla granülom oluşumu tetiklenir. Th-1 cevabının baskın olması ve ortamdaki SAA gibi ajanların temizlenmesi sonucunda rezolüsyon ve remisyona görülürken, Th-2 cevabının baskın olması, SAA ve diğer ajanların ortamdaki kalması fibrozise sebep olur (38, 40).

2.3. PATOLOJİ

Sarkoidozun tanısal histopatolojik bulgusu etkilenen organda, kazeifikasyon içermeyen multifokal ve uniform görünümlü, epitolooid granülomatöz inflamasyondur (3). Erken dönemde non-spesifik mononükleer hücre infiltrasyonu ve alveolit ile başlayan süreç granüloma dönüşür. Bu granülomların merkezindeki makrofajlar ve epitolooid histiyositler, dev hücreler ve lenfositler ile çevrilidir. Epitolooid hücrelerin birleşmesi sonucu oluşan hücreler, Langerhans tipi dev hücreler olarak isimlendirilir. Tanısal olmamakla birlikte granülomlar, asteroid cisimcikleri, kalsiyum oksalat kristalleri içerebilir. Schaumann cisimcikleri lizozomal, kalsiyum, lipit, demir kaynaklı yapılardır ve sarkoidoza bağlı granülomların çoğunda bulunur. Granülomlardaki epitolooid hücreler, farklılaşmış mononükleer fagositlerdir ve Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) ve 1,25-dihidrokalzitriol salgılar (32, 42, 43).



Resim 1. Pulmoner Sarkoidoz Granülom Histolojisinin Diğer Granülomatöz Akciğer Hastalıkları İle Karşılaştırılması.

(A) Makrofaj agregalarından oluşan iyi biçimlendirilmiş granülomlar ile tipik sarkoidoz histolojisi (G) ve çok çekirdekli dev hücreler (beyaz oklar, ek), minimum çevreleyen lenfositik inflamasyon içeren (L). (B) Daha geniş çevreleyen lenfositik alveolit (L) ile daha küçük granülomlara (G) sahip hipersensitivite pnömonisi. (C) Pulmoner Histoplazma capsulatum enfeksiyonunun neden olduğu büyük bir aselüler nekrotizan granülom (NG). (ATS-2020).

Granülom yapısında fibrozis gelişimi, periferden merkeze doğru ilerler ve granülomlar fibrozis geliştikçe birbirleriyle birleşirler (3, 43). Nekroz olması ön planda enfeksiyonu düşündürmesine rağmen, sarkoidozda da nadiren görülebilir (3). Resim 1’de Pulmoner sarkoidoz granülom histolojisinin diğer granümatöz akciğer hastalıkları ile histopatolojik farklılıkları gösterilmektedir.

Granülomlar en sık intratorasik lenf nodları, akciğer ve karaciğer gibi yoğun lenfatik drenajın olduğu yerlerde olabileceği gibi, etkilenen tüm organlarda da görülebilir. Tüberküloz granülomundan farklı olarak sarkoidozda saptanan granülomlar, küçük ve fokaldır. Akciğer sarkoidozunda genelde granülomlar peribronşiyolar, perivasküler ve subplevral yerleşimlidir. Daha az sıklıkla damar invazyonu görülebilir (43).

Granülom dokusunu inflamasyondan fibroze taşıyan mekanizma ve bu mekanizmayı tetikleyen etkenler henüz belli değildir. Hastaların %5-15’inde fibrozis görülür ve bu kötü prognoz göstergesidir (40). Fibrozis gelişen sarkoidozlu hastalar ile idiopatik pulmoner fibrozisli hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda radyolojik ve patolojik farklılıklar saptanmıştır. Sarkoidozda, İPF’ye göre bal peteği görünümü nadirdir ayrıca İPF’de alt zonlarda tutulum daha belirgin iken sarkoidozda orta ve üst zonlardadır (44).

2.4. KLİNİK

Sarkoidozda bir veya birden fazla organ tutulumu görülebilir. En çok tutulan organ akciğerlerdir. Klinik prezentasyon, tutulan organa göre değişebilir. Tablo 4’te tutulan organlar ve başlıca klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Sarkoidozda Organ Tutulum Oranları ve Klinik Özellikleri.

Etkilenen Organ	Organ Tutulumu Oranı (%)	Klinik Özellikleri
Akciğer ve mediastinal lenf nodu	>90	Kuru öksürük Wheezing Dispne Yorgunluk Göğüs ağrısı
Periferik lenf nodu	20-30	Genellikle ağrısız periferik lenfadenopati
Deri	20-30	Eritema nodosum Nodül Papül Plak
Göz	20-30	Ağrı Fotofobi Hiperemi
Eklem ve kemik	1-13	Osteoporoz Osteopeni Artralji Artrit Eklemlerle kistik veya noduler lezyonlar
Üst solunum yolu	5	Kronik sinüzit Uyku apne Parotis tutulumu
Böbrek	5	Renal kalkuli Nefrokalsinozis İnterstisyel nefrit Böbrek yetmezliği
Kalp	5	Kalp yetmezliği Aritmi Senkop
Nörolojik	<10	Yüz felci Meningeal inflamasyon Ensefelopati Vaskülopati Nöbet Hidrosefli veya kitle lezyonu
Karaciğer / Gastrointestinal Sistem	10-20	Sarılık Karaciğer yetmezliği Siroz Portal hipertansiyon

2.4.1. Akciğer ve Mediasten Tutulumu

Sarkoidoz hastalığında akciğerler %95 oranında etkilenir. Akciğer tutulumu genelde bilateral hilar lenfadenopati, parankimde nodüler oluşumlar veya fibrozis şeklindedir (43). Hastalar öksürük, dispne, göğüs ağrısı nadiren hemoptizi gibi nonspesifik bulgularla başvurabilir. Akciğer sarkoidozunda akut başlangıç nadirdir ancak prognoz daha iyidir. Genellikle süreç kronik solunum yetmezliği olarak seyrederken, hastaların bir kısmı asemptomatik olup rastlantısal çekilen bir akciğer grafisi sonrasında tanı alabilir (2, 45). Bütün bu nedenlere bağlı olarak hastaların tanı almaları gecikebilir.

Öksürük non-produktiftir, genellikle balgam eşlik etmez. Öksürüğün sebebi net olmamakla birlikte endobronşiyal basıya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Göğüs ağrısı atipik olup, retrosternal alanda bası şeklindedir (43). Hastaların bir kısmında eforla artan dispne görülebilir. Endobronşiyal basıya bağlı wheezing duyulabilir ve bronkodilatör tedaviye cevapsızdır. Hemoptizi, nadiren fibrosize bağlı bronşektezi gelişmiş olgularda görülebilir. Bunun dışında hastaların üçte birinde ateş, yorgunluk halsizlik gece terlemesi kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler de olabilir (2, 45).

İleri evre sarkoidozda pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyona sebep olan mekanizma net değildir, pulmoner damarlara mekanik bası veya pulmoner vasküler yatağın tutulumu ile ilişkili olabilir. Prognoz kötüdür, rutinde pulmoner hipertansiyondakullanılan ilaçların, tedavi yanıtı iyi olmamakla birlikte medikal tedaviye yanıtsız hastalar akciğer transplantasyonuna adaydır. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında sarkoidoz ilişkili pulmoner hipertansiyon grup 5'te yer almaktadır (46). Pulmoner hipertansiyon dışında ileri evre hastalarda bül oluşumu, bronşektazi, plevra kalınlaşması veya miçetoma görülebilir (47).

Pulmoner sarkoidozda fizik muayene genellikle normaldir. Ronküs, lenf nodu basısına bağlı, kreptan raller ise fibrozisin geliştiği ileri olgularda duyulabilir. Ancak bu patolojik sesler İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)'ye kıyasla daha azdır. İPF'de sık görülen çomak parmak sarkoidozda nadiren görülür. Pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda alt extremitelerde ödem, kor pulmonale bulguları, hipoksi veya plevral efüzyona bağlı akciğer seslerinde azalma olabilir (46, 47).

2.4.2. Cilt Tutulumu

Ekstratorasik sarkoidozunsık görüldüğü organlardan biri cilttir.Sarkoidoz hastalığının tarihte ilk farkedilmesi de cilt bulguları ile olmuştur (8). Hastaların yaklaşık %20-30'unda cilt bulguları vardır (2). Cilt biyopsisi diğer biyopsilere göre daha kolay bir prosedür olduğundan erken tanı şansı verebilir. Biyopside her zaman sarkoidozda tipik olarak görülen non-kazeifiye granülomlar görülmeyebilir. Ciltte makulopapüler lezyonlar, plaklar, eritema nodosum veya lupus pernio görülebilir. Lezyonlar genelde ekstremiteler ve baş boyunda görülür (48). Cilt tutulumunun özelliği prognostik değer taşır; eritema nodosuma bilateral hiler lenfadenopati, ateş ve artrit tablosunun eşlik ettiği akut klinik, Löfgren sendromu olarak adlandırılır. Löfgren sendromununprognozu çok iyidir, genelde 2 yıl içinde remisyon görülür. Lupus pernio ise kronik sürecin ve nispeten kötü prognozun göstergesidir (49).

2.4.3. Göz Tutulumu

Göz tutulumu sarkoidozlu hastaların %20-30'unda saptanabilir (3). Oküler sarkoidozun prevalansı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Türkiye'de 2009 yılında Atmaca ve ark. yaptıkları çalışmada sarkoidoz tanısı koyulan hastaların %12.9'unda göz tutulumu bulunmuştur (50). Göz muayenesinde sıklıkla üveit, konjunktival nodül ve kuru göz saptanır. Genellikle bilateral tutulum vardır ve hastalar kronik süreçte tanı alır. Akut dönemde ise görmede azalma, fotofobi, gözde ağrı ve hassasiyet, kızarıklık şikayetleri ön plandadır ancak asemptomatik de olabilir.

Anterior üveit, parotit, fasiyal sinir paralizisi ve ateş birlikteliği Heerfort sendromu olarak adlandırılır (51). Okuler tutulumda prognoz genelde iyidir ancak nadiren görme kaybı gelişebilir (52).

2.4.4. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sarkoidoz hastalarında, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu, otopsi serilerinde %60-80 oranında bulunmasına rağmen klinik olarak genelde asemptomatik olduğundan hastaların %10-20'sinde saptanır. Bu hastalarda karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir nadiren karın ağrısı olabilir. Sarılık, karaciğer yetmezliği, siroz, portal hipertansiyon tedavisi geciken olgularda gelişebilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (52).

2.4.5. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Sarkoidozda eklem ve kemik tutulumu görülebilir ancak spesifik bir özelliği yoktur (2). Lokomotor sistemde en sık bilateral simetrik artrit olarak karşımıza çıkar ve bu durum Löfgren sendromunun bir parçası olabilir (53).

2.4.6. Periferik Lenfadenopati ve Dalak Tutulumu

Hastaların yaklaşık üçte birinde baş boyun aksiller ve inguinal bölgelerde ağrısız, palpe edilebilen lenf nodu saptanabilir (3). Dalak tutulumu otopsi serilerinde %24-59 saptanmasına rağmen genelde asemptomatiktir ve ateş, kilo kaybı şikayetleri ile ilişkili olabilir. Akciğer sarkoidozunun eşlik etmediği 'Abdominal Triad'da, dalak karaciğer ve kemik iliği tutulumu mevcuttur (54).

2.4.7. Kalp Tutulumu

Sarkoidoz hastalarında %5 oranında kalp tutulumu gözlenebilir (3). Japonya'da yapılan otopsi serilerinde sarkoidozu olan hastaların %50-70'inde kalpte tutulum olduğu saptanmıştır. Klinik olarak kardiyak sarkoidoz, baş dönmesi, çarpıntı, göğüs ağrısı senkop gibi non spesifik belirtilerle karşımıza gelebilir. Nadir olmasına rağmen kardiyak sarkoidozun mortalitesi yüksektir, ani ölüme sebep olabilir. EKG'de aritmi mevcut olup ve en sık atriyo-ventriküler dal bloğu şeklinde görülür. Bunun yanı sıra nadiren kalp yetmezliği de görülebilir (3, 55).

2.4.8. Sinir Sistemi Tutulumu

Sinir sisteminde sarkoid granülomlarının tutulması nörosarkoidoz olarak adlandırılır ve hastaların %10'undan azında görülür (3). İlk vakalar 1909 yılında Heerfordt tarafından üveit paratiroidit ve ateş olan iki erkek hastada fasiyal yüz felci olmasıyla tanımlanmıştır. Sarkoidoz sinir sisteminin her bölgesini tutabilir ve tutulum yerine göre klinik prezentasyonu değişir (56).

2.4.9. Nadir Organ Tutulumları

Sarkoidoz sistemik bir hastalıktır ve tüm organları etkileyebilir. Üst solunum yolları hastaların %5'inde etkilenebilir, kronik sinüzit, uyku apnesi sendromu ve parotis bezi tutulumu görülebilir (54).

Hematolojik tutulum hastaların %10'undan azında bildirilmiştir, anemi, lökopeni, idiopatik trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi oldukça nadirdir (3, 53).

Renal tutulum hastaların %5'inde mevcuttur. Granülom dokusundan salınan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye bağlı olarak hiperkalsemiye sekonder böbrek taşı oluşumu görülebilir ve amiloidoza bağlı proteinüri gelişebilir (3,54).

2.5. TANI

Sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik, patolojik ve laboratuvar sonuçlarının sentezi ile koyulabilir. Şimdiye kadar tanıyı kesinleştirmek için kullanılan bir parametre tanımlanmamıştır ancak ayrıntılı anamneziçeren multisistemik bir değerlendirme diğer tanıları dışlayıp, sarkoidoz tanısı koymamızı sağlayabilir.

Sarkoidoz düşünülen her hastaya:

- Öykü
- Fizik Muayene
- Akciğer Grafisi

- Tam Kan Sayımı
- Serum elektrolit düzeyi özellikle kalsiyum)
- Karaciğer Fonksiyon Testleri (özellikle ALP)
- Tam idrar tahlili
- Tüberkülin Deri Testi (PPD)
- Serum Anjiyotensin Converting Enzim düzeyi (ACE)
- Solunum Fonksiyon Testi
- Serum 25 ve 1-25 OH-Vitamin D düzeyi
- Elektrokardiyografi
- Göz Muayenesi

İstenmeli ve bu tetkikler her yıl tekrarlanmalıdır (3, 52).

ATS 2020 sarkoidoz rehberine göre klinik olarak yüksek olasılıklı hastalar:

- Löfgren sendromu,
- Fizik muayenesinde lupus pernio, üveit, optik nörit veya eritema nodosum,
- Radyolojik olarak BHL, patotis tutulumu, perilenfatik nodül saptanan,
- Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve serum D vitamini düşük olan hastalar olarak tanımlanmıştır (52).

2.5.1. Histopatoloji

Non-kazeifiye granülomların gösterilmesi sarkoidoz tanısında önemlidir ancak aynı patolojik özelliklere sahip birçok immünolojik ve enfeksiyöz sebep bulunmaktadır. Amerikan Toraks Topluluğu (ATS) 2020 yılının Nisan ayında Sarkoidoz tanı ve tedavi rehberi yayımlamıştır. Bu rehbere göre patolojik örnekleme her hasta için şart değildir (52).

- Hastanın kliniği, Löfgren sendromu, Lupus Pernio veya Heerfort sendromu ile uyumluysa, tanı yüksek olasılıkla sarkoidozdur ve lenf nodu örneklemesine gerek yoktur, bu hastalar yakın takip edilmelidir.

- Asemptomatik hastada sadece bilateral hiler lenfadenopati saptanmışsa rehber, klinisyene herhangi örnekleme ile ilgili bir öneride bulunmamaktadır.

Patolojik örnekleme için ilk tercih lenf nodları, cilt lezyonları, parotis bezi gibi kolay ulaşılabilir alanlar tercih edilmelidir. Akciğerden lenf nodu örneklemesinde bronkoskopik yöntemler, mediastinoskopiye göre daha az invaziv ve güvenli olduğundan tercih edilebilir (47,52).

Bronkoskopi ile BAL, bronş mukoza biyopsisi, transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA), transbronşiyal biyopsi (TBB) alınabilir. Endobronşiyal Ultrason eşliğinde Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA) örnekleme tanı koymadaki yüksek başarısı ve düşük komplikasyon riski sebebiyle literatür ile uyumlu olarak sarkoidoz tanı rehberlerinde ilk sırada yer almaktadır (47,52,57).

Mediastendeki lenf nodlarının ve kitlelerin nedeninin belirlenmesi için kullanılan minimal invaziv yöntemler arasındaki EBUS'un önemi ve yaygınlığı giderek artmaktadır. Endoskopi yapan hekimin fiberoptik bronkoskop ile görüş alanı havayollarının lümeni ve iç yüzeyi ile sınırlıdır. Parabronşiyal lezyonları değerlendirmek, akciğer kanserinde evreleme yapmak için toraks BT, MR ve PET BT gibi radyolojik tanısal yöntemlerin yetersiz kalması sonucu EBUS yöntemi geliştirilmiştir. EBUS-TBİA yüksek sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı ile ileri invaziv işlemleri gereksiz kılan bir yöntemdir. Sarkoidoz da tanısal doğruluğu oldukça yüksektir (46,51).

Bronkoskopik yöntemlerle tanı koyulamayan hastalarda daha invaziv yöntemler olan mediastinoskopi, video eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisi (VATS) ya da açık akciğer biyopsisi düşünülebilir (2, 43, 47).

Bronkoskopik yöntemle alınan bronkoalveolar lavajda CD4/CD8 T lenfosit oranının $>3,5$ olması %94 sensitivite, %96 spesifite ile sarkoidoz tanısı desteklemektedir ancak alınan örnekte hücrelerin en az $>15\%$ 'inin lenfosit olması gerekmektedir (3,43).

2.5.2. Laboratuvar Testleri

Sarkoidoz tanısında laboratuvar testleri, tanıyı desteklemek için kullanılır. Tam kan sayımı çoğunlukla normaldir ancak hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak lenfopeni, trombositopeni, anemi saptanabilir. C-reaktif protein (CRP) Löfgren sendromunda yükselebilir ancak bunun dışında çoğu zaman normaldir. Karaciğer fonksiyon testlerinden özellikle serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi, ATS'nin 2020'de yayımladığı rehberine göre asemptomatik olsa bile tüm hastalarda bakılmalıdır (52). Hastada hepatik sarkoidoz düşünülüyorsa diğer hepatik enzimler, böbrek tutulumu nadir olsa da böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri istenmelidir. Granülomlardan salınan 1 alfa hidroksilaz aktivasyonu ile serum 1,25-(OH) vitamin D düzeyleri de yüksek bulunabilir (43,52).

Anjiyotensin Converting Enzim (ACE), aktive makrofajların epiteloid hücrelerinden salınır. Spesifitesi ve sensitivitesi düşük olduğundan sarkoidoz tanısı koydurmaz. Gaucher, hipertiroidizm ve tüberküloz gibi durumlarda da yükselir. Serum ACE düzeyi, tanıyı desteklemede kullanılır ve sarkoidozlu hastaların takibinde hastalığın seyri hakkında bilgi verebilir (39). Bunların dışında, Serum Amiloid-A, IL-2, lizozim, IP-10 (IFN-gama indükleyiprotein) gibi serum belirteçleri sarkoidoz ile ilişkili bulunsa da henüz rutin kullanımda değildir. Bu belirteçlerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (39,43).

Sarkoidozda serum ve idrar kalsiyum değerlerinin klinik önemi vardır. Anormal kalsiyum metabolizmasının sebebi net değildir ancak granülomdan salınan 1 alfa hidroksilazın artması, 25-(OH) vitamin D'nin 1,25-(OH) vitamin D'ye dönüşümünü hızlandırır. 1,25-(OH) vitamin D, kalsiyumun kemikten kana mobilizasyonunu hızlandırır, paratiroid bezinden salgılanan PTH sekresyonunu baskılar ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır (42). Hiperkalsemi sarkoidoz aktivite kriterlerinden biridir (Tablo 6). İdrarla atılan kalsiyum, nefrokalsinozise sebep olarak böbrek yetmezliğine sebep olabilir. ATS'nin 2020 yılında yayımladığı rehberine göre hiperkalsemi belirtisi olmasa da tüm hastalardan başlangıçta serum kalsiyum düzeyi bakılması önerilir (52).

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme,pulmoner sarkoidozun tanısı ve evrelemesinde önemli role sahiptir. 1960 yılında Siltzbach tarafından tanımlanan evreleme sistemi halen kullanılmaktadır.Bu evreleme aynı zamanda takip sırasında prognoz için de ipucu vermektedir (58). Bu evrelemeye göre (Tablo 5);

Evre 0: (Radyolojik olarak bulgu yok): Hastaların %10'unda herhangi bir radyolojik bulgu olmayabilir. Sarkiodozun henüz erken fazı veya remisyon süreci anlamına gelebilir. Hastalar genelde ekstrapulmoner tutulum ile tanı alırlar.









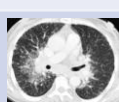
Evre I: (Bilateral hiler lenfadenopati): Hastaların %50'sinden fazlası tanı aldığında birinci evrededir. Genelde bronkopulmoner, trakeobronşial ve paratrakeal lenf nodları genişlemiştir. Bu evredeki hastaların %60-80'inde tanı aldıktan sonraki 2 yıl içinde remisyon olduğu görülür. %10 hastada lenf nodları aynı şekilde büyümüş olarak kalır, geri kalan yaklaşık %10 hastada ise progresyon görülür.

Evre II (Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon): Hastaların %25-50'si bu evrede tanı alır. Parankimal infiltrasyon genellikle retikülonoduler görünümde, orta ve üst zonları tutar, yama veya diffüz tutulum görülebilir. Bu evredeki hastaların %70'inde remisyon görülürken, %30'u progrese olabilir.

Evre III (Parankimal infiltrasyon): Hastaların yaklaşık %15'i kapsar. Remisyon daha az olup %10-20 oranındadır. Parankimal infiltrasyon en sık retikülonoduler görünümde olmasına rağmen asiner veya alveolar, segmental veya lobar tutulum şeklinde olabilir. İnfiltrasyon genelde bilateraldir.

Evre IV (Pulmoner fibrozis/ büllöz formasyon): Prognozu kötü olan bu grupta remisyon çok nadirdir. Fibrozis geri dönüşsüz olup, volüm kaybı, atelektazi, geniş büller, miçetomalar, kistik yapılaşma ve bronşektazi eşlik edebilir. Bu gruptaki hastalar klinik olarak gürültülü tablo ile karşımıza çıkabilirler ve pnömotoraks, aspergillozis, pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar sıktır (43,45).

Tablo 5. Sarkoidozun Evreleri ve Radyolojik Özellikleri.

EVRE	RADYOLOJİK ÖZELLİK	SIKLIK	EŞLİK EDEN ŞİKAYETLER	AKCİĞER GRAFİSİ	BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ	PROGNOZ
EVRE 0	BULGU YOK	%5-10	GENELLİKLE EXTRATORASİK TUTULUM			Spontan remisyon oranı yüksektir.
EVRE 1	BHL	%40-50	ATEŞ, ÖKSÜRÜK POLİARTRİT ERİTAMA NODOSUM			%60-80 remisyona uğrar
EVRE 2	BHL + PARANKİMAL İNFİLTRASYON	%25-50	ATEŞ KİLO KAYBI ÖKSÜRÜK DISPNE			%60-70 remisyona uğrar
EVRE 3	PARANKİMAL İNFİLTRASYON	%15-25	KURU ÖKSÜRÜK DISPNE			%10-20 oranında remisyona uğrar
EVRE 4	FİBROZİS VEYA BÜLLÜZ FORMASYON	%5	DISPNE ÖKSÜRÜK BALGAM HEMOPTİZİ			Remisyon yoktur veya çok nadirdir

Bilgisayarlı toraks tomografi (BTT) özellikle biyopsi öncesi mediastinal lenf nodlarının lokalizasyonunu ve büyüklüğünü belirlemede gereklidir. Tomografi, parankim lezyonlarının özelliklerine göre ayırıcı tanıda yardımcı olurken, progresyon açısından da bilgi verebilir. Sarkoidoz için karakteristik olan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları;

- Simetrik lenf nodlarının büyümesi,
- Plevral, interlobüler, septal, sentrolobüler yapılarda iyi sınırlı 2-10 mm nodül,
- Akciğerlerin santrali ve üst lob baskın tutulumu,
- >1cm büyük nodüller ve konsolidasyon,
- Fibrozis bulguları: septal kalınlaşma, bal peteği, traksiyon bronşektazisi,
- Buzlu cam görünümü,
- Perivasküler alanda nodüler veya düzgün kalınlaşmadır (59).

Galyum sintigrafisi, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olmadığından rutinde önerilmemektedir, tanı koymada zorlanıldığında ve ekstrapulmoner tutulum tanılarında kullanılabilir. Bilateral hiler yapıların tutulmasıyla ortaya çıkan ‘lambda

bulgusu', parotis lakrimal bezin tutulumunda saptanan 'panda bulgusu'nun sarkoidoz için tipik olduğu bilinmektedir (60).

Tanıyı desteklemede, biyopsi için lokalizasyon belirlemede, tüberküloz ve maligniteler gibi diğer tanıları dışlamada kullanılan bir yöntem de 18- fluoro-2-deoxy glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)'dir. Spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olan bu yöntemde ekstrapulmoner tutulumlar da saptanabilir (43,52).

2.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Solunum fonksiyon testlerinin sarkoidoz hastaları için önemi tanıdan ziyade hastalığın ağırlığı ve seyri hakkında bilgi vermesidir. Solunum fonksiyon testleri, erken evrelerde hastaların %70-80'inde normaldir. En sık beklenen restriktif paterndir, FVC'de ve FEV1 de azalma saptanabilir. Fonksiyon testlerinde saptanan bulgular akciğer alveolar, intertisyel tutulumu veya bilateral hiler lenfadenopatiye bağlıdır. 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve St. George yaşam anketindeki düşük sonuçlar, FVC azalması ile koreledir. Solunum fonksiyon testinin normal saptandığı durumlarda kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabilir (43). Tablo 6'da sarkoidoz tanısında yardımcı özellikler gösterilmektedir.

2.5.5. Tüberkülin Deri Testi (PPD)

Sarkoidozun ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken tüberkülozdur. Tüberküloz deri testinin anerjik ve IFN-gama testinin negatif olması beklenir ancak aktif tüberkülozda da bu sonuçların olacağı unutulmamalıdır (3).

Tablo 6. Sarkoidoz Tanısında Yardımcı Klinik Özellikler.

	Yüksek olasılıklı sarkoidoz	Muhtemel sarkoidoz
Öykü	Löfgren Sendromu	Yüz felci Böbrek yetmezliği Kardiyomiyopati AV blok Risk faktörü yokken VT
Fizik Muayene	Lupus Pernio Üveit Optik Nörit Eritema Nodosum	Makülopapüler veya eritemli deri lezyonları Subkutan nodüller Sklerit Retinit Parotis bezin simetrik büyümesi Hepatosplenomegali
Radyolojik Görüntüleme	Bilateral Hiler Lenfadenopati Perilenfatik Nodüller Beyin MR’da Gadolinyum Tutulumu Kemikte trabeküler patern, osteoliz, kist Patotis Bezi tutulumu	Üst lob tutulumu veya diffüz infiltrasyon Peribronşiyal kalınlaşma İki veya daha fazla ekstratorasik LAP Kalpte inflamatuvar aktivitenin artması Dalak veya karaciğerde büyüme veya nodül
Diğer testler	Hiperkalsemi veya hiperkalsiüri	Risk faktörü yokken EF’nin düşmesi Serum ACE yüksekliği Kalsiyuma bağlı nefrolitiazis BAL’da CD4:CD8 oranının artması Alkalen Fosfatazın 3 kat artması Genç ve orta yaşta 3. Derece AV blok

(Bu tablo ATS 2020 Sarkoidoz Rehberinden uyarlanmıştır.)

2.6. AYIRICI TANI

Sarkodiyoz tanısının konulabilmesi için klinik, radyolojik ve patolojik olarak alternatif tanıların dışlanması gereklidir. Makrofaj topluluklarının oluşturduğu granülom yapısı enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz birçok hastalıkta görülebilir. Tüberküloz, sık görüldüğü toplumlarda mutlaka ayırıcı tanıda ön sırada olmalıdır. Ayırtılı anamnez ayırt edici tanının ilk basamağını oluşturur.

Fibrosiz ile ilerlemiş sarkoidozda ayırıcı tanı erken evrelere göre daha zordur. Klinik ve radyolojik özellikler birbirine benzemektedir. Radyolojik tutulum yeri, serum biyobelirteçleri, maruziyet öyküsü tanıda yardımcı olabilir (44). Tablo 7’de Granülom ile seyreden hastalıkların baskın tutulum yeri ve ayırt edici özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 7. Sarkoidozun Ayırıcı Tanısında Yer Alan, Granülom ile Seyreden Hastalıklar.

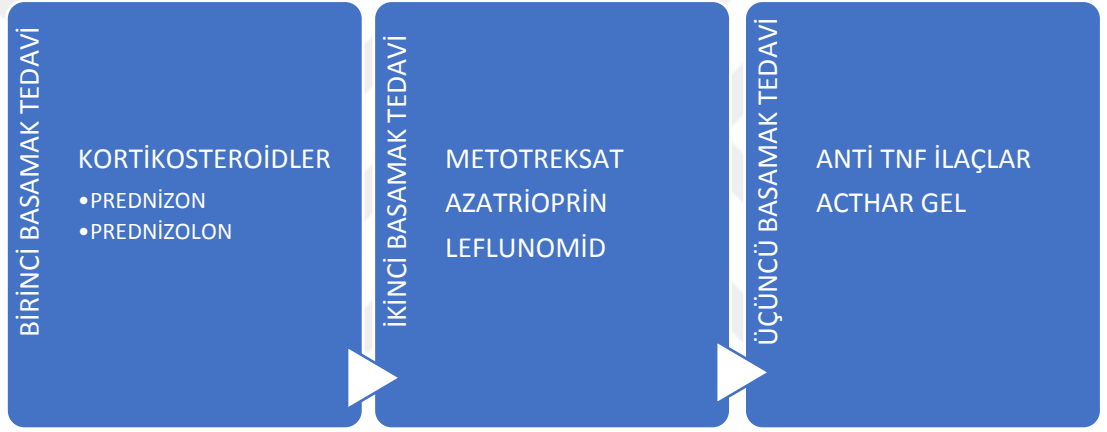
	Alternatif Tanı	Baskın Tutulum Yeri	Ayırt edici özellik	
ENFEKSİYÖZ SEBEPLER	Bakteri	Tüberküloz	AC, LN, CİLT, KC, Kİ	Kültür, IFN- γ , PPD
		Non-tbc Mikobakteri	AC, LN, CİLT, KC, Kİ	Kültür
		Brusella	LN, CİLT, KC, Kİ	Serum aglütinasyon ve ELİSA; hayvancılık, maruziyet öyküsü
		Franciella Tulerensis	LN, CİLT	Serolojik testler Tavşan maruziyet
	Mantar	Aspergillus	AC, CİLT, Kİ	Kültür, Aspergillus IgG, histoloji
		Histoplazma	AC, LN, CİLT, Kİ	Kültür, İdrar histoplazma antijeni
		Coccidioides	AC, Kİ	IgM, IgG gibi serolojik testler
	Parazit	Toxoplazma Gondii	LN, CİLT, KC	Toxoplazma IgM, Ig, seroloji
		Schistosomiasis	AC, CİLT, KC	Seroloji / gaita mikroskopisi
		Leishmaniasis	CİLT, KC	Histoloji, Leishmania için PCR
ENFEKSİYON DIŞI SEBEPLER	Lenfoma	AC, LN, CİLT, KC, Kİ	Klonal hücre popülasyonu	
	Sarkoidoz benzeri Reaksiyon	AC, LN, CİLT, KC, Kİ	MPO veya PR3 ANCA +, renal hastalık	
	Anca ilişkili Vaskülit	AC, CİLT		
	IgG-4 ilişkili Hastalık	AC, LN, CİLT, KC, Kİ	Doku ve serum IgG4 düzeyleri artmış.	
	Hipersensivite Pnömonisi	AC, LN	Organik maruziyet,	
	Berilyozis	AC, LN, CİLT	İnorganik maruziyet hikayesi	

Tablo, ATS 2020’den uyarlanmıştır. AC: Akciğer, LN: Lenf nodu, KC: Karaciğer, Kİ: Kemik iliği, MPO: Myeloperoksidaz, PR3 ANCA: Proteinaz 3 Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

2.7. TEDAVİ

Halen sarkoidoz hastalığına ait standart bir tedavi algoritması yoktur. Hastaların bir kısmı tedavisiz takip edilirken tedavi kararı alınanlarda, tedavi süresi, ilaç seçimi, acil müdahale gerekliliği hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Klinisyen, tedavi kararını ve sürecini hastalığın evresine, semptomların ağırlığına göre şekillendirebilir. Hiç kuşkusuz kortikosteroidler, sarkoidoz tedavisinin ilk basamağındaki ilaçlardır (61). Tablo 8’de sarkoidozda kullanılan ilaçlar özetlenmiştir.

Tablo 8. Sarkoidozda Kullanılan Tedavi Basamakları (2).



Sarkoidoz tanısı sonrasında tedavi endikasyonu olan hastalar:

- Öksürük veya dispne,
- Progresif pulmoner tutulum,
- Asemptomatik olup, solunum fonksiyonlarında azalma olan veya parankim infiltrasyonu,
- Göz ağrısı veya görme kaybı,
- Kozmetik olarak rahatsız edici cilt lezyonları,
- Konjestif Kalp Yetmezliği veya kalp tutulumu,
- Nörolojik hasar,
- Hiperkalsemi,
- Nefrokalsinozis,
- End-organ hasarı,
- Ekstrapulmoner tutulumu olan hastalardır (3, 61).

2.7.1. Kortikosteroid Tedavi

Steroidler, 1950'li yıllardan beri sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Mekanik, kimyasal, immünolojik ve enfeksiyon kaynaklı inflamasyonu baskırlar. Granülom yapısında aktif rol alan IL-1 ve TNF alfa üzerinden antiinflamatuvar etki gösterirler ve Th1 ve Th2 dengesini korumaya yardımcı olurlar (62).

En sık kullanılan kortikosteroid, prednizondur. Başlangıç dozu, tedavi süresi ile ilgili kesin bir karar yoktur. Ortak görüş başlangıç dozunun 20-40 mg/gün, tedavi süresinin 6-18 ay olması gerektiği şeklindedir. Kardiyak tutulumda ve nörosarkoidozda daha yüksek dozlar gerekebilir (61,62).

2.7.2. Steroid Dışı Tedavi

Son 20 yılda sarkoidoz tedavisinde immunsupresif ve immunmodülatör ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar başlıca hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve TNF alfa inhibitörleridir.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD).

Metotreksat (MTX); folik asit antagonisti olup, alternatif tedavide ilk seçenektir. Steroid ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Önerilen doz haftada 5-15mg'dır. Tedavi süresi net olmamakla birlikte, genelde ilk 2-3 ayda klinik yanıt alınır. Extrapulmoner tutulumda da etkilidir. Beraberinde mutlaka folik asit replasmanı başlanmalıdır. MTX kullanan hastalar ilk 2 ayda daha sık olmak üzere her ay böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri açısından takip edilmelidirler (61,62).

Leflunomid (Oral); MTX analogu olup, yan etki profili açısından metotreksata göre daha iyidir. Önerilen doz 10-20 mg / gündür. Nadiren periferik nöropati yapabilir (63).

Azatioprin (Oral) ise DNA ve RNA sentezini inhibe eder, dozu 50-200 mg /gündür. Steroidler ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Metotreksat tedavisi sırasında enfeksiyona yatkınlık daha fazla görülebilir (3,61).

2.7.3. Biyolojik Ajanlar

Steroid ve DMARD'lar ile kontrol altına alınamayan hastalarda ve nörosarkoidozda alternatif ilaçlar TNF alfa antagonistleridir. TNF alfa, gralülom yapısında yer alan önemli bir inflamatuvar mediatördür ve son yıllarda dirençli sarkoidoz hastalarında kullanımı artmıştır. İnfluksimab (IV), kronik pulmoner sarkoidoz ve extrapulmoner sarkoidoz olan hastalarda etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Baughman ve ark. tarafından yapılan çalışmada influksimab alan hastaların zorlu vital kapasitelerinde artış olduğu saptanmıştır (64). Malignite, tüberküloz, aktif fungal enfeksiyon ve MS varlığında TNF antagonistleri kontrendikedir. Bu durumda rituksimab (IV) kullanılabilir (61).

Adalimumab (SC) da influksimab gibi kronik dirençli hastalarda kullanılabilir. Erckens ve ark. yaptığı çalışmada refrakter üveiti olan steroid dirençli hastalarda adalimumab tedavisiyle hastaların %85'inde üveitin iyileştiğini, serum CRP, ACE düzeylerinin düştüğünü ve DLCO'nun arttığını saptamıştır (65).

Bunların dışında, domuz hipofiziden elde edilen ve depo kortikotropin (ACTH) hormonu ihtiva eden acthar gel (SC), doğal kortizolu artırır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Yapılan çalışmalar sarkoidozda acthar gel kullanımının klinik ve radyolojik iyileşme sağladığını göstermektedir (61).

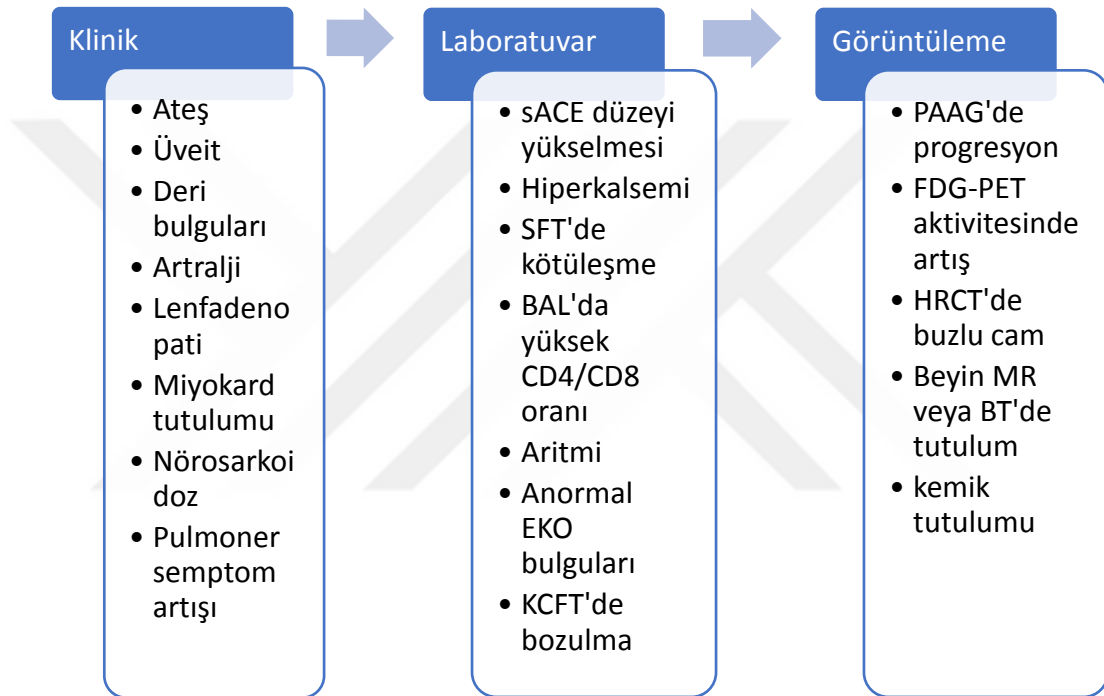
2.8. PROGNOZ

Hastaların tanı aldıktan sonraki 2 yıl içinde yarısı, 5 yıl içinde ise çoğunluğu spontan remisyona girer. Ancak 5 yıl sonrasında halen aktif hastalık devam ediyor ise remisyon ihtimali çok düşüktür. Kronik sarkoidozda asıl korkulan fibrozis veya pulmoner hipertansiyon gelişmesidir (3).

Tanı anındaki evre prognoz için değerlidir, çünkü Evre I ve Evre II'de çoğunlukla spontan remisyon görülürken Evre 4'te remisyon beklenmez. Bunun dışında löfgren sendromunda, beyaz ırkta, 40 yaş üzerinde, bazı HLA gruplarında veya eritema nodosumu olanlarda prognoz daha iyidir (45). Pulmoner hipertansiyon, kardiyak tutulum, nörosarkoidoz mortalite ile ilişkilidir.

Prognozu öngörmede yardımcı belirteçler halen araştırılmaktadır. Bu anlamda araştırılanların başında, neopterin, IL2R ve lizozim gelmektedir ancak bunlarla ilgili kanıtlanmış bir bilgi yoktur. Tablo 9'da sarkoidoz aktivite belirteçleri gösterilmektedir.

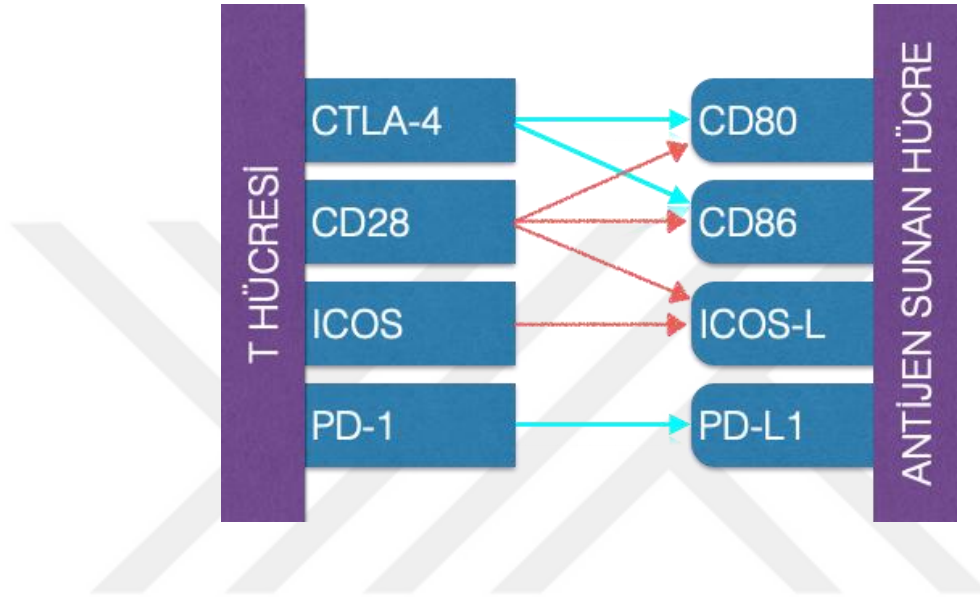
Tablo 9. Sarkoidoz Aktivite Belirteçleri (ATS/ERS/WASOG çalışmasından uyarlanmıştır) (3).



2.9. PD-1 ve PD-L1

Hüresel bağışıklıkta rol oynayan T hücrelerinin gerekli immün yanıt için aktive olmasında, antijenle bağlanmasının dışında bazı sinyal molekülleri görev alır. CD28 ve Tümör Nekrosis Faktör (TNF) ailesine ait sinyal molekülleri T hücrelerinde aktivasyona veya inhibisyonasebep olurlar. CD28 ailesine ait iyi bilinen 4 ana uyarıcı mevcuttur; CD28 ve indüklenebilir T hücre kosimilatör sistemi (ICOS) T hücre aktivasyonunda rol oynarken, CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4) ve PD-1 (Programlı hücre ölüm proteini-1) T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederler

(Şekil 4) (66). T hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD28 ailesine ait sinyal molekülleri, antijen sunan hücre üzerindeki B7 ailesine ait olan ligandlarına bağlanarak yanıt oluştururlar. İmmün kontrol noktaları, immünitinin dengesini korumak için ve immüniteden kaynaklanan doku hasarını engellemekte önemli role sahiptirler.

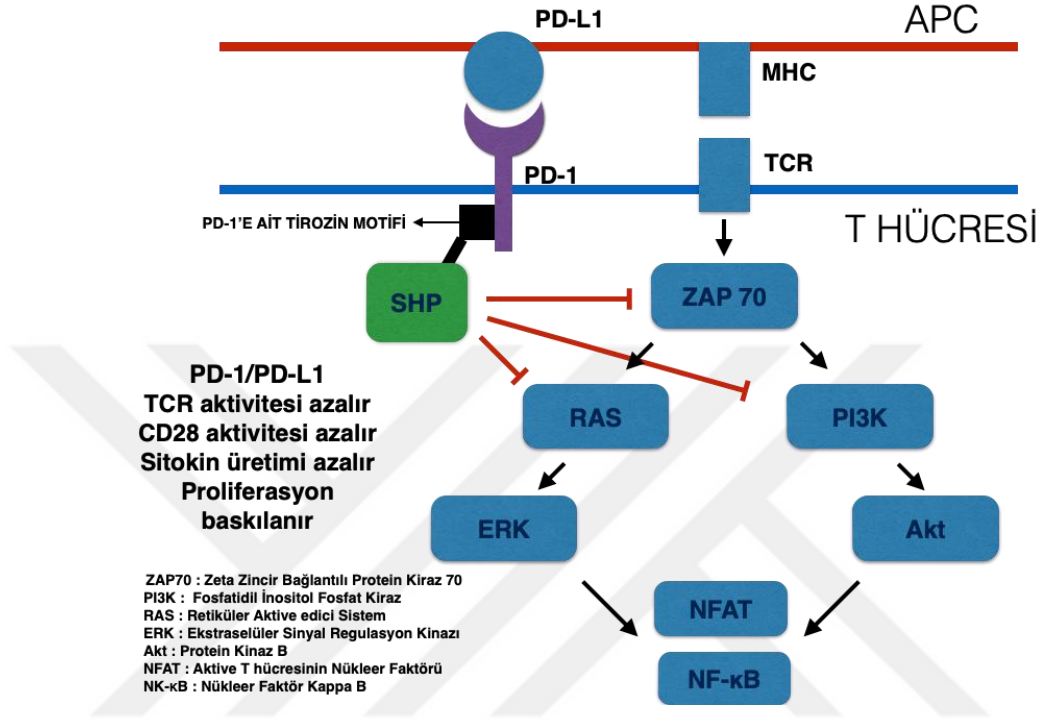


Şekil 4. CD28 Ko-Reseptör Ailesi.

CTLA-4: sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4, ICOS: indüklenebilir T hücre kosimilatör sistemi, ICOS-L: indüklenebilir T hücre kosimilatör sistemi ligandı, PD-1: Programlı hücre ölüm proteini-1, PD-L1: Programlı hücre ölüm proteini-1 ligandı. Turuncu oklar indükleyenleri, Mavi oklar inhibe edenleri temsil etmektedir (66).

PD-1 (CD279), monositler, B hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler ve NK hücrelerinde olan, PDC1 geni tarafından kodlanan bir transmembran proteindir. PD-1'in etkisi hücre içindedir. Otoimmünitinin ve homeostazın sağlanmasında kritik önemi vardır. PD-1 naive T hücrelerinden eksprese edilmez, antijen uyarısı sonrası aktive olan T hücrelerinden salgınır. Eğer ortamdaki antijen akut olarak temizlenirse ortamdaki PD-1 azalır, kanser veya kronik inflamasyon gibi durumlarda ise PD-1 yüksek kalır. PD-1'e ait iki ligand bulunmaktadır; bunlar PD-L1 (CD274;B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC)'dir. Sitoplazmik alanlarda PD-1'e ait 2 adet tirozin motifi vardır. Ligandları ile bağlandığı zaman, bu tirozinler (ZAP-70/PI3K/Akt) fosforile olur ve protein tirozin fosfatazların bağlanmasına yol açar. Protein tirozin fosfatazların,

kinazları defosforile etmesi, T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Böylece T hücrelerinin proliferasyonu ve sitokin üretimi azalır (67). Şekil 5’de PD-1 ve PD-L1’in hücre içinde etki mekanizması gösterilmektedir.



Şekil 5. PD-1 ve PD-L1'in Hücre İçi Etki Mekanizması.

PD-1'in ligandı olan PD-L1 ise, antijen sunan; dentritik hücrelerde, monositlerde, makrofajlarda, mast hücrelerinde T ve B lenfositlerde bulunur. PD-1 dışında B7-1 (CD80)'le bağlanır (68,69). Ortamdaki IFN-gama PD-L1 ligandlarının üretimi artırırken, PD-1 ve PD-L1 bağlanması, T hücresinden salınan IFN-gama, IL 2 ve TNF alfa'yı baskılar. Bu regülasyon ortamda anti-inflamatuvar etki sağlar. Hücrenin sağ kalımı ve hücrenin proliferasyonunu sağlayan IL2'nin baskılanması, T hücrelerinin yaşamına kısaltan bir sinyal üretimine sebep olur, ayrıca regülatuar T hücrelerini (Treg) de artırır. Bu durumda otoimmünite sağlanmış olur. Kanser hücrelerinde gerçekleşen mutasyonların sonucu olarak PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu kontrolsüz olarak artar, böylece anti-inflamatuvar süreç baskın olur ve kanserli hücre immün sistemden kaçır (69). Spontan abortusların araştırıldığı bir çalışmada, PD-1

blokağının Treg hücrelerinin azalttığı, Th-17 hücreleri ile IFN-gamma salınımını artırdığı ve sonuç olarak immünitinin fetüsü 'yabancı' olarak algılayıp sürecin abortusa gidebileceği saptanmıştır (70). Bunu destekleyen bir preeklampsi çalışmasında, PD-1 / PD-L1 yolunun Th17 proliferasyonunu baskılayıp, Treg hücrelerini artırarak maternal fetal toleransı sağladığını, PD-1 /PD-L1 yolunun baskılanması halinde dengenin Th17 lehine bozulup, hücrel proliferasyonun arttığı ve gebede preeklampsi geliştiğini gösterilmiştir (71).

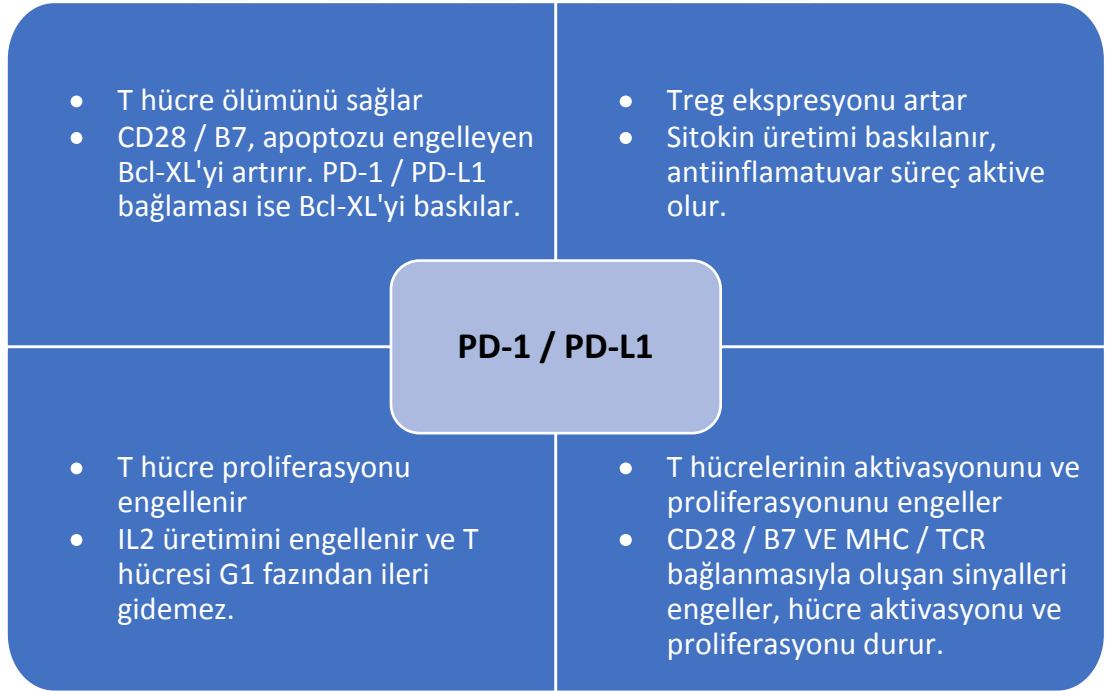
PD-1'in immün sistem için kritik olan rolü, abartılı cevabı önlemektir. CD8+ T hücre yanıtı kontrol edilemez ise, pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı artması şiddetli bir immünopatoloji ile sonuçlanır. Örneğın yapılan bir çalışmada, PD-1 ve PD-L1 kodlayan genleri eksik olan farelerde sistemik virüs enfeksiyonlarının fetal seyrettiği bulunmuştur (72). Benzer şekilde, PD-1 eksik deney hayvanlarında otoimmün ensefalomiyelit, non-obezi diyabet (NOD) ve otoimmün enterit gibi hastalıkların arttığı görülmüştür (67).

Son yıllarda PD-1 ve PDL-1 yolağının tümör hücrelerindeki rolünün keşfedilmesi, onkoloji bilimi için devrim niteliğindedir. Kanser tedavisinde immünoterapinin rolü gün geçtikçe artmaktadır. Tümör hücresinde kontrolsüz artan PD-L1'in PD-1 ile bağlanması, T hücre supresyonuna sebep olarak, tümör hücresinin immün sistemden kaçmasını sağlar. Bu ilişki ilk olarak malign melanomda tarif edilmiştir. PD-1'in monoklonal antikorunu olan Nivolumab ilk olarak melanom, renal hücreli karsinom akciğer kanseri gibi solid tümörü olan hastalara uygulanmış, sağ kalımı uzatma, kemoterapiye cevabı artırma gibi etkilerinin olduğu bildirilmiştir (6). Nivolumabın, 2014 yılında FDA tarafından onaylanmasından sonra diğeri PD-1 antikorları olan pembrolizumab ve cemiplimab da klinikte kullanılmaya başlanmıştır. PD-L1 antikorunu atezolizumab ilk olarak ürotelyal ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanmıştır. Avelumab ve durvalumab da kullanımı gün geçtikçe artan PD-L1 antikorlarıdır. Henüz FDA onayı almayan ve faz çalışmaları devam eden birçok ajan mevcuttur (5).

İmmün kontrol noktalarını hedef alan bu ilaçlara bağlı yan etkiler de zamanla ortaya çıkmaktadır. İlk kez 2017 yılında Firwana ve ark.'ları, pembrolizumab alan ve takiplerinde mediastinal lenfadenopati gelişen, önce progrese hastalık olarak

değerlendirilen ancak lenf nodu biyopsisi sonucunda sarkoid benzeri sendrom olarak tanı alan bir vaka bildirmişlerdir (73). Devam eden yıllarda benzer durum nivolumab, atezolizumab gibi diğer immünoterapi ajanlarında da görülmüştür. Güncel bir çalışmada, Evre III melanom ile takip edilen ve nivolumab veya pembrozumab alan 45 hastanın 10'unda radyolojik olarak yeni ortaya çıkan mediastinal lenf nodları tespit edilmiştir. Bu hastalara doku biyopsisi ile 'İlaç İlişkili Sarkoid Reaksiyon' (Drug induced sarcoid reaction – DISR) tanısı koyulmuştur. DISR gelişen bu hastalarda tedavi ihtiyacı olmamış ve immünoterapinin bitmesiyle remisyon geliştiği görülmüştür (74). Yapılan diğer çalışmalarda da DISR vakalarında sistemik steroid veya başka tedavilere ihtiyaç duyulmamış ancak verilen immünoterapi bazı hastalarda kesilmek zorunda kalmıştır (75). Tablo 10'da PD-1/PD-L1 etkileşiminin etkileri gösterilmektedir.

Tablo 10. PD-1/ PD-L1 Etkileşiminin Etkileri.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya, 1 Ocak 2015 -31 Aralık 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) göğüs hastalıkları polikliniklerine başvuran, histopatolojik olarak pulmoner sarkoidoz tanısı alan 28'i kadın 48 hastadakil edildi. Retrospektif olarak hastane bilgi sistemindeki (HBYS) hasta takip dosyalarındaki bilgiler alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküleri, ek hastalık gibi demografik verileri, başvuru şikayetleri, doku tanı yöntemi, 24 saatlik idrar kalsiyum, serum kalsiyum, serum ACE düzeyleri, FEV1(%), FVC (%), FEV1/FVC (%), DLCO (ml/min/mmHg) dahil solunum fonksiyon testleri, ekstrapulmoner organ tutulumları, posteroanterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı toraks tomografisine göre radyolojik evresi, aldıkları medikal tedavileri, takip süreleri, tedaviye yanıt remisyon ve progresyon durumları çalışma için dizayn edilmiş veri tabanına kaydedildi.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Kliniğimizde, 1 Ocak 2015-31 Aralık 2020 tarihleri arasında ATS/ERS/WASOG (3) tanı kriterlerini karşılayan ve doku biyopsisi ile pulmoner sarkoidoz tanısı kesinleştirilen, düzenli aralıklarla poliklinik kontrollerine gelen ve araştırmamıza katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Hariç Tutma kriterleri

- Klinik olarak sarkoidoz şüphesi ile tetkik edilen ve doku biyopsisinde granülom saptanmayan hastalar
- Doku biyopsisinde granülom görülmesine rağmen sarkoidoz için tipik olmayan (nekroz) bulguları olan hastalar
- Balgam kültürlerinde mikobakteri gibi granülatöz hastalık yapabilen bir mikroorganizma üreyen veya balgam ARB'leri pozitif olan hastalar

- BCG aşısı olup PPD testinin >15mm olan veya BCG aşısı olmayıp PPD testi >10 mm olan hastalar
- Sarkoidoz dışında başka bir hastalık sebebiyle steroid, hastalık modifiye edici ilaç veya TNF alfa kullanan hastalar
- İmmünespresif hastalığı olan hastalar
- Akciğer veya diğer organlarda malignitesi olan, hastalar
- Herhangi bir sebep ile PD-1 veya PD-L1 monoklonal antikoru kullanan, hastalar
- Lupus pernio veya Heerfort sendromu gibi güçlü klinik şüphe olmasına rağmen doku tanısı olmayan hastalar.

3.2. PULMONER SARKOİDOZ TANISI

- Klinik Özellikler

Dispne, öksürük gibi pulmoner semptomların yanı sıra halsizlik, ateş, gece terlemesi gibi konstutisyonel semptomlar ile eklem ağrısı, görme bozukluğu

- Fizik Muayene

Akciğer sesleri, deride eritema nodosum, gözde üveit, vital bulgular

- Laboratuvar Tetkikleri

Serum ACE (normal: 0-52 U/L) ve serum kalsiyum (normal: 8,5-10,2 mg/dL) 24 saatlik idrarda kalsiyum (normal: 100-321 mg /gün) değerleri, Hastaların hemoglobin, sedim eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri

- Histolojik Özellikler

Akciğer dokusu veya mediastinal lenf nodlarından alınan doku örneklerinde kazeifikasyon içermeyen multifokal ve uniform görünümlü, epitelooid granümatöz inflamasyon varlığı

- Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisibulguları, Siltzbach evreleme sistemine göre değerlendirildi (43).

- Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (59)

Olguların tanısı ve evrelemesinde postero-anteriyor akciğer grafisine ek olarak bilgisayarlı toraks tomografi bulguları kullanıldı.

Sarkoidoz için toraks bilgisayarlı tomografi bulguları;

- Simetrik lenf nodlarının büyümesi,
- Perivasküler alanda nodüler veya düzgün kalınlaşma,
- Plevral, interlobüler septal, sentrolobüler yapılarda iyi sınırlı 2-10 mm nodül,
- Akciğerlerin santrali ve üst lob baskın tutulumu,
- 1cm'den büyük nodüller ve konsolidasyon,
- Fibrozis bulguları;bal peteği, septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi
- Buzlu cam görünümü

- Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların tanı aldıkları tarihe en yakın tarihte, Dışkapı SUAM solunum fonksiyon testi laboratuvarında yapılan solunum fonksiyon testleri değerleri FEV1 (%), FVC (%), FEV1/FVC (%) ve DLCO ml/min/mmHg) Jaeger marka spirometre kullanılarak kaydedildi. Solunum fonksiyon testinde, hastanın oturur pozisyondayken ardışık olarak 3 kez tekrarlanmış ve en iyi değerlerinin kaydedilmiş olmasına dikkat edildi. FEV1 için >80 L, FVC için >80 L, DLCO için ise 80-120 ml/min/mmHG aralığı normal kabul edildi.

- Akciğer Dışı Organ Tutulumunun Değerlendirilmesi

Tüm hastalar görme bozukluğu veya görme hassasiyeti olmasa bile ATS 2020 Sarkoidoz Rehberi'ne uygun olarak görme muayenesi için göz

kliniğine konsülte edildi. Üveit gibi sarkoidoz ile uyumlu göz tutulumu saptanan olgular kaydedildi (46).

Her hastada cilt muayenesi detaylı olarak yapıldı. Ciltte kızarıklık, döküntü gibi bulgular saptanan hastalar dermatolojiye kliniğine konsülte edildi vesarkoidoz ile uyumlu cilt tutulumu (lupus pernio, eritema nodosum) olan hastalar belirlendi.

Eklem şikayetleri olan hastalar romatoloji kliniğine danışıldı. Eklem tutulumu olan hastalar saptandı. ATS rehberinde önerilen şekilde tüm hastalardan serum ALP başta olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri istendi. Enzimlerde yüksekliği olan hastalar gastroenterolojiye kliniğine danışıldı, GİS tutulumu olarak değerlendirilenler kaydedildi. Benzer şekilde yürümede bozukluk, yüz felci gibi şikayetleri olan hastalar nöroloji hekimine yönlendirildi, nörosarkoidoz olan olgular saptandı.

3.3. TEDAVİ

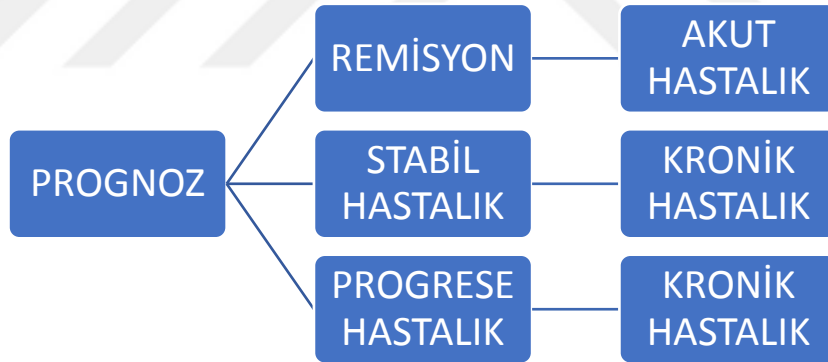
- Düzenli kontrollerinde tedavi verilmeden takip edilen hastalar *tedavisiz izlem* olarak kaydedildi. Bunun dışında kortikosteroid (oral, başlangıç dozu 20-40 mg/gün), metotreksat (oral, haftada 5-15 mg), influksimab, rituksimab gibi TNF alfa inhibitörleri, alan hastalar *medikal tedavi alan hastalar* olarak değerlendirildi. Başlangıçta tedavisiz izlemdeyken takiplerinde oral veya intravenöz ilaç başlanan hastalar da *medikal tedavi alan hastalar* grubuna dahil edildi.

3.4. PROGNOZ VE TAKİP

Evre I olan hastalar ATS/ERS/WASOG'da önerildiği şekilde 6 ayda bir Evre II, III ve IV olan hastalar 3 ayda bir kontrole çağırıldı. Hastalar her kontrole geldiklerinde, aktivite kriterlerine göre klinik, radyolojik, laboratuvar verileri ve SFT'ye göre değerlendirildi. Hastalardan 6-12 ay içinde tedavi alan veya tedavisiz

izlenen, bu değerlendirmeye göre tüm verilerde iyileşme görülenler hastalar *remisyon* olarak kaydedildi. Oniki aydan uzun sredeki takiplerinde klinik, radyolojik, laboratuvar verileri ve SFT ile yapılan değerlendirmede, tedaviye rağmen remisyon görülmeyen ancak progresyon olmayan hastalar *stabil hastalık*, kötüleşme olan hastalar *progrese hastalık* olarak değerlendirildi. Remisyon olarak kaydedilen hastalar; *akut hastalık*, stabil ve progresyon olarak kaydedilen hastalar ise *kronik hastalık* olarak kabul edildi (Şekil 6).

Hastaların rutin takiplerinde, klinik olarak başvuru şikayetlerine göre radyolojik olarak ise bilateral hiler lenfadenopati veya akciğer parankim tutulumunun durumuna göre değerlendirme yapıldı. Laboratuvar verilerinden 24 saatlik idrarda kalsiyum, serum kalsiyum ve serum ACE değerlerine bakıldı. Solunum fonksiyon testi ise daha önceki yapılan çalışmalar baz alınarak FVC’de bazal değere göre %10’luk azalma, DLCO’da ise %20’den fazla düşme *progresyon* olarak kabul edildi.



Şekil 6. Sarkoidozda Akut ve Kronik Hastalık ile Prognoz İlişki.

3.5. PD-1 VE PD-L1’İN HİSTOKİMYASAL DEğERLENDİRİLMESİ

Olgulara ait dokular (EBUS’tan elde edilen hücre blokları, mediastinaskopik lenf nodu eksizyon materyalleri) patoloji kliniğinde incelendi ve %10’luk nötral tamponlu formaldehit ile fikse edildi. Rutin doku takibi sonrası dokular parafin içine gömüldü. 3,5 µ kalınlığında kesilen dokular Hematoksilen-Eozin boyası ile

boyanarak ışık mikroskobu altında (Olympus BX53) incelendi. Granülom ve nekroz varlığı açısından dokular değerlendirildi. Nekroz saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

PD-1 ve PD-L1'in İmmunhistokimyasal Değerlendirilmesi

İmmunhistokimyasal değerlendirme amacı ile PD1 ve PD-L1 antikorları kullanıldı. Her iki antikorun immunboyanması hot-spot alanlardan 40'lık objektif ile yapıldı. Sadece granülomların içindeki boyanma değerlendirildi. PD1 boyanmasında boyanma var/yok olarak olgular ikiye ayrıldı. Boyanma saptanan olgularda PD1 için granülomların içinde immunboyanma saptanan hücre sayısı verildi. PD-L1 immunboyanmasında granulom yapılarının içinde epitelooid histiyositler ile lenfositlerin ayrımı net yapılamadığı için bu iki hücre grubu birlikte değerlendirildi. PD-L1 için boyanma yüzdesi yanı sıra boyanma şiddeti de verildi. Boyanma şiddeti; 0 boyanma yok, 1 zayıf, 2 orta şiddette, 3 kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi.

Tüm değerlendirmeler Olympus BX53 mikroskop ile yapıldı. İmmunhistokimyasal çalışmalar otomatize boyama cihazı (Ventana Bench Mark XT, Roche Diagnostics, İsviçre) ile Ultraview Universal DAB Detection kit kullanılarak yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11. PD-1 ve PD-L1 Antikor Kitlerinin Özellikleri.

Antikor	Sağlayıcı Firma	Klon / Katalog No	Dilüsyon	Antijen Açığa Çıkarma
PD-1	GeneTex	GTX20256	1:100	CC2
PD-L1	GeneTex	GTX103763	1:100	CC2

Endobronşiyal USG (EBUS)

EBUS-TBİA Konveks prob kullanılarak en az 6 saat açlık sonrası, ameliyathanede, transoral, supin pozisyonda, posterior yaklaşımla ve bilinçli

sedasyon, ile gerçekleştirildi. Tüm EBUS işlemleri bu konuda deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Öncesinde bilgisayarlı torakstomografi bulgularına göre EBUS ile ulaşılabilen tüm mediastinal, (2R, 2L, 4R, 4L, 7) hiler (10R, 10L) ve interlober (11R, 11L) lenf nodları sistematik olarak değerlendirildi. Lenf nodları, Mountain bölgesel lenf nodu sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Hedeflenen istasyondaki en hipoekoik ve çapı en geniş olan lenf nodları 22-gauge sitoloji iğnesi ile ultrasonik bronkofiber videoskop ve renkli doppler kılavuzluğunda gerçek zamanlı örneklendi. Subkarinal, sağ ve sol hiler bölgeler, en çok örneklenen lenf nodu istasyonları oldu.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.02.2021 tarih ve 105/10 numaralı kararı ile onay alındı. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi tarafından belirlenen etik ilkeler izlenerek yürütüldü.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel veriler Windows yazılımına uygun IBM SPSS, Version 20.0. (IBM Corp., Armonk, New York, USA) programıyla analiz edildi. Sayısal değişkenli verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik bağımsız iki değişkenin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı ve değerler yüzde (%) olarak sunuldu. Ki-Kare testinin uygulanamadığı durumlarda Fisher'in kesin testi uygulandı. Normal dağılıma uyan bağımsız sayısal değişkenler arasındaki farklılıklar için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı ve değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak sunuldu. Normal dağılmayan sayısal veriler medyan ve 25. ile 75. çeyrekler arası değerler olarak sunuldu. Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman'ın korelasyon analizi ile yapıldı. Analizler için iki yönlü alfa değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28'i (%58) kadın, 20'si (%42) erkek olmak üzere 48 hasta dahil edildi. Kadınlarda ortalama yaş $48,7 \pm 11,8$ (29-71) erkeklerde ortalama yaş $42 \pm 12,5$ (26-76) olup tüm yaş gruplarında ise ortalama yaş $47 \pm 12,1$ idi. Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden ek hastalıklarıyla %23 hipertansiyon, %21 diyabetes mellitus, %10 astım olarak saptandı. Aktif sigara içen hasta sayısı 12 (%25), sigarayı bırakmış hasta sayısı 7 (%15), hiç sigara içmeyen hastaların sayısı ise 29 idi (%60). Hastaların %52 (n:25)'sinin ev hanımı, %8 (n:4)'ünün asker, %8 (n:4)'ünün ise inşaat işçisi olduğu saptandı. Diğer meslekler ise öğretmen, memur, çiftçi, şoför ve elektrik teknisyeni olarak kaydedildi. Tablo 12'de çalışmamıza katılan hastaların demografik verileri gösterildi.

Tablo 12. Çalışmamıza Katılan Hastaların Demografik Özellikleri.

Yaş, ortalama \pm SS (aralık),	n	Yüzde (%)
Yaş (yıl), ortalama\pmSS	$47 \pm 12,1$	
Kadın	$48,7 \pm 11,8$ (29-71)	
Erkek	$42 \pm 12,5$ (26-76)	
Cinsiyet Dağılımı		
Kadın	28	58
Erkek	20	42
Ek Hastalıklar		
Diyabetes Mellitus	10	21
Hipertansiyon	11	23
Konjestif Kalp Yetmezliği	1	2
KOAH	1	2
Koroner Arter Hastalığı	2	4
Astım	5	10
Sigara Alışkanlığı		
Aktif içici	12	25
Ex-smoker	7	15
Non-smoker	29	60
Meslek		
Asker	4	8
İnşaat	4	8
Ev hanımı	25	52
Aşçı	4	8
Diğer	11	24

Sarkoidoz tanısı alan hastaların kliniğe ilk başvuruları sırasındaki şikayetleri sırasıyla öksürük (%60), halsizlik (%58), nefes darlığı (%56), miyalji (%48), eklem ağrısı (%35), kilo kaybı (%31) ve göğüs ağrısı (%17) idi. Hastalara ait klinik özellikler Tablo 13’te gösterildi. Hastaların %31’inde tanı anında eritema nodosum, %12’sinde ise üveit mevcuttu.

Tablo 13. Hastaların Klinik Özellikleri.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ		(n,%)
BAŞVURU ŞİKAYETLERİ	Eklem ağrısı	17 (35)
	Kilo kaybı	15 (31)
	Göğüs ağrısı	8 (17)
	Halsizlik	28 (58)
	Öksürük	29 (60)
	Dispne	27 (56)
	Miyalji	23 (48)
FİZİK MUAYENE	Ateş	14 (29)
	Eritema nodosum	15 (31)
	Üveit	6 (12)
EKSTRA PULMONER TUTULUM	Deri	14 (29)
	Göz	6 (12)
	Eklem	15 (31)
	Sinir Sistemi	2 (4)
	Kemik	0 (0)
	Kalp	0 (0)
	Gastrointestinal Sistem	1 (2)
LAB.	Serum ACE >52 U/L	30 (63)
	Hiperkalsemi	8 (17)
	Hiperkalsüri	4 (8)
TANI	EBUS	44 (92)
	MEDİASTİNOSKOPI	4 (8)
TEDAVİ	Tedavisiz İzlem	33 (6)
	Oral kortikosteroid	13 (27)
	Metotreksat	1 (2)
	Anti-TNF	2 (4)
	Löfgren Sendromu	7 (15)
	Heerfort Sendromu	1 (2)
PROGNOZ	Remisyon	20 (47)
	Stabil	13 (30)
	Progresyon	10 (23)
	Mortalite	0 (0)

LAB: Laboratuvar, FM: Fizik muayene, EBUS: Endobronşiyal USG

Hastaların yarısında akciğer dışı organ tutulumu mevcuttu. En sık %31 oranı ile eklem tutulumu görülürken, bunu %29 oranı ile deri tutulumu, %12 oranı ile göz tutulumu izledi. Hastaların 2'sinde nörosarkoidoz saptandı buna karşılık hiçbir hastada kalp ve kemik tutulumu saptanmadı. Akut seyir gösteren ve nispeten daha iyi prognozla ilişkili olan Löfgren Sendromu 7, Heerfort Sendromu ise 1 hastada görüldü. Serum ACE yüksekliği, 48 hastanın 30'unda (%63) yüksek saptanırken, tanı anında 8 (%17) hastada hiperkalsemi mevcuttu Hastaların tümüne EBUS yapıldı. Toplam 48 hastanın 44 tanesi EBUS'tan alınan biyopsi örneğinden tanı aldı. EBUS ile tanı konulamayan 4 hastada mediastinoskopi ile tanı kesinleştirildi.

Hastalarımızın tanı anında %54'ü Evre I, %46'si ise Evre II idi. Tablo 14'de hastalarımızın evrelerine göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 14. Sarkoidozlu Hastaların Evrelere Göre Dağılımı.

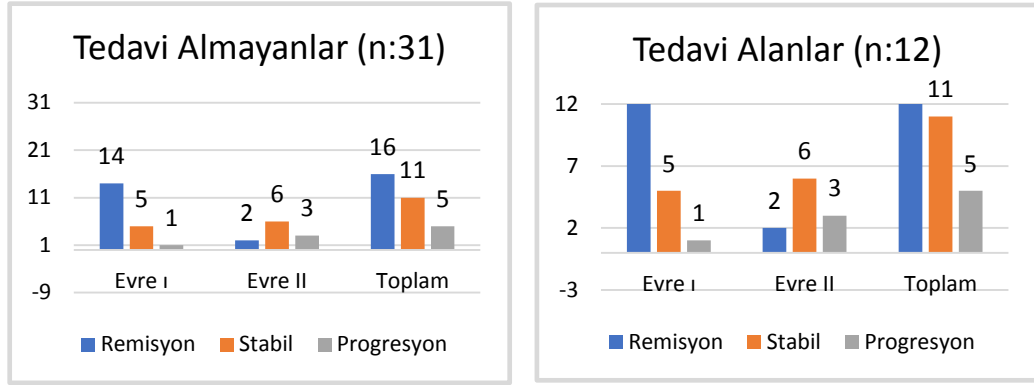
Evre	(n, %)
I	26 (54%)
II	22 (46%)
III	0
IV	0

Çalışmamıza katılan hastalardan Evre I olan grupta beklenen FEV1 (%) ortalamasının 96, beklenen FVC (%)'nin 100, DLCO (%)'nin ise 92 ml/min/mmHg olup normal aralıkta olduğu saptandı. Evre II'de FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerlerinin normal aralıkta, DCLO ortalama değerinin ise 83 ml/min/mmHg olduğu görüldü. Hastaların tamamında bilateral hiler lenfadenopati ve 22 hastada parankim tutulumu mevcuttu. Tablo 15'de hastaların evrelerine göre solunum fonksiyon testleri ve radyolojik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Evrelerine Göre SFT ve Radyolojik Özellikleri.

DEĞİŞKENLER	Evre I N: 26	EVRE II N:20
Solunum Fonksiyon Testleri (%±SS)		
FEV1 (%)	96,2 ±15	90±19
FVC (%)	100,6 ±16	96±18
FEV1/FVC (%)	80,6±10	79±12
DLCO (ml/min/mmHG)	92 ± 16	83±14
Akciğer grafisi		
Bilateral Hiler LAP	26	20
Parankim tutulumu	0	22
Bilgisayarlı Toraks Tomografisi		
Parankim tutulumu yok	26	0
Parankim tutulumu var	0	22

Tanı sonrası 12 ay takip süresi olmayan 5 hasta prognoz açısından değerlendirmeye alınmadı. Geri kalan 43 hasta 12 ay sonunda klinik, radyolojik, laboratuvar verileri ve SFT'lerine göre prognoz açısından değerlendirildi. Yirmi hasta (%47) remisyonda, 10 hasta (%23) ise progresyonda saptanırken 13 hasta (%30) stabil dönemde kaldı. Prognoz için değerlendirilen ve tedavi alan 12 hastadan %33'ünde remisyon, %50'sinde progresyon görüldü. Bu grupta tedaviye rağmen progrese olan hastaların çoğunun Evre II olduğu saptandı (Şekil 7). Tedavi almayan 31 hastanın ise %51'inde spontan remisyon görüldü ve hastaların %11'i tedavisiz stabil kaldı. Hastaların evre, tedavi ve takip özellikleri Tablo 16'da gösterildi.

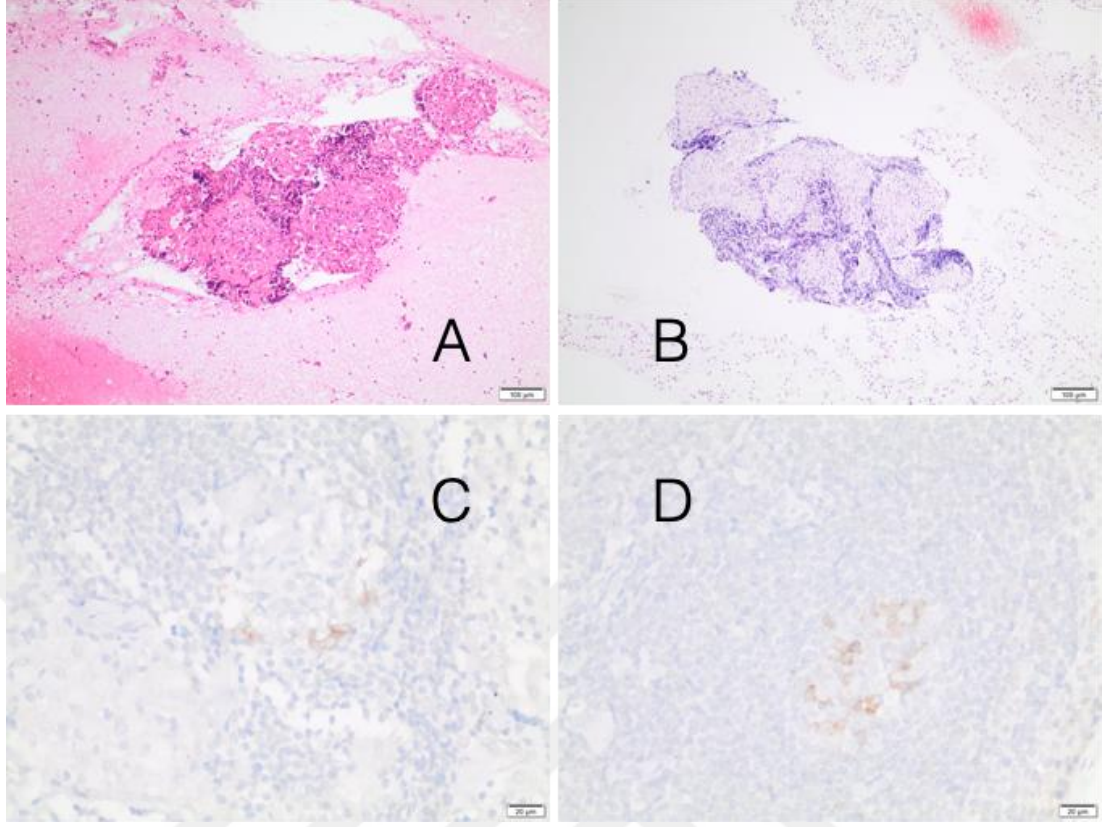


Şekil 7. Sarkoidozlu Hastaların Takiplerine Göre Prognozları.

Tablo 16. Sarkoidozlu Hastaların Evre ve Tedaviye Göre Klinik Özellikleri.

Evre	TEDAVİ ALAN (n:12, %)			TEDAVİSİZ TAKİP (n:31, %)		
	Remisyon	Stabil	Progresyon	Remisyon	Stabil	Progresyon
I	1 (8)	1 (8)	-	14 (45)	5 (16)	1 (3)
II	3 (25)	1 (8)	6 (50)	2 (6)	6 (19)	3 (10)
Toplam	4 (33)	2 (17)	6 (50)	16 (51)	11 (35)	4 (13)

Hastalardan alınan materyellerinin immunohistokimyasal boyanmasında 48 hastadan 5'inde (%11) PD-1 pozitif iken, kalan 43 hastada (%89) PD-1 negatif saptandı. PD-1 pozitif saptanan hastaların 2 tanesi mediastinoskopi, 3 tanesi ise EBUS ile tanı almıştı (Tablo 17). PD-1 pozitif olan hastalardan 2'si kadın, 3'ü erkekti. Bu hastalardan pozitif boyanan 4'ü Evre II, 1 hastanın ise Evre I olduğu saptandı. Beş hastadan 4'ünün prognozu stabil iken, 1'inde progresyon görüldü. Resim 2'de sarkoidozlu hastanın doku biyopsisinin mikroskopik incelemesinde granülom görünümü ve x40 büyütmede PD-1 ile boyanan hücre sayısı gösterildi.



Resim 2. PD-1'in İmmünohistokimyasal Boyanma ile Değerlendirilmesi.

A-B: Hücre bloğu kesitlerinde seyrek lenfositler arasında nekroz içermeyen granülom yapıları, C-D: Granülom yapılarında seyrek PD-1 sitoplazmik ekspresyonu (x40).

Tablo 17. Tanı yöntemine Göre PD-1 Boyanma Durumu.

PD-1 (n)	EBUS (n)	MEDİASTİNOSKOPİ
POZİTİF (5)	3	2
NEGATİF (43)	41	2

Hastaların tamamında PD-L1 pozitif boyandı. PD-L1 kuvvetli boyanan hasta sayısı 32 (%67), orta şiddette boyanan hasta sayısı 12 (%25), zayıf boyanan hasta sayısı ise 4 (%8) idi. PD-L1 boyanma yüzdesi en düşük %85, en yüksek %100, tüm hastaların ortalama değeri ise %95 oldu.

PD-L1 boyanma yüzdesi ve hastalığın prognozu (stabil hastalık, remisyon ve progresyon) arasında da bir korelasyon bulunamadı (Tablo 18). Benzer şekilde PD-L1 boyanma yüzdesi ile serum ACE değerleri ve solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Tablo 19’da PD-L1 boyanma yüzdesi ve klinik özellikler özetlenmiştir.

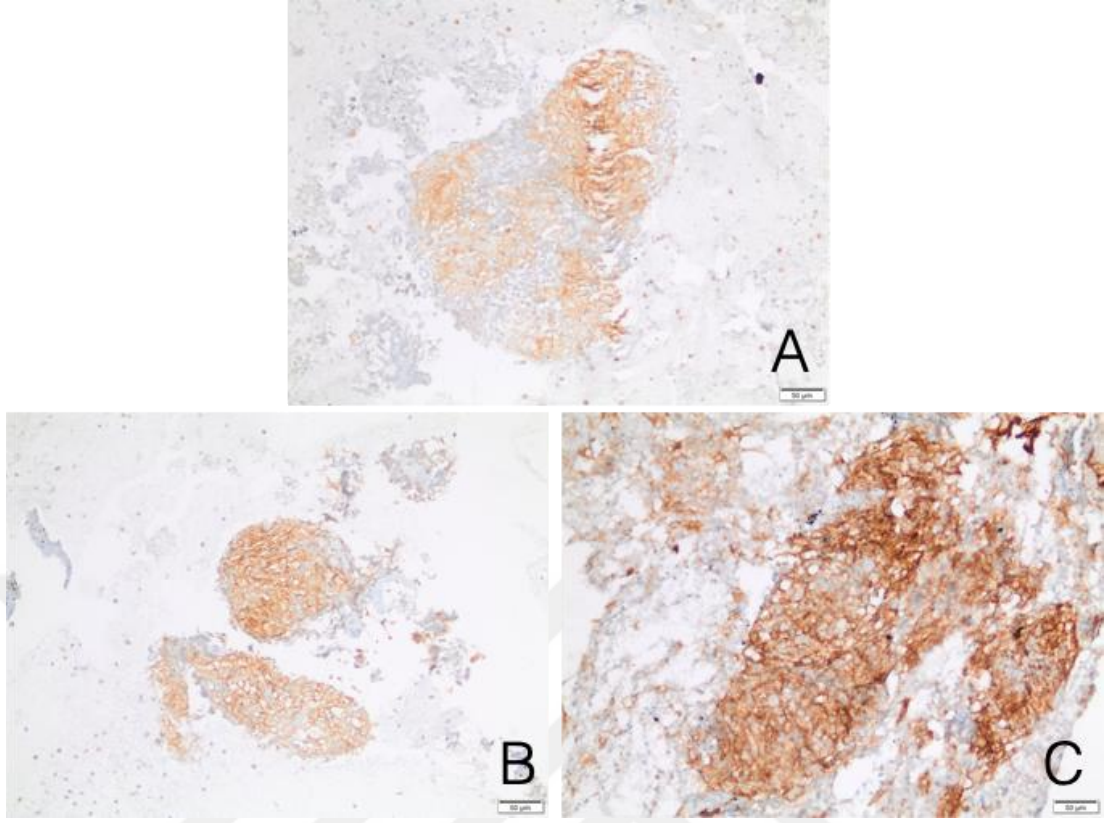
Tablo 18. PD-L1 Yüzdesi ile Prognoz İlişkisi.

Değişken	Remisyon n=20	Stabil Hastalık n=15	Progresyon n=10	P değeri
PD-L1 Yüzdesi	94,2±6,1	95,6±6,2	96,5±4,7	,581

Tablo 19. PD-L1 Boyanma Yüzdesi ve Klinik Özellikler.

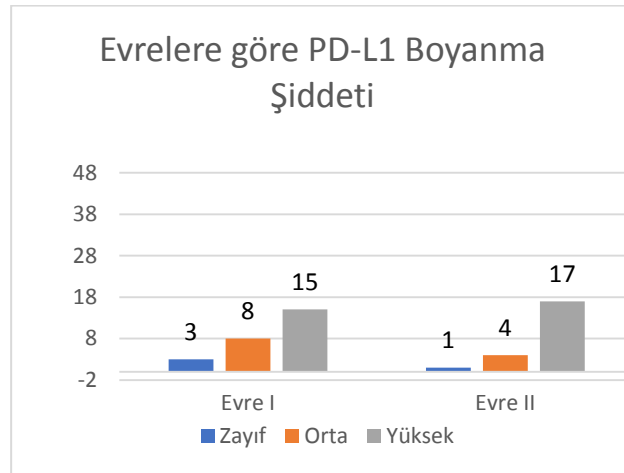
Değişkenler	Ortalama±SS	PD-L1 Boyanma Yüzdesi	
		r	P
Serum ACE (mg/U)	63	-0,06	,682
FEV1 (%)	94±18	0,22	,134
FVC (%)	99±19	0,17	,252
FEV1/FVC (%)	78±11	0,17	,260
DLCO (%)	88±16	0,14	,359
Organ Tutulumu		-0,238	,103
Evre		-0,06	,694

Serum ACE: Serum Anjiyotensin Konverting Enzim, FEV1: Zorlu Ekspiratuvar Volum Birinci Saniye FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ortalama±SS: Ortalama±Standart Sapma.



Resim 3. PD-L1'in İmmünohistokimyasal Boyanma ile Değerlendirilmesi.

Granülom yapılarında +1 pozitif (A), +2 pozitif ve +3 pozitif şiddetinde PD-L1 sitoplazmik ekspresyonu



Şekil 8. Evreye Göre PD-L1 Boyanma Yüzdesi.

Tablo 20. PD-L1 Boyanma Şiddeti ve Klinik Korelasyon.

DEĞİŞKENLER	PDL-1 BOYANMA ŞİDDETİ			P DEĞERİ
	Zayıf (n=4)	Orta (n=12)	Yüksek (n=32)	
Evre				
I	3	8	15	,343
II	1	4	17	
III	0	0	0	
IV	0	0	0	
Solunum Fonksiyon Testleri				
FEV1 (%)	84±10	90±9	97±21	,337
FVC (%)	97±8	91±13	102±21	,233
FEV1/FVC (%)	74±13	75±17	80±8	,324
DLCO (%)	80±16	86±11	89±18	,579
Organ Tutulumu				
Var	2	8	14	,400
Yok	2	4	18	
Laboratuvar				
İdrar kalsiyum (mg/gün)				,815
Yüksek	0	1	3	
Normal	4	11	29	
Hiperkalsemi(>10.2mg/dL)				,638
Yar	0	2	6	
Yok	4	10	26	
Eritema nodosum				,662
Var	2	4	9	
Yok	2	8	23	
Üveit				,592
Var	1	2	3	
Yok	3	10	29	
sACE NORMAL DEĞER	2	6	22	,449
Yüksek (>52mg/U)	2	6	10	
Normal (0-52 mg/U)				
Prognoz				
Stabil	2	2	11	,159
Remisyon	2	8	10	
Progresyon	0	1	9	

Tablo 20’de, PD-L1 boyanma yüzdesi ve şiddeti klinik özellikler ile karşılaştırıldı. PD-L1 boyanma yüzdesi ve şiddeti ile sarkoidoz evreleri, Serum ACE değeri, solunum fonksiyon testleri, organ tutulumu ve prognoz arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Şekil 8’de PD-L1 boyanma şiddeti ve evreler arasındaki korelasyon gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Sarkoidoz, akciğer başta olmak üzere tüm organlarda non-kazeifiye granülatöz reaksiyon oluşturan ve fibrozis ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Granülom oluşumunun immunopatolojisi net olmamakla birlikte tetikleyici olarak bazı immün sistem yolaklarının olduğu bilinmektedir (32).

PD-1 ise monositler, B hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler ve NK hücrelerinde, immün kontrol noktası elemanı olarak görev yapan PDC1 geni tarafından kodlanan transmembran proteinidir. PD-1 ve PD-L1'in bağlanması hücre proliferasyonunu durdurur ve inhibitör etki ile T hücre ölümüne sebep olur (66). Bizim çalışmamız, PD-1 eksikliğinin sarkoidoz gelişiminde etkisi olabileceği fikri üzerine dizayn edildi. Sonuçlarımız bu hipotezi desteklemektedir.

Sarkoidoz görülme sıklığı coğrafi bölgeye, ırklara ve cinsiyete göre değişmektedir. Amerika'da siyah ırkta, Kuzey Avrupa'da yaşayan İskandinav ırklarında ve Japonlarda da diğer toplumlara göre daha fazladır (9,14). Müsellim ve ark.'larının yaptığı çalışmada Türkiye'de sarkoidoz insidansı yüz binde 4 bulunmuştur. Yine aynı çalışmaya göre sarkoidoz kadınlarda %67, erkeklerde %33 sıklıkta görülürken, kadınlarda yaş ortalaması 48, erkeklerde yaş ortalaması ise 38 saptanmıştır (11). ABD'de yapılan ACCESS çalışmasında ise tanı alan kadınların oranı %64 bulunmuştur. ACCESS çalışmasına göre kadınların tanı anındaki ortalama yaşı erkeklere göre daha fazladır (13). Bizim çalışmamızda ise hastaların %58'i (n:28) kadın, %42'si (n:20) erkek olup diğer çalışmalara benzer şekilde kadınların oranı daha fazladır. Çalışmamıza katılan kadın hastaların yaş ortalaması 48, erkek hastaların yaş ortalaması ise 42'dir ve bu veriler Türkiye verileri ile uyumaktadır (11).

Sarkoidoz hastalığının etiyolojisinde mesleklerin ve çevresel maruziyetin rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. ACCESS çalışmasında asker, pestisit kullanan endüstri işçileri ve itfaiye çalışanları gibi bazı meslek gruplarında topluma oranla daha çok sarkoidoz görüldüğü belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da erkek hastaların %20'si asker, %20'si ise inşaat işçisidir. Kadın hastaların ise %71'i ev

hanımı olup Türkiye çalışması ile benzerdir (11). Ek olarak çalışmamıza katılan hastalarımızdan yalnızca bir tanesinde ailesel sarkoidoz saptanmıştır ve bu da Türkiye verisiyle uyumludur (11).

Uzun yıllardan beri sarkoidoz etiyolojisini araştıran araştırmaların çoğunda sigara öyküsü ile sarkoidoz arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (14). Araştırmamızda hastaların %60'ı sigara içmeyenlerden, %15'i sigarayı bırakanlardan, %25'i ise aktif olarak içenlerden oluşmaktadır. Sarkoid granülomların oluşumunda önemli rol oynayan alveolar makrofajlar akciğerlerde en önemli fagositik hücrelerdir. Kemik iliğindeki monositlerden köken alan bu hücreler akciğer interstisyumuna ve kapiller ağına yerleşerek alveolar makrofaj adını alırlar. Aktive makrofajlar TNF alfa ve interleokinleri üreterek granülom formasyonunu tetiklerler. Sigara, alveolar makrofajların sayısını artırırken fonksiyonel işlevlerini bozar ve fagositik kapasitelerini, proinflatuar sitokin üretimlerini, metabolik aktivitelerini zayıflatır. Önceki çalışmalar da sigara içiminin sarkoid granülom oluşumunu azalttığını göstermiştir (16, 76).

Sarkoidoz hastalığı ile birlikte görülen komorbid hastalıklar konusunda net bir veri yoktur. Yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Güncel bir çalışmada 2008-2015 yılları arasında tanı alan 3259 hasta incelenmiş ve eşlik eden komorbiditelerin ve mortalite nedenlerinin birinci sırada solunum hastalıkları olmak üzere sırasıyla kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve kanser olduğu belirtilmiştir (77). Diğer bir çalışmada ise sarkoidoz tanısıyla 10 yıl takip edilen hastaların %17'sinde kardiyovasküler hastalık geliştiğini saptanmış, kronik inflamasyonun koagülasyon kaskatını tetikleyebileceği ve tromboza sebep olabileceği yorumu yapılmıştır (4). Larsson ve ark.nın çalışmasında da 7828 sarkoidozlu hasta 9 yıl takip edilmiş ve kardiyomyopati, kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve lenfoid, hematopoetik malignite sıklığı yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda 48 hastanın 30'unda ek hastalık saptandı. En sık eşlik eden hastalıklar ise %23 sıklıkta esansiyel hipertansiyon, %21 sıklıkta diyabetes melitus'tur. Ek hastalıklarının tanısı sarkoidoz tanısından önce konulmuş olduğundan bunların sarkoidozun organ tutulumuna bağlı olduğu düşünülmemiştir. Hastalarımızın 5 yıllık takiplerinde ölüm gerçekleşmemiş, ek hastalıklarında belirgin bir kötüleşme saptanmamış ve yeni bir

komorbid hastalık ortaya çıkmamıştır. Bu durum hastalarımızın Evre I ve II'de olması ile ilişkili olabilir. İleri evrelerdeki sarkoidozlu hastalarda sistemik inflamasyon düzeyi arttıkça komorbid hastalıkların ortaya çıkma ve ağırlaşma potansiyellerinin de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sarkoidozda klinik tutulan organa göre farklılık gösterir. Akciğerler %90'dan fazla oranla tutulan organdır. Hastalar kuru öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvururlar (43). Bizim çalışmamızda da hastaların %60'ında en sık başvuru semptomunun literatürle uyumlu olarak öksürük olduğu görüldü. Bunu takip eden pulmoner semptom ise nefes darlığı ve göğüs ağrısıydı. Sarkoidozda konstitusyonel semptomların sıklığı bilinmemektedir, çalışmamıza katılan hastaların çoğunda halsizlik ve miyalji mevcuttu (2).

Hastalarımızın tamamı pulmoner sarkoidoz hastalarından oluşmaktaydı ve eşlik eden ekstrapulmoner tutulum oranı araştırmamızda %50 idi. Baughman ve ark.'nın 836 hastadan oluşan geniş çalışmasında da benzer şekilde akciğer dışı tutulum %50 olarak saptanmıştır (79). Türkiye verilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise ekstrapulmoner tutulum %60 olarak açıklanmıştır (80). Akciğerler dışında en sık cilt, göz eklem tutulumu görülür. Kalp, gastrointestinal sistem, sinir sistemi ve üst solunum sistemi tutulumu ise daha nadirdir (2).

Çalışmamızda 48 hastanın 14'ünde (%29) cilt tutulumu saptandı ve bu hastaların fizik muayenelerinde en sık eritema nodosum varlığı dikkat çekmekteydi. Bilateral lenfadenopati, ateş, artrit ve eritema nodosum birlikteliği Löfgren sendromu olarak bilinir, spontan remisyon ve iyi prognoz göstergesidir (2). Çalışmamızda 7 (%15) hastada Löfgren sendromu saptandı. Bu hastaların tamamı akut formda idi ve 1 yıllık takiplerinin sonunda remisyon görüldü. Hastalardan 1'inde oral steroid tedavisi sonrası remisyon sağlandı, diğer 6 hasta spontan remisyon görüldü. Cilt tutulumu olan 14 hastanın 1 tanesinde lupus pernio mevcuttu ve bu hastanın takiplerinde kronik formda olduğu görüldü.

Daha önce yapılan çalışmalarda sarkoidozda göz tutulumu %20-30 olarak bildirilmektedir (14,3,58). Yaptığımız araştırmaya katılan hastaların tamamı göz kliniğine konsülte edildi ve %12'sinde üveit saptandı bu oranın ülkemizde yapılan

çalışmayala benzer olduğu görüldü. Anterior üveit, fasiyal sinir paralizisi ve ateş birlikteliği Heerfort sendromu olarak adlandırılır (51). Çalışmamıza katılan hastalarımızdan yalnızca 1 tanesi Heerfort sendromu tanısı aldı ve bu hasta oral steroid tedavisi altında progresif seyretti.

Kalp ve sinir sistemi tutulumu kötü prognoz göstergesidir (3). Bizim çalışmamızda hastalarımızdan 2 (%4) tanesinde nörosarkoidoz saptandı. Ancak kalp tutulumu olan hastamız yoktu. Nörosarkoidoz olan hastalar literatürle uyumlu olarak kronik formdaydı ve oral steroid tedavisi altında progresif seyretti (56).

ATS'nin 2020 yılında yayınladığı sarkoidoz tanı rehberinde Löfgren ve Lupus pernio gibi yüksek olasılıkla sarkoidoz olan olgularda patolojik örnekleme yapılması (düşük kanıt düzeyi) önerilmemektedir (52). Olası sarkoidoz vakalarında ise mediastinal lenf nodu örneklemesinde oldukça başarılı ve düşük komplikasyon riski sebebiyle EBUS birinci tercih tanı yöntemidir. Çalışmamızda hastalarımızın tümünde tanı anında toraks tomografilerinde bilateral hiler lenfadenopati mevcuttu ve tamamına EBUS-TBIA yapıldı. EBUS sonucuna göre tanı koyulamayan 4 hastaya mediastinoskopi yapıldı. EBUS ve mediastinoskopi sonucunda tüm hastaların patolojisinde nekroz içermeyen non-kazeifiye granülomlar gösterildi.

Sarkoidoz evrelemesi 1960 yılında Siltzbach tarafından oluşturulmuştur, biz de çalışmamızda bu evreleme sistemini kullandık (58). Buna göre hastalarımızın %54'ünün Evre I, %46'sının Evre II olduğu belirlendi. Çalışmamızdaki hastalar içinde Evre III ve Evre IV grubunda hasta yoktu. Bunun sebebi Evre III ve Evre IV hastalarda bilateral hiler lenfadenopati olmaması ve araştırmamızın lenf nodu örnekleme üzerine dizayn edilmesi olarak düşünüldü.

Epiteloid hücrelerden salınan Serum ACE, uzun yıllardır sarkoidoz tanı takiplerinde kullanılmakla birlikte tüberküloz, histoplazmositoz gibi granüloma sebep olan birçok hastalıkta yüksek saptanabileceğinden sensitivite ve spesifitesi düşüktür (43). Sarkoidoz tanısı olan ve sACE değerinin yüksek olduğu hastaların oranı, yapılan geniş hasta çalışmalarında %40-86 olarak bildirilmiştir (39). Çalışmamıza seçilen 48 hastanın 30 (%63)'un da sACE değerleri, >52U/L'nin üzerindeydi ancak sACE yüksekliği ile klinik özellikler arasında korelasyon yoktu.

Sarkoidoz kliniğinde rol alan serum kalsiyumu, muhtemel granülomdan salınan 1 alfa hidroksilazın D vitaminini artırmasıyla, gastrointestinal sistemden ve kemikten emilmektedir. Hiperkalseminin vaka serilerinde %7-18 sıklığında görüldüğü bildirilmektedir (42). Sarkoidoz hastalarında kalsiyum metabolizmasını araştıran bir çalışmada 301 hastanın %8'inde hiperkalsemi saptanmıştır. Aynı çalışmada 89 hastanın 24 saatlik idrarda kalsiyum değerine bakılmış ve %27'sinde yüksek bulunmuştur (81). Bizim araştırmamızda ise literatürle uyumlu olarak tanı anında hiperkalsemi sıklığı %17 hiperkalsiüri oranı ise %8 bulunmuştur.

Sarkoidozda solunum fonksiyonlarının erken evrelerde bozulması beklenmez. Parankim tutulumuyla birlikte en sık saptanan restriktif paterndir (47). Geniş katımlı bir kohort çalışmasında Evre I'de hastaların %70'inde beklenen FEV1, FVC ve DLCO değerlerinin normal olmasına karşılık parankim tutulumu ile birlikte evre arttıkça solunum fonksiyonlarının bozulduğu, Evre IV hastaların tamamında ise anormal değerler olduğu bildirilmiştir (82). Çalışmamızda Evre I grubundaki 26 hastadan 1 tanesi hariç tamamında normal solunum fonksiyon değerlerine sahipti ve bu evrede ortalama FEV1 değeri beklenenin %96'sı, ortalama FVC değeri beklenenin %100,6'sı, ortalama DLCO değeri 92 (l/min/mmhg) bulundu. Evre I sarkoidoz olup, FEV1 ve FVC'nin düşük, DLCO'nun normal bulunduğu hastanın beklenmeyen SFT değerlerinin aktif sigara içicisi (60 paket-yıl) olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sarkoidozlu hastada tedavi kararı, hastanın evresine, organ tutulumuna ve klinik özelliklerine göre değişmektedir. ATS/ERS/WASOG komitesi, progresif pulmoner tutulum, kalp veya sinir sistemi gibi ciddi organ tutulumu veya şiddetli klinik bulguları olan hastalarda tedavi önermektedir. Spontan remisyon oranı yüksek olduğundan hastaların çoğu tedavisiz takip edilebilir (3). Tedavi gereken hastalarda ilk tercih uzun yıllardır kortikosteroidlerdir. Mañá ve ark.'larının, 40 yıl süre ile toplam 640 sarkoidoz hastasının 5 yıllık takiplerini inceledikleri çalışmada, hastaların %42,6'sına tedavi verilmemiş, %43,4'ünün steroid ihtiyacı olmuştur (82). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ise 33'ü (%69) tedavisiz takipte olup 13'ü (%27) steroid tedavisi almıştır. Steroid alan 12 hastanın 10'u Evre II olduğu saptanmıştır. Steroid sonrası metotreksat alan 1 hastamızın, Evre I olmasına rağmen deri ve eklem

tutulumu mevcuttu. Nörosarkoidozu olan hasta ile 3 yılın sonunda steroid tedavisine rağmen progrese olan hastada Anti-TNF tedaviye (infliksımab ve adalimumab) geçildi.

Sarkoidoz hastalarının yarısında tanıdan sonra iki yıl içinde,üçte ikisinde ise 5 yıl içinde remisyon görülür (3, 40). Tanı anındaki evre ve klinik özellikler prognozu ön görmede yardımcı olur. Ülkemizde yapılan, ortalama 33 aylık takip süresinin olduğu bir çalışmada 69 sarkoidoz hastanın %60'ı tedavi almamış, %39'u tedavi almış olup, tedavi almayan hastaların %80'inde, tedavi alan hastaların ise %39'unda spontan remisyon bildirilmiştir (83). Barselona'da 42 yıllık tek merkez sonuçlarının araştırıldığı bir çalışmada 668 hastanın %31'inde spontan remisyon, %5'inde ise tedavi ile remisyon görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda, 48 hastanın 5'i takip süresi 12 ayın altında olduğu için remisyon, stabil hastalık veya progresyon açısından değerlendirilemedi. Kalan 43 hastanın 12 (%27)'si tedavi alırken, 31'i (%72) tedavi verilmedi. Tedavi almayan hastaların %50'sinde, tedavi alan hastaların ise %33'ünde remisyon görüldü. Bu sonuçlara göre bizim verilerimiz ülkemizde yapılan çalışmayla uyumludur (83).

Yaşamın sağlıklı devam edebilmesi için 'denge' oldukça önemlidir. Bu yaşamsal kavram, hayatın her alanında olduğu gibi hücrelerimiz için de geçerlidir. İmmün sistemin kendinden olanı ve olmayanı ayırt etme kabiliyetini ilk kazanan organ, fetus timusudur. Fetus timusunda başlayan bu serüvendeimmün yanıt oluşumunun situlimulasyonu ve inhibasyonunu sağlayan, T hücreleridir. T hücrelerinin antijen sunan hücre ile uyarımının dengesini CD28 ailesine ait ko-sitimülatörler korur. PD-1 ve CTLA-4, inhibisyonda rol oynayan ko-sitimülatörlerdir (69).

Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1), immün hücreler üzerinde eksprese edilen, periferik dokularda ve tümör mikro çevresinde olgun T hücre yanıtı üzerinde immünsüpresif etkiler gösteren inhibitör bir reseptördür. Diğer bir deyişle PD-1, T hücresi enflamatuar yanıtını baskılayan ve otoimmüniteyi sınırlayan hücre yüzey glikoproteinlerdendir. PD-1'in ligandı olan PD-L1'e bağlanması sonucu T hücreleri inaktive olduğu için dışardan gelen uyarıya karşı immün cevap sınırlanır ve böylece immün sistem baskılanır. İmmün kontrol noktası ailesi ile sarkoidoz ilişkisi,

ilk olarak melanom ile takipli, CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bilateral lenf nodları ortaya çıkmasıyla gündeme gelmiştir (73). Hastalara yapılan biyopsilerde nekroz içermeyen non-kazeifiye granülomların gösterilmiş ve takiplerinde tedavinin kesilmesi ile lenf nodlarının küçüldüğü görülmüştür. Tedavi sonrası sarkoidoz gelişmesi literatüre ‘İlaç İlişkili Sarkoid Reaksiyon’ (Drug induced sarcoid reaction – DISR) olarak geçmiştir (74). Rambhia ve ark.’nın yayınladığı meta-analizde DISR vakalarının %45’inin PD-1 inhibitörlerine bağlı ortaya çıktığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların %41’inin immünoterapinin kesilmesinden sonra iyileştiği, %5’inin steroid aldığını, %13’ünün ise spontan remisyona ulaştığı bildirilmiştir (85). Cornejo ve ark.’nın yayınladığı daha geniş hasta sayısını kapsayan meta-analizde ise DISR vakalarının %59’unun PD-1 inhibitörlerine bağlı olduğu, ikinci sırada CTLA-4 inhibitörlerinin olduğunu ve yine hastaların çoğunun tedaviye gerek kalmadan iyileştiklerini bildirmişlerdir (75).

Bizim çalışmamızda 48 hastanın EBUS veya mediastinoskopi yöntemi ile alınan biyopsilerinde tespit edilen nekroz içermeyen non-kazeifiye granülomların, immünohistokimyasal olarak PD-1 ve PD-L1 antikorları ile boyanması değerlendirildi. Hastalardan 5’inde PD-1 pozitif boyandı. Pozitif boyanan hastaların 3’ünün EBUS, 2’sinin mediastinoskopi ile tanı aldığı saptandı. Pozitif boyanan hastaların 1’inin Evre I, 4’ünün Evre II olduğu belirlendi. Granülomlarda PD-1 pozitif saptanan hücre sayısının; 2 hastada 16, 1 hastada 12, kalan 2 hastada ise 6 olduğu görüldü. Hastaların 43’ünde (%90) ise PD-1 negatifti. PD-1 pozitifliği hem EBUS, hem de mediastinoskopi ile alınan dokularda görüldü, bununla birlikte boyanma olmayan dokuların elde edilmesinde her iki yöntem de kullanılmıştı. Bu durum bize PD-1 boyanma özelliğinin doku tanı yönteminden etkilenmediğini düşündürdü. Sarkoidozlu hastalarda PD-1 yolağının etkisini ilk kez inceleyen Braun ve ark.’ları 77 hastadan alınan kan örneklerini 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile, 20 hastadan alınan BAL örneklerini ise kronik akciğer hastalığı olan 9 hasta ve sağlıklı 4 hasta ile karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmanın sonunda sarkoid granülomlarında yetersiz PD-1 ekspresyonunu saptanmasına karşılık bronkoalveolar lavajda ve serum örneklerinde kontrol gruplarına göre PD-1’in arttığı gösterilmiştir ayrıca PD-1 seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (86). Buna benzer şekilde yapılan diğer bir çalışmada PD-L1 antijen

sunan; dentritik hücrelerde, monositlerde, makrofajlarda, mast hücrelerinde T ve B lenfositlerde bulunduğu ancak sağlıklı akciğer dokusunda olmadığı saptanmıştır (86). Çalışmamızda da tüm granülom dokularında PD-L1 pozitif saptandı. PD-L1'in tüm dokularda pozitif saptanması, inflamasyon dokusunda yer alan birçok hücrede bulunmasıyla ilişkilendirilebilir. Araştırmamızda, PD-L1 boyanma yüzdesi %80-100, ortalama ise %95 bulundu. PD-L1 yüzdesi ile sACE, serum kalsiyum, idrar kalsiyumu, SFT değerleri, evre, organ tutulumu, hastalık prognozu (remisyon, stabil hastalık, progresyon) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Yapılan çalışmalar antijen yada tümör hücresinin akut olarak ortamdan uzaklaştırılması durumunda PD-1'in azalacağını göstermiştir. Ancak kanser veya kronik inflamasyon gibi durumlarda ise PD-1 yüksek kalmaktadır. T lenfositlerde yüksek PD-1 ekspresyonu otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda iyi klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sarkoid granülomlarında PD-1 ekspresyonunun evreye göre farklılık göstermediği saptandı. Ek olarak Evre IV hastamızın az olması nedeniyle ileri evre sarkoidoz için yorum yapmadık. PD-1 ekspresyonunun görülmemesi granülom oluşumunun nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca Sarkoidozda granülom bölgesinde IFN-gama, PD-L1 ligandlarının üretimini artırırken, PD-1 ve PD-L1 bağlanması, T hücresinden salınan IFN-gama, IL- 2 ve TNF alfa'yı baskılamaktadır. Bu regülasyon ortamda anti-inflamatuvar etki sağlar. TGF- β 'nın benign hücrelerde PD-L1 ekspresyonunu baskıladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada TGF- β tedavisinin, sağlıklı monositler üzerindeki PD-L1 yüzey proteinini belirgin bir şekilde baskıladığı bulunmuştur. Bir başka çalışmada da CD8+ T hücrelerinin aktive ettiği TGF- β 'nın fare proksimal tübüler epitel hücreleri üzerinde eksprese olan PD-L1'i baskıladığı bulunmuştur (87). Ancak PD-L1'in anti-PD-L1 antikoru ile bloke edilmesinin TGF- β ekspresyonu üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Sonuçta granülom içinde PD-1 ekspresyonunun immün yolaklardaki bir mekanizma ile engellendiği, yetersiz olduğu yada hiç olmadığı görüşü akla gelmektedir. PD-1 ekspresyonunun olmaması ve sonuçta PD-L1'e bağlanamaması diğer sitokinlerin üretimini artırarak granülom oluşumunun önemli bir nedeni olabilir.

PD-L1 aktif olmayan T, B, dendritik hücreler, makrofaj, damar endotelial hücrelerinden eksprese edilmektedir. PD-L1 ekspresyonu çevredeki dokuların aşırı inflamasyondan korunmasını sağlar. Bu durum sarkoidozda granülomların kendi kendini sınırlayarak çevre dokulardan sınırlı bir şekilde oluşumunun diğer bir nedeni olabilir. Çalışmamızda granülomlar içinde PD-L1 ekspresyonunun yüksek düzeyde tesbiti bu görüşü desteklemektedir. PD-1 ve PD-L1'in tümör immün kaçışında anahtar bir rol oynadığı ve tümör mikroçevresinin oluşumunun, tümör oluşumu ve gelişimi ile çok yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (88). PD-1/PD-L1 yolağının bloke edilmesi ile tümör mikroçevresi gerileyebilmekte ve endojen antitümör immün cevapları arttırılabilmektedir. Etiyolojisi bilinmeyen sarkoidozda da herhangi bir antijen ile PD-1/PD-L1 yolağında bir yada birkaç noktada inhibisyon sonucu granülom oluşumu tetikleniyor olabilir. Literatürde bu konuda oldukça sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri G-Power analizine göre hasta sayısı belirlense de tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi nedeni ile Covid olmayan hastaların hastane başvurularında azalmaya neden olması, hastaların takiplerine gelmemesidir. Ayrıca tek merkezli yapılmasında diğer bir kısıtlılık nedenidir. Çok merkezli, daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar ile daha detaylı ve sarkoidozun immün mekanizmasına yönelik bilgi verici sonuçlar alınabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza 28'i kadın 48 hasta dahil edilmişti.

Kadınlarda ortalama yaş 48,7, erkeklerde ortalama yaş 42, tüm hastalarda ortalama yaş 47 idi.

Hastaların 12'si (%25) aktif sigara içen, 7'si (%15) daha önce sigara içen, 29'u (%60) hiç sigara içmiyordu.

Mesleksen dağılımda hastaların 25'inin (%52) ev hanımıydı.

Tanı anında hastaların 26'sının (%54) Evre I'de, 20'sinin (%42) Evre II'de, 2'sinin Evre IV'dü. Beklenen FEV1 (%), FVC(%), FEV1/FVC (%) ve DLCO değerlerinin Evre I'de normal olup, evre ilerledikçe düşmüştü.

Hastaların %92'sinin EBUS ile tanı aldığı belirlendi.

Hastaların 24'ünde (%50) ekstrapulmoner tutulum saptandı. En çok eklem (%31), deri (%29) ve göz (%12) tutulumu olduğu görüldü.

Hastaların 4'ünde (%8) hiperkalsiüri, 8'inde (%17) hiperkalsemi saptandı.

Serum ACE değeri >52 U/L üzerinde olan 30 (%63) hasta bulundu.

Hastaların 33'ü (%69) tedavisiz izlemdeyken, 13'ü ise (%27) oral kortikosteroid tedavisi almıştı.

Tedavi verilmeden takip edilen hastaların 12 aylık sürecin sonunda 16'ünde (%51) remisyon geliştiği, 11'inin stabil kaldığı ve 4'inin progrese olduğu görüldü.

Tedavi alan hastaların ise 4'ünde (%33) remisyon geliştiği, 2'sinin stabil kaldığı, 6'sının ise progrese olduğu görüldü.

Hastalardan alınan lenf nodu biyopsilerinde belirlenen granülomların immünohistokimyasal boyanmasında hastaların 5'inde (%11) PD-1 pozitif boyandı. Pozitif boyanan hastalardan 3'ü EBUS, 2'si mediastinoskopi ile tanı almıştı.

Hastaların tamamında lenf nodu biyopsilerinde PD-L1 pozitif boyandı. En düşük boyanma yüzdesi %85, en düşük boyanma şiddeti 1 iken, en yüksek boyanma yüzdesi %100, en yüksek boyanma şiddeti 3 bulundu.

PD-L1 boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti ile klinik, radyolojik, laboratuvar verileri ve SFT arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



7. KAYNAKLAR

1. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-8.
2. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med*. 2020;9.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:736-55.
4. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3:358-75.
5. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6:8.
6. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:462-73.
7. Young RC, Jr., Rachal RE, Cowan CL, Jr. Sarcoidosis--the beginning: historical highlights of personalities and their accomplishments during the early years. *J Natl Med Assoc*. 1984;76:887-96.
8. Spagnolo P. Sarcoidosis: a Critical Review of History and Milestones. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:1-5.
9. Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med*. 2008;29:357-63, vii.
10. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008;31:372-9.
11. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103:907-12.
12. Kosjerina Z, Zaric B, Vuckovic D, Lalosevic D, Djenadic G, Murer B. The sarcoid granuloma: 'epithelioid' or 'lymphocytic-epithelioid' granuloma? *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2012;7.
13. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1324-30.
14. Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon*. 2009;55:649-60.

15. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007;131:1414-23.
16. Osinska I, Wolosz D, Domagala-Kulawik J. Association between M1 and M2 macrophages in bronchoalveolar lavage fluid and tobacco smoking in patients with sarcoidosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124:359-64.
17. Rivera NV, Patasova K, Kullberg S, Diaz-Gallo LM, Iseda T, Bengtsson C, et al. A Gene–Environment Interaction Between Smoking and Gene polymorphisms Provides a High Risk of Two Subgroups of Sarcoidosis. *Scientific Reports*. 2019;9:18633.
18. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45.
19. Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med*. 1978;48:251-5.
20. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2002;40:198-204.
21. Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Kohno K, Azuma A, Sato K, et al. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from Propionibacterium acnes DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17:256-65.
22. Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137:69-73.
23. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH, Abraham S, Shepherd BE, Jenkins CA, et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J Clin Immunol*. 2012;32:1129-40.
24. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29:365-77.
25. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;30:508-16.
26. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005;201:755-67.
27. Drake WP, Oswald-Richter K, Richmond BW, Isom J, Burke VE, Algood H, et al. Oral Antimycobacterial Therapy in Chronic Cutaneous Sarcoidosis: A Randomized, Single-Masked, Placebo-Controlled Study. *JAMA Dermatology*. 2013;149:1040-9.
28. Snell GD. Studies in histocompatibility. *Science*. 1981;213:172-8.
29. Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M, Cipriani A, Semenzato G, Luisetti M. HLA class I, II, and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. The Pavia-Padova Sarcoidosis Study Group. *Chest*. 1993;104:1170-5.

30. Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:696-702.
31. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:429-S36.
32. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29:379-90.
33. Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:3-14.
34. Huang H, Lu Z, Jiang C, Liu J, Wang Y, Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-Cells in sarcoidosis. *Int J Mol Sci.* 2013;14:21463-73.
35. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:461-4.
36. Zaba LC, Smith GP, Sanchez M, Prystowsky SD. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42:32-9.
37. Huho A, Foulke L, Jennings T, Koutroumpakis E, Dalvi S, Chaudhry H, et al. The role of serum amyloid A staining of granulomatous tissues for the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med.* 2017;126:1-8.
38. Chen ES, Song Z, Willett MH, Heine S, Yung RC, Liu MC, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:360-73.
39. Ramos-Casals M, Retamozo S, Siso-Almirall A, Perez-Alvarez R, Pallares L, Brito-Zeron P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:391-405.
40. Bonham CA, Streck ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:484-91.
41. Patterson KC, Hogarth K, Husain AN, Sperling AI, Niewold TB. The clinical and immunologic features of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Transl Res.* 2012;160:321-31.
42. Gwadera L, Bialas AJ, Iwanski MA, Gorski P, Piotrowski WJ. Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances-Do we know where we stand? *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479973119878713.
43. Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:336-51.
44. Primack SL, Hartman TE, Hansell DM, Muller NL. End-stage lung disease: CT findings in 61 patients. *Radiology.* 1993;189:681-6.
45. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29:459-73, viii-ix.

46. Shino MY, Lynch Iii JP, Fishbein MC, McGraw C, Oyama J, Belperio JA, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:362-71.
47. Lynch JP, 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:53-74.
48. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the "great imitator": etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:375-82.
49. Mana J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012;41:e355-74.
50. Atmaca LS, Atmaca-Sonmez P, Idil A, Kumbasar OO, Celik G. Ocular involvement in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:91-4.
51. Dana MR, Merayo-Lloves J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103:1846-53.
52. 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.* 2020;201:26-51.
53. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:971-87.
54. Moller DR. Rare manifestations of sarcoidosis. *Eur Respir Monogr.* 2005;10:233-50.
55. Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Jr., Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J.* 2009;157:9-21.
56. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *Journal of Neurology.* 2017;264:1023-8.
57. Batum O, Katgi N, Ozdemir O, Yilmaz U. Diagnostic efficacy of EBUS-TBNA in benign diseases in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Diagn Cytopathol.* 2021;49:374-80.
58. Siltzbach LE. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin North Am.* 1967;51:483-502.
59. Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol.* 2010;73:66-73.
60. Yoshimizu T, Suga K, Orihashi N, Soejima K, Kaneko T, Kawamura M, et al. [The appearance of "lambda" and "panda" sign on Ga-67 scintigraphy in sarcoidosis]. *Kaku Igaku.* 1991;28:1151-7.
61. Baughman RP, Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49:79-92.
62. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006;28:627-36.
63. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102:1-9.

64. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18:70-4.
65. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:713-20.
66. Karaselek M, Reisli I. Co-Stimulatory and Inhibitory of T Cell: CD28 Family. *Asthma Allergy Immunology.* 2016.
67. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:153-67.
68. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol.* 2006;27:195-201.
69. Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J Cancer.* 2021;12:2735-46.
70. Tripathi S, Guleria I. Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. *Biomed J.* 2015;38:25-31.
71. Zhang Y, Liu Z, Tian M, Hu X, Wang L, Ji J, et al. The altered PD-1/PD-L1 pathway delivers the 'one-two punch' effects to promote the Treg/Th17 imbalance in pre-eclampsia. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:710-23.
72. Frebel H, Nindl V, Schuepbach R, Braunschweiler T, Richter K, Vogel J, et al. Programmed death 1 protects from fatal circulatory failure during systemic virus infection of mice. *The Journal of experimental medicine.* 2012;209.
73. Firwana B, Ravilla R, Raval M, Hutchins L, Mahmoud F. Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:620-4.
74. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, Hadaschik E, Ugurel S, Gratsias E, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer.* 2020;131:18-26.
75. Cornejo CM, Haun P, English J, 3rd, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:1165-75.
76. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:748-55.
77. Jeon MH, Kang T, Yoo SH, Swan HS, Kim HJ, Ahn HS. The incidence, comorbidity and mortality of sarcoidosis in Korea, 2008-2015: a nationwide population-based study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37:24-6.
78. Larsson J, Graff P, Bryngelsson IL, Vihlborg P. Sarcoidosis and increased risk of comorbidities and mortality in sweden. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37:104-35.
79. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9.

80. Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. *Respirology*. 2011;16:446-50.
81. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA, van Hagen PM, van Daele PL. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res*. 2014;29:2498-503.
82. Mana J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval J, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7595.
83. ERBAYCU AE, UÇAR ZZ, ÇAKAN A, ÖZSÖZ A. Remission and relapse in sarcoidosis: the results of the surveillance with and without corticosteroid therapy. *Eurasian J Pulmonol*. 2006;8:18-22.
84. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mana J. Elderly sarcoidosis: A comparative study from a 42-year single-centre experience. *Respir Med*. 2019;152:1-6.
85. Rambhia PH, Reichert B, Scott JF, Feneran AN, Kazakov JA, Honda K, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced sarcoidosis-like granulomas. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:1171-81.
86. Braun NA, Celada LJ, Herazo-Maya JD, Abraham S, Shaginurova G, Sevin CM, et al. Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:560-71.
87. Ou JN, Wiedeman AE, Stevens AM. TNF-alpha and TGF-beta counter-regulate PD-L1 expression on monocytes in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2012;2:295.
88. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*. 2015;5:13110.