

Sarkoidoz Etiyolojisinde Genetik ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

The Effect of Genetics and Environmental Factors in Sarcoidosis Etiology

Engin AYNACI^a,
Burçin ERKAL^{b,d},
Ceyda HAYRETDAG^{c,d},
Büşra ALATLI^d,
Gamze YILDIZ^d,
Ayşegül ARSLANEL^d,
Ender COŞKUNPINAR^{b,d}

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Memorial Bahçelievler Hastanesi,

^bTıbbi Biyoloji AD,

^cAnatomi AD,

^dSağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 26.01.2019

Received in revised form: 09.04.2019

Accepted: 11.04.2019

Available online: 15.04.2019

Correspondence:

Ender COŞKUNPINAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

ecoskunpinar@gmail.com

ÖZET Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen sistemik bir granülatöz hastalıktır. Sarkoidozda granülatöz inflamasyon; santral sinir sistemi, deri, göz ve en çok da solunum sistemi olmak üzere birçok organı etkileyebilmekte, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Sarkoidozun patofizyolojisinde tek bir ana gen veya yolak sorumlu değildir. Bunun yerine, birlikte çalışan çoklu genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan karmaşık bir yapısı vardır. Bu kompleks yapı, hastalığın genel mekanizmasının anlaşılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca ailesel vakaların incelenmesiyle de hastalığın kalıtsal bir geçiş sergileyebildiği ve hatta monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere oranla sarkoidoz oluşum riskinin çok daha fazla olduğu bilinmektedir. Aday gen araştırmalarında bazı lokuslar belirlenmiş ve bu lokusların sarkoidoz oluşum riskini artırdığı ifade edilmiştir. Sarkoidoz oluşumunda bir diğer önemli role sahip olan yapı ise bağışıklık sisteminde yer alan faktörlerdir. Özellikle insan lökosit antijenlerinin yapısı ve T-hücrelerinin aktivasyonu hastalığın immünopatogenezinde ön plana çıkmaktadır. Hastalığın epidemiyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermekte ve görülen klinik bulgular da etnik kökenlere göre değişmektedir. Bu çalışmada, sarkoidozun oluşum sürecinde etkili olduğu düşünülen genetik ve çevresel faktörler ele alınmıştır. İlerleyen teknolojiyle beraber; çalışılan hasta gruplarının artırılması ve yapılacak tüm genom dizilemelerinin analizlerine bağlı olarak yeni gen adaylarının tespiti, hastalığın tanı ve tedavi sürecindeki biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması ve bulunacak yeni tedavi yollarının geliştirilmesi sarkoidoz hastaları için önemli bir umut kaynağı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz; genetik; çevresel faktörler

ABSTRACT Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. Granulomatous inflammation in sarcoidosis can affect many organs including central nervous system, skin, eye and most of the respiratory system and these organs are leading to serious morbidity and mortality. A single major gene or pathway is not responsible of pathophysiology of sarcoidosis. Instead, it has a complex structure that results from multiple genetic and environmental factors that work together. This complex structure makes it difficult to understand the general mechanism of the disease. In addition, it is known that the disease can exhibit an inherited transition with familial cases and the risk of sarcoidosis of monozygotic twins is much higher than dizygotic twins. Some loci were identified in candidate gene studies and it was stated that these loci increase the risk of sarcoidosis. Another important role in the formation of sarcoidosis belongs to immune system factors. In particular, the structure of human leukocyte antigens and activation of T cells are prominent in the immunopathogenesis of the disease. The epidemiology of the disease varies among countries according to the ethnic background in clinical findings. In this review, genetic and environmental factors that are thought to be effective in the formation of sarcoidosis are discussed. Depending on whole genome sequencing and increase in the number of patients, new candidates will be detected and the biomarkers in the diagnosis and treatment process of the disease will be identified. Therefore, it is promising for the development of new treatment methods for patients with sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis; genetics; environmental factors

Sarkoidoz, etiyolojisi net belirlenemeyen, granülatöz, farklı etnik gruplar arasında görülme olasılıklarının değişkenlik gösterdiği, şiddeti ve klinik seyrinde muazzam bir heterojeniteye sahip olan multisiste-

mik bir hastalıktır. Bilinmeyen bir antijene karşı yükseltilmiş bağışıklık tepkisi ile karakterize edilir. Makrofajlar ve dendritik hücrelerin yanı sıra T ve B hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması gibi çoklu bağışıklık hücrelerinin koordinasyonu ile beraber, organ disfonksiyonuna yol açan granüloma oluşumunun gerçekleşmesine katkıda bulunmaktadır.¹ Granülom, makrofaj olarak bilinen bağışıklık hücrelerinin bir topluluk oluşturarak birikim göstermesiyle gerçekleşen ve birçok hastalıkta ortaya çıkabilen bir inflamasyon çeşididir.² Fenotipik heterojenitenin altında yatan sebepler arasında; genetik, bağışıklık sistemi, metabolik ve çevresel faktörlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Klinik tablolarda farklılıkların bulunması da bu hastalığın mekanizmasını anlamayı güçleştirmektedir.³

Sarkoidoz hastalığının görülme olasılığı coğrafi konuma ve etnik köken yapısına göre farklılık gösterdiği için bu hastalığın epidemiyolojisi ülkeler arası değişkenlik göstermektedir. Ayrıca farklı ülkelerde farklı klinik bulgulara da rastlanılmaktadır. İskandinav ülkelerinde görülme olasılığı 50-60/100.000, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 10-40/100.000, Kuzey Avrupa Ülkelerinde 20-64/100.000 İspanya'da 1,4/100.000, Japonya'da ise 1,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Fenotipik özelliklerine bakıldığı zaman ise Afrika kökenli Amerikalılarda hastalığın seyri daha şiddetli ve daha hızlı ilerleme göstermektedir. Toraks dışı organ tutulumu ve lupus pernio, plak, nodül ve tırnak distrofisi gibi kronik deri lezyonları, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre daha sıktır.

TABLO 1: Sarkoidoz hastalarında akciğer grafisi evreleri ve radyolojik bulguları.

Akciğer grafisi evreleri	Bulgular
Evre 0	Normal akciğer görünümü
Evre I	Lenfadenopati
Evre II	Lenfadenopati ve parankimal infiltrasyon
Evre III	Parankimal infiltrasyon
Evre IV	Üst zonlarda fibrozis oluşumu ve bal peteğine benzer bir görünüm

Japon hastalarda göz tutulumları çok daha fazla görülmekte olup, diğer etnik gruplarda ise bu oranın sadece %10 bandında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Japon hastaların genelinde kardiyak tutulumla çokça karşılaşmakta ve bu da yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir.⁴

ETİYOLOJİ

Sarkoidoz, birçok sistemi etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Bunların arasında en çok akciğerler ve solunum sistemi yer almaktadır. Bu sebeple akciğer grafilerinin değerlendirilmesinde belirlenen bir evreleme (I-IV) sistemi bulunmaktadır (Tablo 1).⁵ Sarkoidoz, hiçbir şikâyeti olmayan bir hastada rastlantıyla çekilen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi, aralarında lökomotor sistemin de yer aldığı daha birçok sistemi etkilemekte ve saptanan bazı klinik bulgular tanıyı koymaya yardımcı olmaktadır (Resim 1A,B, Şekil 1). Bu hastalıkta bazen spontan remisyon da görülebilmektedir.⁶



RESİM 1: Sarkoidoz akciğer grafisi; (A) Evre II, (B) Evre III.



ŞEKİL 1: Sarkoidozun klinik olarak etkilediği organlar.

Hastalığın patofizyolojisine ilişkin çalışmalara göre sarkoidoz, tek bir gen veya kimyasal yoldaki bozukluklara bağlı değildir; bunun yerine, birlikte çalışan çok sayıda genetik ve çevresel faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkenlerin her birinin hastalığın oluşumunda rol alabileceği gibi hastalığın seyrini etkilemede de önemli roller üstlendiği belirtilmektedir. Sarkoidozda gözlenen çeşitli klinik bulguların oluşumunda ise genetik faktörlerin tamamlayıcılığının çok daha fazla olduğu ifade edilmektedir.⁷

GENETİK VE İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALARIN ROLÜ

Ailesel hikâyeler ve endeks vakaların değerlendirilmesi sonucu tek yumurta ikizlerinde sarkoidoz hastalığı oluşumunda 80 kat daha fazla riske sahip olduğu ve böylelikle genetik bir yatkınlık gösterdiği belirtilmiştir.⁸

Ailesel sarkoidoz, ilk kez 1923 yılında Almanya'da, etkilenmiş iki kız kardeşi bildiren Martens-tein tarafından ortaya çıkartılmıştır. Ayrıca bu çalışmadan sonra, Avrupa ve ABD'de çeşitli aile va-

kaları bildirilmiştir. Dünya çapında yapılan araştırmalarda, ailesel sarkoidozun görülme olasılığının; Hollanda'da %10,3, Almanya'da %7,5, İngiltere'de %5,9, Birleşik Krallık'ta %5,9, Finlandiya'da %4,7, Japonya'da %4,3 olduğu tespit edilmiştir.⁹

Hastalığın immünoopatogenezinde; bir aerosol antijeni ile aktive olan alveoler makrofajlar temel bir rol oynamaktadır. Sarkoidozlu hastalarda alveoler makrofajlar artmakta ve spontan olarak sarkoidozda granülom-destekleyici faktör olduğu düşünülen tümör nekrozis faktörü (TNF)'nü üretmektedir. Ayrıca insan lökosit antijeni [human leukocyte antigen (HLA)] ailesi üzerinde yapılmış polimorfizm çalışmalarında belirlenen spesifik DR, -DQ ve -DP allelleri ile sarkoidoz arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. HLA-DR, majör histokompatibilite kompleksi sınıf II hücre yüzeyi reseptörü ile sunum, granülom oluşumu için gerekli olan T-hücresinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu T-hücresi aktivasyonunun birkaç önemli özelliği bulunmaktadır. İlk olarak, aktive edilmiş makrofajlar tarafından T-hücresi aktivasyonu, makrofajın CD80 ve CD86'dan T-hücre protein reseptörüne

sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4)'e bağlanan uyarıcı sinyaline bağlıdır. Bu T-hücresi yanıtı, interlökin 6 (IL-6) ve IL-12 dâhil olmak üzere T helper (Th)1 sitokin salınmasına doğru meyillidir. İkinci olarak, sarkoidozda Th17 hücreleri de artmıştır ve IL-17 ve IL-23 için önemli bir rol olduğunu gösteren granülom oluşumunda görev alabilmektedir. Son olarak, p38 mitojen ile aktive edilen protein (MAP) kinaz TNF sinyal transdüksiyon yolağı sarkoidozda düzensizdir, bu da ek TNF α üretimi de dâhil olmak üzere aşırı Th1 ve Th17 immün yanıtına yol açmaktadır. Yeni sarkoidoz terapileri için potansiyel biyolojik hedefler arasında; T-hücre aktivasyonu, Th1 aracılı inflamasyon, Th17 aracılı inflamasyon ve p38 MAP kinaz gibi TNF sinyal transdüksiyon yolları yer almaktadır.^{10,11}

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları [genome-wide association study (GWAS)]'ndan önce, sarkoidoz ve *HLA* geninin birkaç lokusu arasında önemli ilişkiler bulunmuştur.³ Yayımlanan ilk raporda, *HLA* sınıf I antijen *HLA-B8* ile akut sarkoidoz birlikteliğı ortaya konulmuştur. Diğer grupların yaptığı çalışmalarda da *HLA-B8* ilişkisi doğrulanmıştır. Sınıf I *HLA* antijenleri ile ilgili daha önceki çalışmalarda, *HLA* sınıf II'nin de etkili olabileceğine dair hipotezlere yer verilmiştir. Grunewald ve ark.nın yayımladığı bir raporda ise *HLA* sınıf I ve II genlerinin sarkoidoz patofizyolojisinde birlikte çalıştığı öne sürülmüştür.¹²

HLA sınıf II antijenleri arasında *HLA-DRB1*, sarkoidoz ile ilişkili en çok çalışılan antijen olmuştur. *HLA-DRB1* genindeki varyasyon, sarkoidozda hem yatkınlığı hem de prognozu etkilemektedir. Yapılan "A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS)" çalışmasında *HLA-DRB1*1101* alleli hem siyah hem de beyazlarda sarkoidoz ile ilişkili bulunmuş ($p < 0,01$) ve siyahlarda %16, beyazlarda ise %9'luk bir popülasyona sahip olma riskinin olduğu belirtilmiştir.^{13,14}

Mekanistik çalışmalar, *HLA* sınıf II lokuslarında oluşan varyasyonlar ve varsayılan sarkoidoz antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. *ESAT-6*, *Mycobacterium tuberculosis* tarafından üretilen bir

salgılayıcı protein ve güçlü bir T-hücresi antijeni-dir. Yüksek oranda sarkoidoz hastasının daha önce *ESAT-6*'ya maruz kaldığı görülmüştür. *HLA-DRB1*1101*'in hem Avrupalı hem de Afrikalı Amerikalılarda sarkoidozla ilişkilendirilmiş risk alleline sahip olduğu bildirilmiştir. *DRB1*1101*'in taşıyıcılığının, hem Avrupalı hem de Afrikalı Amerikalı sarkoidoz hastalarında *ESAT-6*'ya maruz kalmanın ardından daha güçlü bir Th1 yanıtı ile etkili bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, sarkoidozda gözlenen Th1 immün yanıtlarını ortaya çıkardığı bilinen *HLA* genotipleri ve hedeflenen antijenlere odaklanmış gen-çevre çalışmaları için zemin çalışmalarının oluşmasına imkân vermiştir.¹⁵

GWAS ve aday gen araştırmalarında, *BTNL2* (butyrophilin-like 2 gene), *ANXA11* (Annexin 11), *HLA* bölgesindeki birkaç lokus ve *IL-23/Th17* sinyal yolağı dâhil olmak üzere sarkoidoz için çeşitli genetik risk bölgeleri belirlenmiştir. Ayrıca, Blau sendromu, erken başlangıçlı sarkoidoz ve Chron hastalığı gibi granümatöz hastalıklarda *NOD2* mutasyonlarının da olduğu ifade edilmiştir.¹⁶

İlerleyen teknolojiyle birlikte yüksek çıktılı moleküler çalışmalar hız kazanmaktadır. Transkriptom çalışmaları bunun en önemli örneğidir. Transkriptom; RNA profillemeye tekniklerini kullanarak, kodlama yapan ve yapmayan RNA'lar da dâhil olmak üzere bir hücre, organ veya dokuda ifade edilen tüm transkriptleri profillemeye anlamına gelmektedir. Hücresel seviyede transkriptomlar, belirli bir anda hücrede meydana gelen değişimlerin ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır; zira her uyarıcı, stres veya normal işlem, RNA ifadesindeki değişikliklerle yansıtılır. Hastanın genetik geçmişi, maruz kaldığı çevresel uyaranlar, hastalık süreci ve diğer birçok değişken dâhil olmak üzere birçok faktörün entegrasyonunu temsil etmektedir.¹⁷ Talreja ve ark.nın yaptığı bir çalışmada periferik kan monositleri kullanılarak sarkoidozun oluşum sürecinde etkisi olan mekanizmaların ortaya çıkarılması amaçlanmış ve bu çalışma sonucunda; ribozom ve metabolik yollar, fagozom ve fagositoz, lizozom, oksidatif fosforilasyon, proteazom, pürin metabolizması ve inflamatuvar, doğal ve adaptif immün yanıtta yer alan hücresel yollarla

ilişkili genlerde farklılaşmış ekspresyon seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca proteazom degradasyonu yolunda yer alan genlerde görülen düşük ekspresyon seviyelerinin hücre içi proteinlerin veya fagositik bozunma ürünlerinin birikiminin sarkoidozdaki kalıcı inflamasyonun nedeni olabileceği ifade edilmiştir.¹⁸

Transkriptom çalışmalarına ek olarak proteomik analizler de hastalıkların moleküler mekanizması için önemli ipuçları vermektedir. Proteomik analizlerin sarkoidoz hastalığı biyobelirteçlerini tanımlamak için faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Häggmark ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, otoimmüniteyi taramak ve yeni hastalık biyobelirteç proteinlerini tanımlamak için antijen mikrodizileri kullanılmış ve sarkoidoz veya astımı olan deneklerden ve sağlıklı kontrol deneklerinden 73 bronkoalveoler lavaj örneğinde, 3.000'den fazla kendi kendine antijene sahip bir panele IgG reaktivitesi belirlenmiştir. Sarkoidoz hastalarında "zinc finger" proteini 688 ve mitokondriyal ribozomal protein L43'e karşı reaktivite sarkoidoz hastalarında daha sık görülmüş ve L43 özellikle daha ağır hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹ Ayrıca Silva ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da sarkoidozlu olgularda alveoler makrofajların proteomik analizi gerçekleştirilmiş ve kontrol örnekleri ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda; Fcy aracılı fagositoz ve klatriin aracılı endositoz yolları da dâhil olmak üzere alveoler makrofaj işlevselliği ile ilgili olduğu tespit edilen spesifik 25 protein tanımlanmıştır.²⁰

ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Sarkoidoz oluşumunun, granülatöz inflamasyon, mantarlar veya *M. tuberculosis* gibi enfeksiyöz ajanlar veya berilyum (kronik berilyum hastalığı) gibi enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından da başlatılabildiği ifade edilmiştir.

Sarkoidoz oluşum riskinin; tarımsal istihdam, insektisitlere maruz kalma, küflü ortamların varlığı ve bazı meslek gruplarına dâhil olan bireylerin sayısındaki artış ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir.²¹ Ayrıca hem kuzey hem de güney yarım kürelerde eritema nodozumun kış ve ilkbahar aylarında en sık olduğu, mevsimsel bir etkisinin görüldüğü ve allojenik hematopoietik hücre nakli sonrası immün düzensizliğin, duyarlı HLA genotipleri olan hastalarda sarkoidozu desteklediği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Ek olarak, bireylerin sarkoidozlu donörlerden akciğer ve kalp nakli sonrası granülatöz inflamasyon geliştirdiği de bildirilmiştir.²² Bir başka çalışmada da Güney Karolina'da sarkoidozlu Afrikalı Amerikalıların hastane yatışlarının Atlantik Okyanusu'na yakınlığı ile arttığı belirtilmiştir. Çevresel ve coğrafi raporlardaki birleştirici bir faktör ise mikrobiyal biyoaerosollere maruz kalma olasılığıdır. Doğal sular, su dağıtım sistemleri, borularda biyofilm, turba ve çömlek toprağı, su damlacıkları, bronkoskoplar ve kateterler gibi ekipmanlar ve küflü yapılar çevresel fırsatçı mikobakteriler için doğal yaşam alanlarını oluşturmaktadır.²³

Mikrobiyal nükleik asit analizleri, mikobakterilerin ve belki de propionibakterilerin sarkoidoz patogeneziinde yer aldığını ve histopatolojik örneklerde kontrollere göre 9 ila 19 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu tür bakteriyel antijenlerin intraselüler kalıcılığı ve bazı genotipleri olan hastalarda ayrışmaz antijen protein komplekslerinin ortadan kaldırılamaması kronik sarkoidozun oluşumunu açıklayabilmektedir.²² Bunun yanı sıra Becker ve ark.nın yaptığı bir metagenomik çalışmada, yapılan biyoinformatik ve biyoistatistik analizler sonucunda sarkoidoz hastalarının akciğer mikrobiyotasının, diğer interstisyel akciğer hastalığı olan bireylerle kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit edilemediği belirtilmiştir.²⁴ Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki farklılıklar, sarkoidoz mekanizmasının anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Sarkoidoz oluşum mekanizmasının net bilinemesi; hastalığın patogeneziini, tanı ve tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Sarkoidoz tanısı için direkt tanı belirleyici bir test ya da bulgu mevcut değildir. Yapılan klinik muayenelere ek olarak histopatolojik yöntemler yardımıyla nonkazeifiye granülatöz lezyonların gösterilmesi ve diğer gra-

nülomatözle ilişkili hastalıkların (hipersensitivite pnömonileri, eozinofilik granüloma, tüberküloz vs.) ekarte edilmesi gerekmektedir.²⁵

Ayrıca multisistemik bir hastalık olduğu için klinik bulgularda karakteristik özellikler ortaya çıkmakta ve hastalığın tanısını koymakta çok daha fazla güçlüklerle karşılaşmaktadır. Genetik mekanizmaların etkisi bu hastalığın oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Ancak tek bir gene ya da tek bir yolağa bağlı bir oluşum gerçekleştirmediği için tanısal ve tedavisel olarak etkili bir süreç yönetilememektedir. Sarkoidoz etiolojisinin saptanabilmesi için birçok çalışma devam etmektedir. Hastalığın patogenezinin bilinmesi ve etkili mekanizmaların ortaya konulması, çok daha iyi bir tanı ve tedavi sürecinin gerçekleştirilmesini sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-

hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ender Coşkunpınar, Engin Aynacı; **Tasarım:** Burçin Erkal, Ceyda Hayretdağ; **Denetleme/Danışmanlık:** Ender Coşkunpınar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayşegül Arslanel, Gamze Yıldız, Büşra Alatl, Burçin Erkal; **Analiz ve/veya Yorum:** Engin Aynacı, Ceyda Hayretdağ, Ender Coşkunpınar; **Kaynak Taraması:** Ayşegül Arslanel, Büşra Alatl, Gamze Yıldız; **Makalenin Yazımı:** Ender Coşkunpınar, Burçin Erkal, Engin Aynacı; **Eleştirel İnceleme:** Ender Coşkunpınar, Engin Aynacı, Ceyda Hayretdağ; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ender Coşkunpınar; **Malzemeler:** Ayşegül Arslanel, Gamze Yıldız, Büşra Alatl, Burçin Erkal.

KAYNAKLAR

- Geamanu A, Gupta SV, Bauerfeld C, Samavati L. Metabolomics connects aberrant bioenergetic, transmethylation, and gut microbiota in sarcoidosis. *Metabolomics*. 2016;12. pii:35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):51-7. [Crossref] [PubMed]
- 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(Suppl 6):S429-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Solak Tekin N. [Sarcoidosis]. *Turk J Dermatol*. 2012;6:80-6. [Crossref]
- Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs. *RadioGraphics* 2004; 24:87-104. [Crossref] [PubMed]
- Tarhan F, Keser G. [Sarcoidosis: rheumatological perspective]. *RAED Dergisi*. 2013;5(2):48-57. [Crossref]
- Spagnolo P, Schwartz DA. Genetic predisposition to sarcoidosis: another brick in the wall. *European Respiratory Journal*. 2013 41:778-80. [Crossref] [PubMed]
- Besnard V, Calender A, Bouvry D, Pacheco Y, Chapelon-Abrie C, Jeny F, et al. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir Res*. 2018;19(1):44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sah BP, Iannuzzi MC. Genetic factors involved in sarcoidosis. 2013. doi: 10.5772/55116. [Crossref]
- Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):390-403. [Crossref] [PubMed]
- Rastogi R, Du W, Ju D, Pirockinaite G, Liu Y, Nunez G, et al. Dysregulation of p38 and MKP-1 in response to NOD1/TLR4 stimulation in sarcoid bronchoalveolar cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):500-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Iannuzzi MC, Rybicki AB. Genetics of sarcoidosis candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(1):108-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rossmann MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al; ACCESS Group. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73(4):720-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ishihara M, Ohno S, Ishida T, Ando H, Naruse T, Nose Y, et al. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 1994;43(4):238-41. [Crossref] [PubMed]
- Fischer A, Rybicki AB. Granuloma genes in sarcoidosis: what is new? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(5):510-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open*. 2015;1(1):e000097. [Crossref] [PubMed] [PMC]

17. Crouser ED, Fingerlin TE, Yang IV, Maier LA, Nana-Sinkam P, Collman RG, et al. Application of "omics" and systems biology to sarcoidosis research. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl 6):S445-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Talreja J, Farshi P, Alazizi A, Luca F, Pique-Regi R, Samavati L. RNA-sequencing identifies novel pathways in sarcoidosis monocytes. *Sci Rep.* 2017;7(1):2720. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Häggmark A, Hamsten C, Wiklundh E, Lindskog C, Mattsson C, Andersson E, et al. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(5):574-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Silva E, Souchelnytskyi S, Kasuga K, Eklund A, Grunewald J, Wheelock ÅM. Quantitative intact proteomics investigations of alveolar macrophages in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1331-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Heybeli C. [Sarcoidosis: a general review of the disease]. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2015;22: 15-20.
22. Ahmadzai H, Huang S, Steinfert C, Markos J, Allen R, Wakefield D, et al. State of the Art Paper on Sarcoidosis: An educational resource provided by the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2018;208(11):499-504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4): 561-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Becker A, Vella G, Galata V, Rentz K, Beisswenger C, Herr C, et al. The composition of the pulmonary microbiota in sarcoidosis - an observational study. *Respir Res.* 2019;20:46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Abakay Ö. [Current approach to the diagnosis and treatment of sarcoidosis]. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014;2(3):379-86. [[Crossref](#)]