



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OKÜLER SARKOİDOZA BAĞLI ÜVEİTİ OLAN HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZU**

Dr. Gamze TANINDI DUMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OKÜLER SARKOİDOZA BAĞLI ÜVEİTİ OLAN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZU**

Dr. Gamze TANINDI DUMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra KARDEŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

ÖNSÖZ

Bir yolculuğu değerli ve özel kılan yoldan çok kiminle yolculuk ettiğinizdir. Bu vesileyle;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini esirgemeyen, meslek etiğini her daim örnek aldığım, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Esra KARDEŞ'e,

Mesleki bilgi ve engin tecrübeleri sayesinde iyi bir oftalmolog ve vicdanlı birer hekim olarak yetişmemizde büyük payı olan, hoşgörüsünü ve desteklerini her zaman hissettiğimiz kıymetli hocam ve klinik şefim Prof. Dr. Betül İlkey SEZGİN AKÇAY'a,

Her zaman daha iyisi olmam için sabırla yüreklendiren, çalışma azmini örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Utku LİMON'a ve asistanlık eğitimim boyunca cerrahi ve klinik deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, donanımlı bir hekim olmam için akademik ve manevi tüm desteklerini gösteren uzman hekim ablalarım ve abilerime,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, her zaman desteklerini hissettiğim değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Kliniğimizde çalışan hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, memurlarımız ve diğer tüm personelimize,

Hayatım boyunca evlatları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, evlatları için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, beni bugün olduğum kişi haline getiren canım anneme ve babama, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim biricik kardeşlerime,

Cesaretimi kaybettiğimde beni var gücüyle hayata döndüren, her zaman varlığından güç aldığım, hayat yolculuğumu keyifli hale getiren, yoldaşım olan sevgili eşime,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze TANINDI DUMAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Sarkoidoz	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Histopatoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji	3
2.1.3.1. Genetik	
2.1.3.2. Çevresel faktörler	
2.1.4. Klinik Prezantasyon	5
2.1.4.1. Ekstraoküler Prezantasyonlar	6
a. Pulmoner Tutulum	
b. Lenf Nodları Tutulumu ve Hematolojik Değişiklikler	
c. Cilt Tutulumu	
ç. Sinir Sistemi Tutulumu	
d. Kardiyak Tutulumu	
e. Endokrin Tutulum	
f. Diğer Organ Tutulumları	
2.1.4.2. Oküler Prezantasyon -Oküler Sarkoidoz-.....	8

2.1.4.2.1. Sarkoid Üveiti ve Üveitin Anatomik Sınıflandırması	8
a. Ön üveit	
b. İntermediyer üveit	
c. Arka üveit	
ç. Panüveit	
d. Dövme İlişkili Üveit	
2.1.4.2.2. Optik Sinir Tutulumu	11
2.1.4.2.3. Orbita/Adneks/Sklara/Konjonktiva Tutulumu	11
2.1.4.2.4. Oküler Komplikasyonlar	12
2.1.4.2.5. Oküler Sarkoidozda Tanı	12
2.1.4.2.6. Oküler Sarkoidoz Şüphesinde Sistemik İncelemeler	15
a. Görüntüleme	
b. Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon-Gama Salınım Testi (IGRA)	
c. Serumda ACE, sIL-2R, Lizozim, Lenfosit Düzeyi	
ç. CD4/CD8 Oranı	
2.1.4.2.7. Oküler Sarkoidozda Multimodal Görüntüleme	16
a. Renkli Fundus Fotoğrafi ve Fundus Otofloresans	
b. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	
c. İndosiyenin Yeşili Anjiyografi (İSYA)	
ç. Optik Koherens Tomografi (OCT)	
d. Optik Koherens Tomografi-Anjiyografi (OCT-A)	
2.1.4.2.8. Oküler Sarkoidozda Medikal Tedavi	18
1. Midriyatik ve Sikloplejik Ajanlar	18
2. Kortikosteroidler	18
a. Topikal Kortikosteroidler	
b. Perioküler ve İntraoküler Kortikosteroidler	
c. Sistemik Kortikosteroidler	
3. İmmüsupresif Ajanlar	19
3.1. Antimetabolitler	
a. Metotreksat (MTX)	
b. Mikofenolat Mofetil (MMF)	
c. Azatioprin (AZA)	
3.2. Kalsinörin İnhibitörleri	
a. Siklosporin-A (CSA)	
b. Takrolimus	
4. Biyolojik Ajanlar	21

a. Adalimumab (ADA)	
b. İnfliksimab (IFX)	
c. Golimumab	
ç. Sertolizumab Pegol (CZP)	
2.1.4.2.9. Üveitin Anatomik Sınıflamasına Göre Tedavi Önerileri	22
2.1.4.2.10. Oküler Sarkoidozda Cerrahi Tedavi	24
2.1.4.2.11. Oküler Sarkoidozda Prognoz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
Verilerin Toplanması	
İstatistiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	48
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62

KISALTMALAR

18-FDG PET: 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi

ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ADA: Adalimumab

AZA: Azatioprin

BHL: Bilateral Hiler Lenfadenopati

CSA: Siklosporin-A

CZP: Sertolizumab pegol

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

GİB: Göz İçi Basıncı

İSYA: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

IFN- α -2a: İnterferon-alfa-2a

IFX: İnfliksimab

IGRA: İnterferon-gama salınım testi

IWOS: International Workshop on Ocular Sarcoidosis

KMÖ: Kistoid Maküla Ödemi

KPs: Keratik presipitatlar

KS: Kortikosteroid

LogMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MMF: Mikofenolat mofetil

MTX: Metotreksat

NVD: Optik disk neovaskülerizasyonu

NVE: Retinal neovaskularizasyon

OCT: Optik koherens tomografi

OCT-A: Optik koherens tomografi-anjiyografi

OS: Oküler Sarkoidoz

sIL-2R: Soluble Interleukin-2 Receptor

SS: Sistemik Sarkoidoz

SUN: The Standardization of Uveitis Nomenclature

TDT: Tüberkulin Deri Testi

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

ViH: Vitre İçi Hemoraji

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Revize IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) kriterleri

Tablo 2. IWOS'un (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) oküler sarkoidoz tedavisi için önerileri

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4. Başvuruda tanımlayıcı istatistiksel bilgiler

Tablo 5. Oküler sarkoidoz sınıflaması

Tablo 6. Oküler sarkoidoza bağlı üveitin anatomik sınıflandırılması

Tablo 7. Tanıya yardımcı tetkikler

Tablo 8. Hastaların başvuru oküler bulguları

Tablo 9. Hastaların başvuru komplikasyonları

Tablo 10. Hastaların takipte gelişen komplikasyonları

Tablo 11. Komplikasyonların başvuru ve takip karşılaştırması

Tablo 12. Başvuruda FFA bulguları

Tablo 13. Sistemik tedavi almış olan hastalar ve hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2'nin başvuru EİDGK ve final EİDGK'nin logMAR karşılaştırması

Tablo 15. Grup 1'in başvuru EİDGK ile final EİDGK'nin logMAR karşılaştırması ve Grup 2'nin başvuru EİDGK ile final EİDGK'nin logMAR karşılaştırması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Başvuru komplikasyonları ve yaş arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 2. Başvuruda KMÖ, katarakt, sekonder glokom ve ERM komplikasyonu olan hastalar ile olmayan hastaların yaşlarının nokta grafikleri

Grafik 3. Başvuru EİDGK logMAR ve yaş arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 4. Final EİDGK logMAR ve yaş arasındaki korelasyon grafiği

ÖZET

Amaç: Oküler sarkoidoza bağlı üveiti olan hastalarımızın klinik özelliklerini, takip sırasında gelişen komplikasyonları, uygulanan tedavileri ortaya koymak ve yaş gruplarına göre karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2009-2021 yılları arasında takip edilen oküler sarkoidoza bağlı üveit tanısı alan 72 hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, başvuru anındaki oküler bulgular ve komplikasyonlar, tanısal tetkikler, takipte gelişen oküler komplikasyonlar ve uygulanan tedaviler incelendi. Hastalar Grup 1: <40 yaş; n =39, Grup 2: ≥40 yaş; n =33 şeklinde iki farklı gruba ayrıldı. Gruplar arasında başvurudaki klinik bulgular ve komplikasyonlar, tanısal tetkikler, takipteki komplikasyonlar, tedaviler ve görsel prognozlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Başvuruda toplam 72 hastanın 127 gözü tutulmuştu. Hastaların 59'u (%81.9) kadın, 13'ü (%18.1) erkekti. Ortalama başvuru yaşı 38.43 ± 18.77 (5-82) yıl bulundu. Ortalama takip süresi 48.38 ± 42.27 (6-158) aydı. Hastaların 17'si (%23.6) daha önce sistemik sarkoidoz tanısı almıştı. Geri kalan 55 (%76.4) hastanın tanısı oküler bulgular ile konuldu. Grup 1'de 39 hastanın 72 gözü ve Grup 2'de 33 hastanın 55 gözü vardı. Hastalar revize IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) kriterlerine göre gruplandırıldı. Hastaların 43'ü (%59.7) kesin (definite) oküler sarkoidoz, 9'u (%12.5) muhtemel (presumed) oküler sarkoidoz ve 20'si (%27.8) olası (probable) oküler sarkoidoz olarak bulundu. Başvuruda; 17 (%23.6) hastada unilateral, 55 (%76.4) hastada bilateral göz tutulumu mevcuttu. En sık semptom görme azalması ve gözde kızarıklık idi. Görme azalması ile başvuranlar, Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksek oranda izlendi ($p < 0.001$). En sık anatomik tutulum yeri panüveitti (%50.3). En sık oküler bulgu 103 gözde (%81.1) keratik presipitat (KPs) ve 93 gözde (%73.2) vitritisti. En sık arka segment bulgusu 51 gözde (%40.1) koroidit skarı idi. Başvuru bulgularından optik disk tutulumu, Grup 1'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p = 0.002$). Başvuruda toplam 41 (%57) hastanın 67 (%52.7) gözünde komplikasyon mevcuttu. Komplikasyonlar sırasıyla; (%33) sineşi, (%20.5) KMÖ (Kistoid Maküla Ödemi), (%20.5) katarakt, (%7.1) sekonder glokom, (%7.1) ERM, (%0.8) NVE, (%0.8) retina dekolmanı ve (%0.8) band keratopati şeklindeydi. Başvuru

komplkasyonları Grup 2’de anlamlı düzeyde yüksek (p<0.001). KMÖ, katarakt, glokom, ERM; Grup 2’de Grup 1’den daha sık görölmüştür. (sırasıyla p=0.011, p<0.001, p=0.030, p=0.001). Takipte 72 hastanın 131 gözü vardı. 17 (%23.6) hastanın 21 (%16) gözünde komplkasyon gelişti. Komplkasyonlar sırasıyla; 7 gözde (%5.3) KMÖ, 6 gözde (%4.6) sekonder glokom, 6 gözde (%4.6) katarakt, 1 gözde (%0.8) ERM, 1 gözde (%0.8) sineşi idi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Takipler sırasında 58 hasta (%80.6) sistemik tedavi aldı. Grup 1’de EİDGK, Grup 2’ye göre hem başvuruda hem takip sonunda anlamlı düzeyde daha iyiydi (p<0.001). Grup 1 ve Grup 2’de EİDGK, takip sonunda başvuruya göre anlamlı düzeyde daha iyiydi (p<0.001).

Sonuç: Çalışmamızdaki hastaların %76.4’ünün ilk klinik başvurusu göz tutulumuydu. Anatomik tutulum olarak en sık panüveit mevcuttu. En sık oküler bulgu KPs iken, en sık gelişen komplkasyon sineşi idi. 40 yaş ve üstü hastalarda 40 yaş altı hastalara göre başvuru ve takip sırasında gelişen komplkasyon oranı ile başlangıç ve final EİDGK daha kötü idi (p<0.001). Bu durum oküler sarkoidozun ileri yaş hastalarda daha kötü seyrettiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Granüloamatöz üveit, oküler sarkoidoz, sarkoidoz ilişkili üveit, yaş,

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to investigate the clinical features, complications and treatments of ocular sarcoidosis related uveitis during follow-up and compare them according to the age groups.

Materials and methods: The records of 72 patients diagnosed with ocular sarcoidosis-associated uveitis, who were followed up in our clinic between 2009 and 2021, were reviewed retrospectively. Demographic features, ocular findings and complications at presentation, diagnostic tests, ocular complications developed during follow-up, and treatments applied were analyzed. Patients were divided into two groups: Group 1: <40 years n =39, Group 2: ≥40 years n =33. Clinical and ocular findings and complications at presentation, diagnostic tests, ocular complications developed during follow-up, treatments and visual prognoses were compared between the groups.

Results: At presentation, 127 eyes of 72 patients were involved. 59 (81.9%) were female and 13 (18.1%) were male. The mean age at presentation was 38.43 ± 18.77 (5-82) years. The mean follow-up period was 48.38 ± 42.27 (6-158) months. 17 patients (23.6%) had previously been diagnosed with systemic sarcoidosis. The diagnosis of 55 (76.4%) patients was made by ocular findings. There were 72 eyes of 39 patients in Group 1 and 55 eyes of 33 patients in Group 2. Patients were grouped according to the revised IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) criteria. Of the patients, 43 (59.7%) were found to be definite ocular sarcoidosis, 9 (12.5%) presumed ocular sarcoidosis and 20 (27.8%) probable ocular sarcoidosis. At presentation, there were unilateral eye involvement in 17 (23.6%) patients and bilateral eye involvement in 55 (76.4%) patients. The most common symptoms were decreased vision and redness in the eye. Those presenting with decreased vision were significantly higher in Group 2 ($p < 0.001$). Those presenting with decreased vision were significantly higher in Group 2 ($p < 0.001$). The most common anatomic site of involvement was panuveitis (50.3%). The most common ocular findings were keratic precipitates (KPs) in 103 eyes (81.1%) and vitritis in 93 eyes (73.2%). The most common posterior

segment finding was choroiditis scar in 51 eyes (40.1%). Optic disc involvement, one of the presenting findings, was statistically significantly higher in Group 1 ($p=0.002$). At presentation, complications developed in 67 (52.7%) eyes of 41 (57%) patients. Complications are; (33%) synechiae, (20.5%) CME, (20.5%) cataract, (7.1%) secondary glaucoma, (7.1%) ERM, (0.8%) NVE, (0.8%) retinal detachment, and (0.8%) band keratopathy was in the form. Complications at presentation were significantly higher in Group 2 ($p<0.001$). CME, cataract, glaucoma, ERM; It was seen more frequently in Group 2 than in Group 1. ($p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.030$, $p=0.001$, respectively). There were 131 eyes of 72 patients at follow-up. Complications developed in 21 (16%) eyes of 17 (23.6%) patients. There were CME in 7 eyes (5.3%), secondary glaucoma in 6 eyes (4.6%), cataract in 6 eyes (4.6%), ERM in 1 eye (0.8%), and synechiae in 1 eye (0.8%). There was no significant difference between the groups. During the follow-up, 58 patients (80.6%) received systemic therapy. BCVA in Group 1 was significantly better than Group 2 both at presentation and at the end of follow-up ($p<0.001$). In both groups BCVA was significantly better at the end of follow-up than at presentation ($p<0.001$).

Discussion: The first clinical presentation of 76.4% of the patients in our study was eye involvement. The most common clinical anatomical involvement was panuveitis. The most common ocular finding was KPs, while the most common complication was synechia. Patients aged 40 years and older had more complications during presentation and follow-up than patients younger than 40 years of age. BCVA was worse ($p<0.001$). Our results indicate that sarcoidosis has a worse prognosis in elderly age groups.

Keywords: Age, granulomatous uveitis, ocular sarcoidosis, sarcoidosis-associated uveitis,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Sarkoidoz (SS); bir veya birden fazla organı etkileyebilen, etiyolojisi net olarak bilinmeyen epiteloid non-kazeifiye granülomlarla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Akciğer, cilt, sinir sistemi, göz, kalp, karaciğer ve çeşitli organlarda da tutulum gösterebilir. Hastaların %85-95 'inde en sık pulmoner tutulum görülmüştür. Göz, %22-50 oranında akciğer ve ciltten sonra en sık tutulum gösteren organdır (1,2). Dünyada kadın cinsiyet baskındır (3). Oküler sarkoidoz hastalarında %78.8 oranında ilk başvuru şekli üveittir (4). En sık granülomatöz üveit görülür (5,6,7). Sarkoid üveitleri sıklıkla bilateraldir ve %90'ı kronik seyretmektedir (7). Kronik inflamasyona bağlı sineşi, katarakt, sekonder glokom, KMÖ ve korneada band keratopati gibi komplikasyonlar gelişebilir (8). Komplikasyonlar, vizyon kaybının başlıca sebebidir. Kronik inflamasyona bağlı komplikasyonları önlemek için erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda; oküler sarkoidoza bağlı üveiti olan hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki oküler bulguları ve komplikasyonları, tanısal tetkileri, takipte gelişen oküler komplikasyonları ve uygulanan tedavileri inceledik. Hastaları yaşlarına göre iki farklı gruba ayırdık. Gruplar arasında başvurudaki klinik bulguları ve komplikasyonları, tanısal tetkikleri, takipteki komplikasyonları, tedavileri ve görsel prognozları karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Sarkoidoz

Sarkoidoz ilk 1869 yılında dermatolojik bir gizem olarak başlamıştır. Yunanca sark (taze et parçası) + oid (benzer, benzeyen) köklerinden gelir (9). 1899 yılında Caesar Boeck, oluşan lezyonların sarkomaya benzemesi nedeniyle 'sarkoid' tanımlamasını yapmıştır. Sonrasında bu durum hastalığa ismini vermiştir (10). 1909 yılında ise Danimarkalı bir oftalmolog olan Heerfordt, ilk kez Heerfordt sendromunu bildirmiş ve böylelikle oküler tutulum sarkoidozun klinik bir belirtisi olarak tanıtılmıştır (11). 1930 yılında Doktor Arthur Conan Doyle tarafından yazılan Sherlock Holmes serisindeki 'Beyaz Asker' hikayesinde bir deri hastalığı olarak yer almıştır (12,13).

Sistemik Sarkoidoz (SS); bir veya birden fazla organı etkileyebilen, etiyolojisi net olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Etkilenen organlarda T lenfositlerin ve mononükleer fagositlerin birikmesiyle oluşan epiteloid non-kazeifiye granülomlarla karakterizedir (14). Sarkoidozun klinik prezentasyonu; yaş, cinsiyet, ırk gibi epidemiyolojik faktörlerle yakından ilişkilidir. Aynı zamanda hastalığın süresi ve tutulan anatomik bölge klinik prezentasyon açısından önemlidir (15,16, 17,18).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik sarkoidoz insidansı, popülasyonlardaki etnik kökene bağlı olarak yılda 6-70/100.000 oranında değişmektedir (19,20). Kümülatif yaşam boyu SS riski beyaz ırklarda %0.85 iken siyah ırklar için %2.4'tür. Prevalans ise beyaz ırk için 10.9/100.000 ve siyah ırk için 35.5/100.000 olarak bulunmuştur (21). Avrupa kıtasına baktığımızda, Batı Avrupalıların Doğu Avrupalılardan daha yaygın olarak etkilendiği ve İskandinavların 19/100.000 gibi yüksek bir insidansa sahip olduğu kaydedilmiştir (22). Türkiye'de ise insidansının yaklaşık 5-10/100.000 oranında olduğu tahmin edilmektedir (23). Yapılan çalışmalarda prevalans ve insidans ülkelere ve etnik gruplara göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların, hekimler tarafından kullanılan tanı kriterleri, genetik faktörler ve çevresel ajanlara maruz kalma ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (16).

Erişkinlerde oküler sarkoidozun (OS) yaş dağılımları bimodal seyirlidir. 20-30 yaş ve 40-50 yaş dönemleri pik yaptığı dönemlerdir (8). ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) çalışmasında 35- 45 yaş aralığında hastalık pik yaparken çalışmaya dahil edilen hastaların üçte birine yakınının 50 yaşında veya 50 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir (15). Benzer bimodal şekilde Hillerdal ve ark. yaptığı çalışmada hastalık kadınlarda daha belirgin olmak üzere 30 yaşında pik yaptığı ve ikinci pikini 50 yaşında yaptığı sonucuna ulaşılmıştır (24). Başka bir çalışmada ise İskandinav kadınlarında 25-29 yaş ve 65-69 yaş arası pik dönemleri kabul edilmiştir (25). Sarkoidoz aynı zamanda çocukluk çağında da görülebilen bir hastalıktır. Pediatrik vakaların büyük çoğunluğu 8-15 yaş grupları arasında raporlanmıştır (26).

Dünyada kadın cinsiyet baskın bulunmuştur (27). Yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 1,2/1 ile 1,5/1 arasında bulunmuştur (15,24,28). Türkiye’de Tugal-Tutkun ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada kadın hastalar %77 oranında, erkek hastalar ise %23 oranında tespit edilmiştir (5).

2.1.2. Histopatoloji

Sarkoidoz lezyonları karakteristik olarak non-kazeifiye dev hücreli granülom şeklindedir. Granülomatöz reaksiyon, aktif inflamasyon bölgelerinde T lenfositlerin ve makrofajların birikmesiyle başlar. Makrofajlar epitel hücrelerinin görünümünü alır, bazen dev hücrelere birleşir ve CD4+ lenfositlerle birlikte bir lenfosit halkası (çoğunlukla CD8+) ve fibroblastlar tarafından kapsüllenene bir folikülün merkezi kısmını oluşturur (21).

2.1.3. Patofizyoloji

2.1.3.1. Genetik

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri, antijen sunumunu yönetmek ve adaptif bağışıklığı düzenlemek konusunda kritik bir rol oynamaktadır. Sarkoidoz ve MHC II moleküllerinin arasında ilişki olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (29). HLA-DQ ve HLA-DR için kişilerde sarkoidoz gelişme ihtimali ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu düşünülmektedir (29,30). Akciğere sınırlı olgularda HLA-B27 ilişkisi saptanırken, SS ile HLA-1, HLA-B8 ve HLA-DR3 arasında ilişki saptanmıştır (31).

Sarkoidoz insidansı düşük olmasına rağmen aynı ailede iki veya daha fazla kişide görülme olasılığı sıktır. Ailesel sarkoidoz prevalansı Fin ve Japon hastalarda sırasıyla %3.6 ve %4.3 olarak bulunmuştur (32). İrlanda'da %9.6 (33), İsveç'te %6.9 (34) ve Afrikalı-Amerikalılarda %19 (35) olarak daha yüksek prevalans rapor edilmiştir. Sverrild ve ark. yaptığı heredite çalışması dizigotik ikizlerde sarkoidoz riskinde 7 kat artış monozigot ikizlerde ise 80 kat artış saptamıştır (36). Pediatrik vakalar içinde erken başlangıçlı sarkoidoz veya juvenil sistemik granülomatöz hastalık olarak da bilinen Blau Sendromu, nadir görülen otoinflamatuvar bir otozomal dominant hastalıktır (37).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Propionibacterium acnes, Streptococcus türleri, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma türleri, Epstein-Barr virüsü, Coxsackie B virüsü ve sitomegalovirüs gibi enfeksiyöz bazı ajanların hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (38). Kaposi sarkomundan sorumlu tutulan HHV-8 (Human Herpes Virus-8) sarkoidoz etiyolojisinde yer alan ajanlardan biridir (39). Sarkoidozda organik veya inorganik maddelerin yanmasından kaynaklanan ürünler suçlanmıştır. Berilyum, alüminyum veya zirkonyum gibi inorganik partiküller kronik maruziyete bağlı olarak granülomatöz bir yanıtı yol açabilir. Ek olarak neme veya polene maruziyet sarkoidoz gelişimine sebebiyet verebilmektedir (40,41).

Sarkoidoz veya sarkoid benzeri granülomların; crohn hastalığı, çölyak hastalığı, meme kanseri, TNF (Tümör Nekroz Faktörü) tedavisi, pegile interferon alfa (IFN- α) tedavisi ve dövmelemler ile ilişkili olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (16,21).

Dövme sonrası, yanık skarı, cerrahi skar, aşı sonrası, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon uygulanan bölgelerde skar sarkoidozu gelişebilmektedir (42,43,44).

2.1.4. Klinik Prezantasyon

Sistemik sarkoidoz akciğer bulguları dışında cilt, sinir sistemi, göz, kalp, karaciğerde de tutulum gösterebilir. Multidisipliner kliniklerdeki hastalarda %85-95'inde en sık pulmoner tutulum görülmüştür. Karaciğer, dalak veya lenf nodlarının tutulumu %25-35 ve cilt tutulumu %12-25 oranında rapor edilmiştir. Eritema nodosum %4-30 oranında bildirilmiştir; fakat farklı hastalıklarda da görülebildiği için sarkoidoz için spesifik değildir. Nörolojik tutulum hastaların %5'inde mevcuttur. Sarkoidozlu hastaların %12-25'inde oküler tutulum raporlanmıştır; fakat oküler muayenenin detaylı yapıp yapılmamasına bağlı olarak sıklığı değişebilir (15,45).

Sarkoidoz hastaların %30-50'sinin herhangi bir şikâyeti yoktur. Hastaların yaklaşık üçte biri ateş, halsizlik veya kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlara sahiptir (46). Asemptomatik seyirli bir SS hastası herhangi bir akciğer görüntülemesi ile insidental tanı alabilirken ateş, kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlarla ya da tutulum gösteren organa ait semptomlarla da tanı alabilir (21). Belirgin tutulumlarla seyreden bazı sarkoidoz prezentasyonları sendrom olarak tanımlanmıştır.

Löfgren sendromu; artrit, eritema nodosum ve BHL (bilateral hiler lenfadenopati) ile seyreden ön üveitinde eşlik edebildiği akut sarkoidoz tablosuna verilen isimdir (47). 1952 yılında Löfgren tarafından sarkoidozun iyi seyirli bir formu olarak tanımlanmış olup çoğunlukla bir yıl içinde kendini sınırlar (25).

Heerfordt sendromu; ateş, parotis bezinde büyüme, ön üveit ve fasiyal sinir felcinin birlikteliğiyle oluşan bir antitedir. Aynı zamanda 'Uveoparotid ateş' olarak da adlandırılır (48).

Mikulicz sendromu; parotis, submandibular, sublingual ve lakrimal bezlerin bilateral büyümesiyle karakterizedir (49).

Blau Sendromu ise; pediatrik vakalar içinde erken başlangıçlı sarkoidoz veya juvenil sistemik granülomatöz hastalık olarak da bilinir ve nadir görülen otoinflamatuvar bir otozomal dominant hastalıktır. Hastalığın klasik triadı dermatit, poliartrit ve üveittir (37,50).

2.1.4.1. Ekstraoküler Prezantasyonlar

a. Pulmoner Tutulum

Sarkoidoz hastalarında en sık pulmoner tutulum görülür. Pulmoner tutulum; alveolleri, damarları ve bronşiyolleri etkileyen interstisyel alanların granülomatöz inflamasyonudur. Sarkoidozlu hastaların %85-95'inde akciğer grafisinde patoloji saptanmaktadır (51). Hastaların %30-50'sinde görülen kuru öksürük, dispne ve göğüste rahatsızlık hissi pulmoner sarkoidozun en yaygın semptomlardandır (21).

Scadding skalası; sarkoidozun akciğer tutulumunu radyolojik bulgulara göre dört evreye ayırır. Evre I BHL, Evre II pulmoner infiltratlı BHL, Evre III tek başına pulmoner infiltrat, Evre IV ise fibrozis şeklindedir (52). Scadding sınıflandırması prognoz açısından önemlidir ve spontan rezolüsyon hakkında bilgi vermektedir. Evre I bulguları olan hastaların %90'dan fazlasında 2 yıl içinde rezolüsyon görülmekteyken evre III hastalar için bu oran %30'dan azdır (52). Evre IV hastalarda ise rezolüsyon görülmemektedir.

b. Lenf Nodları Tutulumu ve Hematolojik Değişiklikler

Sarkoidozda intratorasik ve periferik lenfadenopati sıktır. Hastaların %90'ında hiler veya paratrakeal (veya her ikisi) lenfadenopati bulunur (53). Periferik lenf nodları genellikle asemptomatiktir ve palpasyonla hassasiyet göstermez.

Sarkoidozda kemik iliği ve hematolojik değişiklikler vakaların %40'ında görülür. Lökopeni, lenfopeni ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile kendini göstermektedir (54).

c. Cilt Tutulumu

En sık tutulan ikinci organ cilttir. Cilt tutulumu hastaların %20-30'unda görülür. Sarkoidoza bağlı cilt lezyonları spesifik ve nonspesifik olarak sınıflandırılmaktadır. Spesifik lezyonlar granülom içermektedir, nonspesifik lezyonlar reaktif süreçlere bağlı oluşur (55). Sık görülen spesifik lezyonlar makülopapüller, nodüller, plaklar, subkutan nodüller, infiltratif skarlar ve lupus pernio olarak bilinir (56). Nonspesifik değişiklikler ise eritema nodozum, kalsifikasyonlar, prurigo ve eritema multiformedir (21).

Subkutan yağ dokusunu etkileyen en sık görülen akut belirti eritema nodozumdur (57). Eritema nodozum, derinin çeşitli nedenlere karşı geliştirdiği bir reaksiyondur. Genellikle alt ekstremitelerde bulunan hassas, kırmızı nodüller şeklindedir ve skar bırakmadan spontan iyileşirler. Lezyonlar granülomatöz değildir, bu sebeple biyopsi sarkoidoz tanısına katkı sağlamaz (8). Eritema nodozum iyi prognoz, lupus pernio ise kronik hastalık göstergesidir (58).

ç. Sinir Sistemi Tutulumu

Sarkoidozun sinir sistemi tutulumu 'nörosarkoidoz' olarak da adlandırılır. Merkezi sinir sistemi veya periferik sinir sistem tutulabilir. Hastaların %10' undan azında görülmektedir ve meninksleri etkileyen santral yerleşim en sık görülenidir (59,60). Başka hastalıklarda da gözlemlenebilen nonspesifik semptomlara neden olabileceğinden 'büyük taklitçi' olarak bilinir. Semptomlar genellikle granülomun oluşum yeri ve inflamatuvar sekelleri ile ilişkilidir. Optik sinirin ve görme yollarının tutulumuna bağlı görme azalması veya görme alanı kusurları, artan kafa içi basıncına bağlı papilödem, anormal göz hareketleri, pupiller anormallikler, görsel halüsinasyonlar, ensefalopati, vaskülopati, periferik nöropati, miyopati, nöbet, aseptik menenjit, hidrosefali, omurilik tutulumu, psikiyatrik rahatsızlıklar bu semptomlara örnektir (61). Kraniyal sinir tutulumunda en sık fasiyal sinir sonrasında optik sinir tutulumu izlenmektedir (62,63).

d. Kardiyak Tutulumu

Kardiyak belirtiler vakaların %5'inde ortaya çıkar ve ciddi sekillere neden olabilir (64). Kardiyak sarkoidoz asemptomatik olabildiği gibi aritmiler, iletim bozuklukları, kalp yetmezliği veya nadiren ani kardiyak ölüm ile kendini gösterebilir (65).

e. Endokrin Tutulum

Tiroid disfonksiyonu vakaların %5'inde görülür. Parotis bezi büyümesi hastaların %5-10'unda meydana gelmektedir ve bez genellikle palpasyonla hassasiyet göstermez. Diğer ekzokrin bezler nadiren tutulmaktadır. Vakaların %20-50'sinde lakrimal bezlerde ve parotis bezinde tutulum vardır, buna bağlı olarak göz kuruluğu ve ağız kuruluğu görülmektedir (66,67).

Hiperkalsiüri ve hiperkalsemi bireylerin %10'unda görülmektedir. Steroid tedavisinden bağımsız olarak osteoporoz ve osteopeni sık görülür (68).

f. Diğer Organ Tutulumları

Karaciğer ve dalak tutulumu %50-80 arasında görülmektedir (21,69). Karaciğer tutulumu ile alkalen fosfataz gibi karaciğer fonksiyon testleri anormal şekilde yükselebilir (53).

Böbrek tutulumu, genellikle tanımlanabilir granülomlar olmaksızın yaygın interstisyel nefrit ile sonuçlanabilir (70). Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişebilir. Sarkoidozu olan hastalar, genel popülasyona oranla hiperkalsemiye bağlı nefrolitiazis ve nefrokalsinozis gelişimi açısından %20 daha fazla risk taşırlar (71).

2.1.4.2. Oküler Prezantasyon -Oküler Sarkoidoz-

Göz, %22-50 oranında akciğer ve ciltten sonra en sık tutulum gösteren organdır (1,2). Göz veya orbita yapılarının herhangi bir bölümü etkilenebilir, ciddi vizyon kayıplarına yol açabilir. Prospektif ACCESS çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış sarkoidozu olan 727 hastanın tanı anında %11.8'inde oküler bir bulgu saptandı (15). Sengun ve ark.'nın yaptığı Ankara merkezli bir çalışmada üveitli hastaların yalnızca %2.3 sarkoidoz tanısı aldı (72). Başka bir çalışmada da SS hastalarının %30-60'ında oftalmolojik değişiklikler gözlemlenmiştir ve üveit bu değişikliklerin en sık görülen formudur (4,73).

2.1.4.2.1. Sarkoid Üveiti ve Üveitin Anatomik Sınıflandırması

Shirley Ma ve ark.'nın 2019'da yayınlanan çalışmasında; olası oküler sarkoidoz veya biyopsi ile kanıtlanmış oküler sarkoidozu olan hastalarda %78.8 oranında ilk başvuru şekli üveitti (4). Sarkoid üveitlerinin büyük bir kısmı bilateraldir ve %90'ı kronik seyretmektedir (7). Başlıca semptomlar fotofobi, ağrı, kızarıklık ve görmede bulanıklıktır. Bunun yanında hastalık kronik asemptomatik seyirli bir form olarak da ortaya çıkabilir. Bu durum tanısız gecikmelere sebep olabileceği gibi geri dönüşümü olmayan oküler problemlere yol açabilir (4,13).

Tanı, tedavi ve takip açısından üveitlerde en sık kullanılan sınıflandırma anatomik sınıflandırmadır. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada üveitler; ön, intermediyer, arka ve panüveit olarak ayrılmıştır (74).

Sarkoid üveitlerinde üveitin anatomik sınıflandırmasında %41-75 oranıyla en yaygın tutulum şekli ön üveittir (45,75,76,77). Fakat bazı araştırmalarda dünyanın farklı ülkelerinde orta dereceli üveit ve panüveit daha yaygın olabileceği saptanmıştır (8,78). Siyah ırkta izole ön üveit daha sık görülmekteyken, beyaz ırklarda daha şiddetli arka segment tutulumuna rastlanmaktadır (78). Bir çalışmada panüveit %40.7 oranla en sık görülen üveit tipi bulunmuşken bunu sırasıyla ön üveit %31.9 intermediyer üveit %18.6 ve arka üveit %8.8 izlemekteydi (4). Tugal-Tutkun ve ark. yaptığı çalışmada ise arka üveit-panüveit %52 ile en sık görülen tipti. Sırasıyla ön üveit %39 ve intermediyer üveit %9 oranında izlendi (5). Ankara’da yapılan bir çalışmada ise intermediyer üveit %46.2 oranı ile en sık görülen üveit tipi iken panüveit %38.4 ve ön üveit %15.3 oranında bildirilmektedir (79).

a. Ön üveit

Ön üveit, sarkoid üveitlerinin en sık anatomik tutulum tipidir (45,75,76,77). Akut ön üveitli hastalar sıklıkla görme kaybı, kızarıklık, fotofobi ve ağrı semptomlarıyla başvururlar (80). Bazen bu semptomlar görülmeyebilir ve bu durum tanıda gecikmelere sebep olabilmektedir. Sarkoid ilişkili ön üveit; genellikle kronik granümatöz üveit olarak ortaya çıkabilir. Oluşan büyük granümatöz keratik presipitatlar (KPs) ‘mutton fat’ olarak adlandırılır (8). Sarkoid üveite sahip 112 gözde yapılan bir çalışmada granümatöz üveit oranı %81’dir (7). Hafif sarkoid üveitlerinde başlangıç aşamasında hastalık asemptomatik seyredebilir. Orta ve şiddetli inflamasyonun olduğu durumlarda posterior sineşi, iris nodülleri oluşabilir. İriste pupil kenarında oluşan nodül ‘koeppe nodülü’ olarak adlandırılırken, iris stromasına yerleşmiş nodüller ‘busacca nodülü’ diye adlandırılır. Posterior sineşi ise lensin ön kapsülüne irisin yapışmasıyla oluşur. Bu sineşiler düzensiz bir pupil görünümüne ve zayıf pupil dilatasyonuna sebebiyet verebilir (81). Posterior sineşinin çepeçevre 360 derece olması ‘seklüzyo pupilla’ olarak adlandırılır. Bazı üveit tiplerinde sık rastlanan hipopiyon, sarkoid üveiti için tipik değildir (82).

b. İntermediyer üveit

İntermediyer üveit, gözün vitreus ve periferik retina bölümünü içeren bir inflamasyon olarak tanımlanır (74). 1949 yılında Landers sarkoidozda vitreusun görünümünü ayrıntılı olarak tanımlayan ilk kişiydi. Genellikle boyutları değişken ve disk çapının üçte birine ulaşan gri-beyazımsı yuvarlak cisimler şeklinde vitreus lezyonlarını tanımlamıştır. Literatürde ‘snowballs’ olarak adlandırılan bu lezyonlar diğer bir form olan ‘string of pearls’ lezyonlarla ilişkilendirilir (83). Bu lezyonlar çoğunlukla alt pre-ekvatoryal vitreusta görülür. İntermediyer üveit; periflebit, ‘snowbank’ görünümüne yol açabilen pars planada eksüdalarının varlığı ve şiddetli vakalarda KMÖ veya optik disk ödemi ile birliktelik gösterebilir. Şiddetli vitreoretinal inflamasyon durumlarında daha komplike vitreoretinal membranlar görülebilir bunlar retina traksiyonu, retinal yırtıklar hatta retina dekolmanına sebebiyet verebilir (46). Optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) ve periferik retinanın neovaskülarizasyonu (NVE) periferik retina tutulumunu daha komplike hale getirebilir vakaların az bir kısmında vitre içi hemorajiye (VİH) yol açabilir (84).

c. Arka üveit

Oküler sarkoidozlu hastaların %7-28’inde arka üveit görülür (6,73). Arka üveit sıklıkla ağrısız görme kaybı ve uçuşan cisimler şeklinde semptom verir. Fundus bakısında retinal flebit, multipl koryoretinal periferik lezyonlar ve koroid nodüller/granülomlar izlenebilir (85). Koop A ve ark. çalışmasında periferik multifokal koryoretiniti olan 144 hastanın %47’sinde biyopsi ile kanıtlanmış sarkoidoz veya olası sarkoidoz tespit edilmiştir (86). OS’de en sık görülen retina tutulumu vaskülettir (87). Sarkoidozla ilişkili retinal flebit; genellikle orta periferik retinada lokalize olan venler etrafında segmental vasküler eksüdalar ile karakterize nonobstrüktif lezyonlardır. Fundoskopik bakıda ‘candle wax drippings’ veya vasküler kılıflanma olarak da görülebilir. Varlığı ve aktivitesi floresan anjiyografi ile doğrulanabilir (88,89,90). Granülomlar fundusta herhangi bir lokasyonda olabilir; eğer optik sinir veya makula tutulmuyorsa sıklıkla asemptomatik seyrederler. Granülomlar küçüldüğünde yerinde hipopigmentasyon veya skar bırakır. Arka üveitli hastalarda asemptomatik granülomlar, merkezi sinir sistemi tutulumu insidansı artışına neden olabileceği için tanımlanması önemlidir (1,91,92,93).

ç. Panüveit

Panüveit, üveal dokuların tüm katmanlarının inflamasyonuna bağlı oluşur. Sarkoidoz vakalarının %10-30 'unu etkiler ve genellikle bilateraldir (94,95). Coulon ve ark. yaptığı 194 hastanın incelendiği bir çalışmada en sık görülen anatomik üveit tipi %48.5 oranıyla panüveit olmuştur (6). Yine bir çalışmada panüveit %40.7 oranla en sık karşılaşılan tiptir (4).

d. Dövme İlişkili Üveit

Psaltis ve ark. önceden rapor edilmiş otuzdan fazla dövmeye karşı gelişmiş granümatöz reaksiyon vakasını ayrıntılı incelemiş ve bunların yaklaşık üçte birinin üveit ile ilişkili olduğunu saptamıştır (44). Ostheimer ve ark. ise 18 aylık bir süre içinde yedi hastadan oluşan bir seride dövme ilişkili üveit bildirmiştir (42).

2.1.4.2.2. Optik Sinir Tutulumu

Optik nöropati, nöro-oftalmik sarkoidoz vakalarının %33-70'inde meydana gelmektedir (62,96,97,98,99,100). Optik nörit (retrobulber veya papillit şeklinde), optik atrofi, papil ödem veya optik disk granülomu şeklinde görülebilir. Yapılan bir çalışmada en sık optik disk solukluğu (%55) izlenmiştir, sonrasında sırasıyla optik disk ödemi (%29), periflebit (%14) ve optik disk granülomları (%10) izlenmektedir (97).

2.1.4.2.3. Orbita/Adneks/Sklara/Konjonktiva Tutulumu

Lakrimal bez ve lakrimal drenaj sistemi, hastaların %10-69'unda görülen oküler tutulum yeridir (81). Lakrimal bez inflamasyonu ve ardından gelen atrofi, gözyaşı üretiminin azalmasıyla sonuçlanır ve klinik olarak keratokonjunktivitis sicca (kuru göz) olarak ortaya çıkar, genellikle uzun süre asemptomatik seyreder (101,102). Sarkoidoz ilişkili sklerit, sıklıkla yaşlı kadın hastalarda görülür ve genellikle nekrotizan değildir (81). Lakrimal bez ve konjonktival tutulum çoğunlukla soliterdir ve eşlik eden üveit yoktur. Lokasyonlarına kolay erişim sebebiyle biyopsi doğrulaması için kullanılabilirler (103,104,105). Ekstraoküler kaslar, orbital yağ dokusu ve optik sinir kılıfı da etkilenebilmektedir. Buna bağlı göz kapağında şişlik, ptozis, proptosis ve ağrı gelişebilir (81).

2.1.4.2.4. Oküler Komplikasyonlar

Kronik inflamasyona bağlı sineşi, katarakt, sekonder glokom, KMÖ ve korneada band keratopati gibi komplikasyonlar gelişebilir (8). Şiddetli inflamasyonlarda retina dekolmanı, epiretinal membran görülebilir. Komplikasyonlar, vizyon kaybına sebep olabilir (46,106). Kronik inflamasyona bağlı komplikasyonları önlemek için erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır. Zur Bonsen ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen oküler komplikasyonlar posterior sineşi %26.2, makula ödemi %25, sekonder glokom %10.7 ve katarakt %7.1 olarak tespit edilmiştir (107). Posterior sineşiler düzensiz bir pupil görünümüne ve zayıf pupil dilatasyonuna sebebiyet verebilir (81). Miserocchi ve ark. biyopsi ile kanıtlanmış sarkoidozu olan hastaların %56'sında KMÖ saptamıştır (108). Arka segment tutulumu olan OS vakalarının %19-58'inde maküler ödem mevcuttur (87). KMÖ prevalansı, aktif inflamasyon süresi ve tedavinin gecikmesi ile ilişkilidir (7).

Oküler sarkoidozda görme kaybı nedenlerinden biri de sekonder glokomdur. Trabekülümün nodüler tutulumu, periferik anterior sineşilerin varlığı, trabeküler ağdaki tıkanıklıklar, dışa akımda azalma gibi sebeplerle göz içi basınç (GİB) artışı görülebilir (109). Bir çalışmada sarkoidoz üveiti olan olgularda sekonder glokom prevalansı %11.3 olarak tespit edilmiştir (110). Başka çalışmalarda sarkoid üveiti olan hastaların %22-36 oranlarında sekonder glokom oluşmuştur (111). Bu çalışmalar glokomun sarkoidoz üveitinin önemli bir komplikasyonu olduğunu göstermektedir ve hasta vizitlerinde GİB takibi önemlidir.

Kronik inflamasyon ve hiperkalsemi, subepitelyal kalsiyum birikimiyle band keratopati oluşumuna sebep olabilir (112).

2.1.4.2.5. Oküler Sarkoidozda Tanı

Tanı; anamnez ve fizik muayene bulgularıyla birlikte etkilenen dokudaki histolojik doğrulamanın yanı sıra tüberküloz, sifiliz gibi diğer granüloamatöz hastalıkların dışlanması ile konur. Sarkoidoz tanısı için altın standart, herhangi bir enfektif sebebe bağlı olmaksızın biyopsiye dayalı olarak non-kazeifiye granülomların histopatolojik

olarak tanımlanmasıdır. Fakat potansiyel görme bozukluğu riski sebebiyle göz içi doku biyopsisi nadiren yapılır (78).

Tanıda daha kolay sınıflama yapabilmek için 2009 yılında IWOS kriterleri yayınlanmıştır (85). Fakat sonrasında Acharya ve ark. tarafından 12 ülkedeki 884 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Sarkoidoz şüphesi olan hastalardan %37'si IWOS kriterlerini karşılamamıştır ve bu kriterlerin BHL dışında düşük sensitiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (78). Kriterlerdeki kısıtlayıcı durum üzerine 2019 yılında revize IWOS kriterleri oluşturulmuştur. Lenfopeni, CD4 alveolar lenfositoz, sarkoidoz ile uyumlu parankimal akciğer değişiklikleri, Anormal 67Ga sintigrafisi veya 18-FDG PET (18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi) görüntülemesi çalışmaya dahil edilen 4 önemli sistemik incelemeydi. Revize IWOS kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (113).

Tablo 1. Revize IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) kriterleri

I. Granülomatöz üveitin diğer nedenleri ekarte edilmelidir.
II. Oküler sarkoidozu düşündüren intraoküler klinik belirtiler 1. Mutton-fat (Koyun yağı) KPs (büyük veya küçük) ve/veya pupil kenarındaki iris nodülleri (Koepe) veya stromadaki iris nodülleri (Busacca) 2. Trabeküler ağ nodülleri ve/veya çadır şeklinde periferik anterior sineşi 3. Snowballs/strings of pearls vitreus opasiteleri 4. Multiple korioretinal periferik lezyonlar (aktif ve/veya atrofik) 5. Nodüler ve/veya segmental periflebit (candle-wax drippings) ve/veya inflame bir gözde makroanevrizma 6. Optik diskte nodül(ler)/granülom(lar) ve/veya soliter koroidal nodül 7. Bilateralite (subklinik inflamasyonu gösteren oküler görüntüleme de dahil oftalmolojik muayene ile değerlendirilir.)
III. Oküler sarkoidoz şüphesinde sistemik incelemeler 1. Akciğer grafisi ve/veya Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de bilateral hiler lenfadenopati (BHL) 2. BCG aşılı bir hastada negatif tüberkülin testi veya IGRA (İnterferon-gama salınım testi) 3. Yükselmiş serum ACE düzeyi 4. Yükselmiş serum lizozim düzeyi 5. Bronkoalveolar lavaj sıvısında yüksek CD4/CD8 oranı (>3.5) 6. Anormal 67Ga sintigrafisi veya 18-FDG PET (18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi) 7. Lenfopeni 8. Göğüs hastalıkları veya radyologlar tarafından tespit edilen sarkoidoz ile uyumlu parankimal akciğer değişiklikleri
Oküler sarkoidoz tanı kriterleri
Oküler sarkoidozun tanı kriterleri üç kesinlik düzeyinde çalışıldı. • <u>Kesin (Definite) oküler sarkoidoz:</u> biyopsi ile desteklenen uyumlu üveit ile tanı • <u>Muhtemel (Presumed) oküler sarkoidoz:</u> biyopsi ile desteklenmeyen tanı, fakat iki oküler bulgu ile birlikte BHL varlığı • <u>Olası (Probable) oküler sarkoidoz:</u> biyopsi ile desteklenmeyen tanı ve BHL yok, fakat üç intraoküler klinik belirti ve 2 ile 8 arasındaki maddelerden seçilen iki sistemik inceleme varlığı

2.1.4.2.6. Oküler Sarkoidoz Şüphesinde Sistemik İncelemeler

a. Görüntüleme

Sarkoidozlu hastaların çoğunda pulmoner tutulum olduğundan akciğer grafisi sıklıkla bir tarama aracı olarak kullanılır. Yapılan çalışmalar, oküler sarkoidoz tanısında kontrastlı toraks BT (Bilgisayarlı tomografi) taramasının akciğer grafisinden daha güvenilir bir inceleme olduğunu göstermektedir. Fakat yüksek klinik şüphe ve akciğer grafisi negatif olmadıkça genellikle BT önerilmez (114). Üveit olgularında oküler sarkoidozdan şüphelenildiğinde, akciğer grafisinde BHL saptanmasa bile kontrastlı toraks BT düşünülmelidir (115). 18-FDG PET, 67Ga sintigrafisi ile karşılaştırıldığında aktif sarkoidozu saptamada daha hassastır, radyasyon dozu üç kat daha düşüktür (73).

b. Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon-Gama Salınım Testi (IGRA)

Purified protein derivative (PPD) ya da diğer bilinen ismiyle Tüberkülin deri testi (TDT) ve IGRA (İnterferon-gama salınım testi) özellikle dünyanın endemik bölgelerinde tüberkülozu tanımlamada önemli testlerdir. Bu testlerin oküler tüberküloz ile sarkoidozu ayırt etmek için yararlı olduğu gösterilmiştir (116).

Sarkoidozlu hastaların bir kısmı tüberkülin deri testine karşı anerjik olabileceği gibi, bazılarında ise IGRA pozitif olabilmektedir (117,118).

c. Serumda ACE, sIL-2R, Lizozim, Lenfosit Düzeyi

Serum ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) seviyesi; akut sarkoidozu olan hastaların %60'ında, kronik hastaların %10'unda yükselir (119). Sarkoid Üveiti olan hastalarda yüksek serum ACE düzeyleri %73 sensitiviteye ve %83 özgüllüğe sahiptir (120). Çalışmalar serum ACE seviyelerine kıyasla serum sIL-2R'nin (soluble interleukin-2 receptor) daha yüksek duyarlılıkta olduğunu göstermektedir (121).

Lizozim seviyeleri oküler inflamasyon için takip parametresi olarak kabul edilmiştir (122). Serum ACE, serum sIL-2R ve lizozim parametreleri sarkoidoza spesifik değildir; malign lenfoma, enfeksiyonlar veya bazı hastalıklar sebebiyle de yükselebileceği unutulmamalıdır (123). Jones ve ark. <1000 hücre/μL olan

lenfopeninin sarkoidoz ile ilişkili üveitte diğer üveit formlarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (124).

ç. CD4/CD8 Oranı

Bronkoalveolar lavajda CD4/CD8>3.5 gösterilmesi sarkoidoz tanısına yardımcıdır; fakat CD4/CD8 oranı dahil olmak üzere bronkoalveolar lavaj ile elde edilen sıvı ve hücrelerin analizi, sarkoidozun kesin tanısı için spesifik değildir (125). Maruyama ve ark. yaptığı çalışmada sarkoidoz ile ilişkili üveitte, vitreustaki CD4/CD8 oranının diğer üveit formlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (126). Bu anlamlı yüksekliğin, dirençli üveitte intraoküler sarkoidoz tanısına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2.1.4.2.7. Oküler Sarkoidozda Multimodal Görüntüleme

a. Renkli Fundus Fotoğrafı ve Fundus Otofloresans

Renkli fundus fotoğrafı, sarkoidoza bağlı gelişen lezyonları takipte kullanılan bir yöntemdir. Fundus otofloresans görüntüleme ise esas olarak retina pigment epitelinin işlevini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kronik sarkoidozda otofloresans görüntülemeye karakteristik değişiklik yoktur (127).

b. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Fundus Floresein Anjiyografi'de (FFA) sodyum floreseinin floresans yayma özelliği kullanılır. Periferik kanda %80'i proteine, çoğu da albümine bağlanır. Serbest olan sodyum floresein, ışıkla aktive olup floresans yayar. İntraoküler inflamasyon tanısında, değerlendirilmesinde, tedavi seçimi ve takibinde rutin olarak kullanılmaktadır. Sarkoidozlu hastalarda retina bulgularını saptamak için en faydalı tetkiklerden biridir. Esas olarak orta ve periferde yer alan vasküler kılıflı retina vaskülitinin neden olduğu yaygın veya segmental vasküler sızıntı (periflebit) şeklinde görülür. Nodüler/segmental periflebit veya makroanevrizmalar, OS ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Asemptomatik subklinik papillit, FFA'da hiperfloresan optik disk olarak saptanabilir (127). Parafoveal hiperfloresans ile KMÖ tespitinde yardımcıdır (128).

c. İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (İSYA)

İndosiyanin yeşilinin molekül ağırlığı 775 daltondur ve dolaşımında %98 yakını proteinlere özellikle albümine bağlı olarak bulunur. Bu nedenle koryokapillaris dışına çıkışı zordur. İSYA, başta granülomlar olmak üzere koroid patolojilerini saptamak için kullanılır. Sarkoidozun anjiyografi görünümü; erken ve orta fazlarında düzensiz dağılmış, koyu renkli koroid lezyonlarından oluşan hipofloresan tutulum gösteren tipik bir patern şeklindedir. Granülomlar; aktif olduklarında geç fazda izofloresan görülürken atrofik olduklarında değişmeden kalırlar (127).

ç. Optik Koherens Tomografi (OCT)

Vitre-retina arayüzü, retina ve koroidi incelemek için çeşitli OCT modları kullanılabilir. Normal mod, enhanced vitreous imaging (EVI), enhanced depth imaging (EDI) ve combined depth imaging (CDI) bunlardan bazılarıdır. Normal mod OCT, sarkoidoza bağlı üveitlerde KMÖ tespiti ve izleminde faydalıdır. Koroid granülomu ile ilgili subretinal sıvıyı göstermek için de kullanılabilir. EVI modu, arka vitritisi derecelendirmek için kullanılabilir (127). EDI modu ise, sarkoidozda koroid tutulumunu incelemek için iyi bir seçenektir. Sarkoidozda koroid, granülom bölgesinde kalınlaşır ve EDI-OCT’de granülomlar arasında sağlıklı görünür (129).

d. Optik Koherens Tomografi-Anjiyografi (OCT-A)

Optik Koherens Tomografi-Anjiyografi (OCT-A), kontrast boya içermeyen, koroidin ve retinanın tüm katmanlarının görüntülenmesini sağlayan non-invaziv görüntüleme tekniğidir. Henüz OS’de spesifik bulgusu tanımlanmamıştır.

2.1.4.2.8. Oküler Sarkoidozda Medikal Tedavi

Tedavideki ana amaç; inflamasyonu baskılamak, oluşabilecek komplikasyonları engellemek ve vizyonu korumaktır. Oküler sarkoidoz tedavisi için 2020 yılında 'IWOS'un (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) oküler sarkoidoz tedavisi için önerileri' başlığı altında yayınlanmış güncel bir algoritma bulunmaktadır (130). Başlıca tedaviler; lokal veya sistemik kortikosteroidler, kortikosteroid koruyucu sistemik immunsupresif ajanlar veya biyolojik ajanlardır.

1. Midriyatik ve Sikloplejik Ajanlar

Midriyatik ve sikloplejik ajanlar, inflamasyonu baskılamak ve sineşi oluşumunu önlemek için faydalıdır (73). Günde 2-3 kez kullanılabilir.

2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; sarkoid ilişkili üveit tedavisinin temelidir. Topikal, perioküler, intraoküler, implantlar veya sistemik olarak uygulanabilir.

a. Topikal Kortikosteroidler

Ön üveitte tedavi; topikal kortikosteroidler ve midriyatik ajanların kombinasyonudur. Şiddetli inflamasyon varlığında veya topikal tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda subkonjonktival enjeksiyonlar inflamasyonu baskılamak için kullanılabilir (73). Lokal tedaviyle sarkoidoza bağlı üveitlerin %50'sinde başarılı tedaviye ulaşılmıştır (110,131). Aynı zamanda topikal kortikosteroidler; episklerit, sklerit, konjonktivit ve konjonktival granülomlar gibi diğer sarkoid ile ilişkili oküler yüzey inflamasyonları için de kullanılabilir (112).

Topikal steroidlerin yan etkileri arasında katarakt oluşumu ve GİB artışı vardır (81). Loteprednol etabonate %0.5 oftalmik süspansiyon, daha az oranda GİB artışı yapmasından dolayı alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Ancak inflamasyon kontrolünde %1 prednizolon asetattan daha az etkili olduğu gözlenmiştir (132). Genel popülasyonda, topikal steroidlerle tedavi edilen hastaların %18-36'sında orta derecede GİB artışı görülmektedir (133). Hem üveit hem de kortikosteroidler GİB artışına sebep olabileceği için vizitlerde takibi yapılmalıdır.

b. Perioküler ve İntraoküler Kortikosteroidler

Perioküler kortikosteroid enjeksiyonları; topikal uygulama yetersiz olduğunda, arka segment tutulumu, KMÖ gibi durumlarda özellikle unilateral vakalarda faydalıdır (134). Perioküler enjeksiyon için en sık kullanılan madde triamsinolon asetoniddir (135). Deksametazon intraoküler implant, KMÖ ve inflamasyon tedavisi için alternatif olarak kullanılabilir (136). Fluosinolon asetonid implantın etki süresi daha uzundur; fakat daha pahalıdır ve cerrahi olarak yerleştirilmesi gerekir (137). İntravitreal enjeksiyonlar sonrası GİB artışı, katarakt gelişimi, endoftalmi gibi komplikasyonlar görülebilir.

c. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler; üveit topikal kortikosteroidlere yanıt vermediğinde, bilateral arka tutulum, KMÖ veya oklüzif vaskülit olduğunda endikedir (73). Oral prednizolonun başlangıç dozu 1–1.5 mg/kg/gün olarak hesaplanır ve alevlenmeyi önlemek için kademeli olarak düşürülmelidir. Kortikosteroidlerin özellikle uzun kullanımda sistemik ve oküler ciddi yan etkileri olabilmektedir. Hiperglisemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, miyopati, enfeksiyonlara yatkınlık, bozulmuş yara iyileşmesi, hiperlipidemi, osteoporoz, Cushing sendromu ve zihinsel durum değişikliklerine neden olabilir (112). 3 aydan daha uzun süre sistemik tedavi gerektiren intraoküler inflamasyonu olan hastalar için kortikosteroid koruyucu yaklaşım benimsenerek immüsupresif veya biyolojik ajanlar önerilmektedir (110,131,138). Hastaların %15 kadarında ilave ajanlar kullanılır (73). Fakat bu ajanların çoğunun tam etkinliğe ulaşması için birkaç haftaya ihtiyaç vardır. Bu sebeple başlangıçta kortikosteroidle kombine tedavi önerilir (139).

3. İmmüsupresif Ajanlar

Kortikosteroid koruyucu yaklaşım, OS hastalarında diğer sarkoidoz formlarından genellikle daha erken kullanılır (112). Tugal-Tutkun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %34' ü immüsupresif ilaçlarla tedavi edilmiştir (5). OS için; metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF), azatioprin (AZA) ve siklosporin-A (CSA) en popüler immüsupresif seçeneklerdir (140).

3.1. Antimetabolitler

a. Metotreksat (MTX)

Metotreksat (MTX), folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Kortikosteroide dirençli hastalar için düşük doz MTX tedavisi etkili bir seçenektir (141). MTX şu anda kronik oküler hastalık ve genel olarak sarkoidozda en çok çalışılan sitotoksik ajandır (112).

b. Mikofenolat Mofetil (MMF)

Mikofenolat Mofetil (MMF), vücutta bulunan ve inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) adı verilen enzimin çalışmasını engelleyerek etki etmektedir. Bhat ve ark. yaptığı bir çalışmada, MMF'nin aktif üveiti ortadan kaldırdığı ve sarkoidoz ile ilişkili üveiti olan hastalarda görmeyi koruyabildiği düşünülmüştür (142).

c. Azatioprin (AZA)

Azatioprin, RNA ve DNA sentezini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eden pürin analogudur. Kortikosteroid koruyucu ajan olarak kullanılır (140). Azatioprin için standart doz 50-200 mg/gün şeklindedir.

3.2. Kalsinörin İnhibitörleri

a. Siklosporin-A (CSA)

Siklosporin-A (CSA), kalsinörin inhibisyonu yoluyla T hücre aktivasyonunu baskılar. OS tedavisinde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

b. Takrolimus

Takrolimus, intrasellüler bir protein olan FKBP-12'ye bağlanarak kalsinörini inhibe eder. Nadiren sarkoide bağlı oküler inflamasyon için kullanılmıştır (143). OS tedavisinde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

4. Biyolojik Ajanlar

Sarkoid üveitli hastalarda aköz hümörde TNF varlığı gösterilmiştir. Bu durum anti-TNF tedavinin üveitli hastalarda kullanılabileceğini düşündürmüştür (144). Biyolojik ajanlar; kortikosteroidler ve immünsupresif tedaviyle tam ve sürdürülebilir remisyon sağlamada başarısız olduğunda veya intolerans gelişmesi durumunda tercihtir. Bunlar, inflamasyon kaskadında yer alan spesifik molekülleri ve sitokinleri hedefledikleri düşünülen rekombinant proteinler veya antikorlardır (145). İnflksimab, adalimumab, certolizumab ve golimumab gibi anti-TNF- α ajanları sarkoidozun granümatöz inflamasyonunda çok önemli bir rol oynayan TNF- α molekülüne bağlanan monoklonal antikorlardır. Çok merkezli bir çalışmada, inflksimab alan grupta %97 ve adalimumab grubunda %95 yanıt alınmış, inflksimab ve adalimumabın eşdeğer etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (146). Non-enfeksiyöz üveit için anti-TNF- α etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, bu ilaç sınıfıyla tedavi edilen hastalarda paradoksal sarkoidoz benzeri hastalık bildirilmiştir ve kullanımlarında bu komplikasyonun farkında olunması önemlidir (147). Anti-TNF- α ajanların kullanımı, latent tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonların oluşması açısından da risklidir.

a. Adalimumab (ADA)

Adalimumab (ADA); tamamen insan yapıda IgG1 monoklonal anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Adalimumab (ADA), non-enfeksiyöz üveit tedavisi için FDA onaylı tek ajandır. İki Faz III çalışmasında; aktif (VISUAL I) veya inaktif (VISUAL II) üveiti olan hastalarda alevlenmeyi ve görme keskinliğinde düşme riskini azalttığı bildirilmiştir (112,148). Blau sendromlu hastalarda ADA tedavisinin etkili olduğu bulunmuştur (149). İlacın en yaygın yan etkileri; enjeksiyon bölgesinde reaksiyon ve alerjik reaksiyonlardır. Ciddi yan etkiler ise enfeksiyon riskinde artış, lupus benzeri sendrom ve demiyelinizan bozuklukları içerir (150).

b. İnflksimab (IFX)

İnflksimab (IFX), TNF- α 'ya karşı kimerik bir IgG1 monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanır, böylece reseptörüne bağlanmayı bloke eder. Oküler kullanımda, 4 haftada bir olmak üzere 5-10 mg/kg dozda intravenöz olarak verilir

(112). Sarkoidozla ilişkili üveitte kullanımına ilişkin orta düzeyde kanıtlar mevcuttur. Dirençli üveiti olan 88 hastadan oluşan bir çalışmada, IFX'in %81.8 klinik remisyon sağladığı ve tedavinin iyi tolere edildiği görülmüştür. Yan etkiler arasında en sık cilt döküntüsü ve yorgunluk bildirilmektedir (151).

c. Golimumab

Golimumab, faregillerdeki bir hibridoma hücre sistemi tarafından üretilen bir insan IgG I rc monoklonal antikorudur. OS tedavisinde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

ç. Sertolizumab Pegol (CZP)

Sertolizumab pegol (CZP); tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilmiştir. CZP artan yarı ömür ve daha az etkinlik kaybı açısından diğer anti-TNF- α ilaçlara göre potansiyel avantajlara sahiptir (133). OS tedavisinde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

2.1.4.2.9. Üveitin Anatomik Sınıflamasına Göre Tedavi Önerileri

Tedaviye yönelik öneriler 29 farklı ülkeden üveit uzmanlarının katılımıyla belirlenerek ilk kez 2019'da IWOS'ta tartışıldı ve 2020'de 'IWOS'un (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) oküler sarkoidoz tedavisi için önerileri' başlığı altında yayınlanmıştır (130).

Tablo 2. IWOS'un (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) oküler sarkoidoz tedavisi için önerileri

Ön Üveit (ÖÜ) 1. ÖÜ'de tedavi için gösterge olan oküler belirtiler; ön kamara hücreleri, yeni başlangıçlı KPs, iris nodülleri, aç nodülleri, yeni başlangıçlı posterior sineşi ve yüksek GİB (kortikosteroid kaynaklı olmayan) 2. Şiddetli ÖÜ (ön kamara hücresi $\geq 3+$, yeni başlangıçlı KPs, iris nodülleri) için birinci basamak tedavi; günde en az 10 kez kortikosteroid göz damlalarının (prednizolon asetat %1 veya benzeri) damlatılmasıdır. 3. Orta derecede ÖÜ (ön kamara hücresi $<3+$) için birinci basamak tedavi; günde en az 6 kez kortikosteroid göz damlasının damlatılmasıdır. 4. Şiddetli ÖÜ'de ikinci basamak tedavi; subkonjonktival deksametazon enjeksiyonunu, perioküler triamsinolon asetonid enjeksiyonunu ve sistemik kortikosteroidi içerir. 5. Orta dereceli ÖÜ için ikinci basamak tedavi, daha sık kortikosteroid göz damlaları, subkonjonktival deksametazon enjeksiyonu, perioküler triamsinolon asetonid enjeksiyonu ve sistemik kortikosteroid içerir. 6. İnaktif ÖÜ tedavi gerektirmez. 7. Midriyatik göz damlası ÖÜ aktifken kullanılır.
İntermediyer Üveit (İÜ) 1. İÜ'de tedavi için gösterge olan oküler belirtiler; yaygın vitreus opasiteleri, snowball opasiteleri, snowbanks ve maküler ödem 2. Aktif bilateral İÜ için birinci basamak tedavi; lokal kortikosteroid (perioküler, intravitreal, implant) ve sistemik kortikosteroidi içerir. 3. Aktif unilateral İÜ için birinci basamak tedavi; yukarıdakiyle tamamen aynıdır. 4. Aktif bilateral İÜ için ikinci basamak tedavi; lokal kortikosteroid (perioküler, intravitreal, implant), sistemik kortikosteroid ve biyolojik olmayan kortikosteroidden koruyucu sistemik immünespresif ilaçları içerir. 5. Aktif unilateral İÜ için ikinci basamak tedavi; yukarıdakiyle tamamen aynıdır.
Arka Üveit (AÜ) 1. AÜ tedavisi için gösterge olan oküler belirtiler; maküler ödem, optik disk, nodülleri/granülomlar, nodüler ve/veya segmental periflebit, aktif koryoretinal periferik lezyonlar ve koroid nodülleri 2. Aktif bilateral AÜ için birinci basamak tedavi; sistemik kortikosteroid tek başına veya kortikosteroidden koruyucu biyolojik olmayan sistemik immünespresif ilaçlar ve lokal kortikosteroid (perioküler, intravitreal, implant) içerir. 3. Aktif unilateral AÜ için birinci basamak tedavi; yukarıdakiyle tamamen aynıdır. 4. Aktif bilateral AÜ için ikinci basamak tedavi; biyolojik ilaçların dahil edilmesi dışında birinci basamak ile aynıdır. 5. Aktif unilateral AÜ için ikinci basamak tedavi; yukarıdakiyle tamamen aynıdır.

Oküler sarkoidoz (OS) tedavisi için ilaçlar

1. Sistemik prednizon/prednizolon ortalama başlangıç dozu, maksimum 80 mg/gün dozuna kadar 0.5-1.0 mg/kg/gün'dür.
2. Sistemik prednizon/prednizolon başlangıç dozu ortalama süresi 2-4 haftadır.
3. Sistemik prednizon/prednizolon toplam tedavinin ortalama süresi 3-6 aydır.
4. İlk kortikosteroid koruyucu immünsupresif ilaçlar metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporini içerir.
5. Seçilmiş şiddetli hastalık durumunda bazı uzmanlar intravenöz pulse kortikosteroid düşünebilir.
6. Gerekirse biyolojik ilaçlar (adalimumab) kullanılır.

2.1.4.2.10. Oküler Sarkoidozda Cerrahi Tedavi

Oküler sarkoidoz cerrahi gerektiren durumlara sebep olabilir. Cerrahi müdahale kesin bir göze yapılmalıdır. Edelsten ve ark. yaptığı çalışmada sarkoid üveiti olan hastaların %21'inde cerrahi gerektiren katarakt geliştiği bildirildi (152). Katarakt cerrahisi öncesi agresif inflamasyon kontrolü ile GİL implantasyonları iyi tolere edilebilir ve iyi görsel sonuçlar elde edilebilir (153).

Oküler sarkoidozda eğer GİB kontrol edilemiyorsa ve görme alanı defekti ilerliyorsa, yükselme mekanizması göz önünde bulundurularak gonyotomi, trabekülektomi veya glokom tüp şant cerrahisi gibi cerrahi müdahaleler yapılır (133). Sarkoidozun intraoküler malignitelerden ayırt edilebilmesi, ERM, maküler hole, kalıcı vitreus içi hemoraji veya dirençli vitreus opasiteleri için vitrektomi gerekebilir (8).

2.1.4.2.11. Oküler Sarkoidozda Prognoz

Hastaların çoğu kronik seyirlidir ve uzun süreli tedaviye ihtiyaç vardır. OS'li hastaların oküler tutulumu olmayanlara göre daha kötü prognoz ve daha yaygın ekstrapulmoner organ tutulumuna sahip olduğu bulunmuştur (154). Vizyon kaybının en sık nedenleri KMÖ ve katarakttır. Kötü görsel sonuçlarla ilişkili komplikasyonlar arasında KMÖ, glokom ve neovaskülerizasyon gelişimi yer almaktadır (105,108,131). Eğer tedaviye zamanında başlanmış ise sarkoidozla ilişkili üveitin görsel prognozu oldukça iyidir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Üvea Birimine başvurmuş oküler sarkoidoza bağlı üveit tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Etik kurul onay no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/78 Onay tarihi: 10.03.2022

Kliniğimizde 2009-2021 yılları arasında takipli olan oküler sarkoidoza bağlı üveit tanısı bulunan hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya, en az 6 ay boyunca klinik takibi olan 72 hasta ve takip sırasında tutulan gözler dahil 131 göz alındı. Hastalar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: <40 yaş; N =39 ve Grup 2: ≥40 yaş; N =33 şeklinde sınıflandırıldı. Grupların demografik bilgileri, başvuru bulguları, başvuru ve takip sırasında gelişen komplikasyonları, tedavileri ve görsel prognozları değerlendirildi.

Verilerin Toplanması

Hastaların başvuru yaşı, cinsiyeti, sarkoidoz tanısı olup olmadığı, komorbiditeleri kaydedildi. Tüm hastalardan diğer granülomatöz hastalıkları ve immunsupresif durumları dışlamak için tetkikler istendi (VDRL-RPR, TPHA, Anti-HIV, IGRA, TDT, tam kan sayımı, ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı), CRP (C Reaktif Protein), serum üre ve kreatinin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri). Tüm hastaların başvuru oküler bulgular ve semptomları not edildi. Ayrıntılı yapılmış olan oftalmolojik muayenelerde her hastanın snellen eşeli ile ölçülmüş EİDGK'leri (En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği), biyomikroskopik ve dilate fundus muayeneleri, Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülmüş GİB değerleri (mmHg) kaydedildi. Görme keskinliği ondalık ölçekte ölçüldü ve LogMAR'a (Minimum çözünürlük açısının logaritması) dönüştürüldü. Bazı hastalara başvuru ve takip sırasında FFA (Topcon TRC 50DX Type 1A retinal camera) ve İSYA (Topcon TRC 50DX Type 1A retinal camera) tetkikleri yapıldı. Vizitlerde her hastaya yapılan OCT (Topcon DRI OCT Triton 3D optical coherence tomography ve Optovue RTVue OCT) bulguları kaydedildi. Serum ACE düzeyi, TDT, tam kan sayımı, akciğer röntgeni ve toraks BT bulguları gibi tanıya yardımcı ek sistemik tetkikler istendi. Laboratuvarımızın

standartlarına göre serum ACE ≥ 56 UI/L anlamlı kabul edildi. TDT, beş tüberkülin ünitesi (0,5 mL) tüberkülin solüsyonu (PPD) ön kolun ön yüzüne intradermal uygulandı ve 72. saatte endürasyon ölçüldü. Endürasyon çapı 0 mm olanlar anejik, 0-5 mm arası negatif kabul edildi. BCG aşıllılarda; 6-14 mm şüpheli, ≥ 15 mm pozitif ve BCG aşısızlarda; 6-9 mm şüpheli, ≥ 10 mm pozitif kabul edildi. Akciğer röntgeni ve kontrastlı toraks BT bulguları radyologların rapor sonuçlarına göre değerlendirmeye alındı (Scadding skalası: Evre I BHL, Evre II pulmoner infiltratlı BHL, Evre III tek başına pulmoner infiltrat, Evre IV fibrozis). Hastaların tanısı revize IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis) kriterlerine göre konuldu ve gruplandırıldı. İntraoküler bulgular ve sistemik incelemelerin bir kombinasyonu kullanılarak kesin (definite) oküler sarkoidoz, muhtemel (presumed) oküler sarkoidoz ve olası (probable) oküler sarkoidoz olarak sınıflandırıldı. Hastaların üveit bulguları anatomik sınıflandırması, The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) kriterlerine göre yapıldı. Her vizitte gelişen yeni komplikasyonlar kaydedildi. Hastalara yapılan invaziv işlemler incelendi. Ön üveit ile başvuran tüm hastalara topikal kortikosteroid ve midriyatik ajan tedavisi başlandı. İntermediyer veya arka üveiti olan hastalarda sistemik ve/veya lokal steroid ajanlar tedavide kullanıldı. Sistemik kortikosteroid dozu 0,5-1 mg/kg ile başlandı ve tedricen azaltıldı. Şiddetli inflamasyonu olan olgularda intravenöz pulse kortikostreoid tedavisi uygulandı. Steroid dozu azaltılamayan veya steroid yanıtı olmayan olgularda hastanın kliniğine göre immünsüpresif ilaçlar ve/veya biyolojik ajanlar tedaviye eklendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.26 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki sayısal değerler Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Aynı grupta tanı ve tedavi sonrası sayısal verilerin değerlendirilmesinde Paired Sample T testi kullanıldı. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare ve Fisher's exact testleri yapıldı. Komplikasyonlar ile yaş arasındaki korelasyonları incelemek için Pearson korelasyon testi kullanıldı ve ardından R değeri ve R² lineer değeri hesaplandı. İstatistiksel analizde, %95 güven

aralığında (confidence interval; CI) ve %5 hata marjında $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 72 hasta ve 127 göz dahil edildi. Hastaların 59'u (%81.9) kadın, 13'ü (%18.1) erkekti. Ortalama başvuru yaşı 38.43 ± 18.77 yıl (5-82) bulundu. Ortalama takip süresi 48.38 ± 42.27 ay (6-158) bulundu. Grup 1'de 39 hastanın 72 gözü ve Grup 2'de 33 hastanın 55 gözü vardı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Grup 1 (N=39)	Grup 2 (N=33)	Toplam (N=72)	p değeri
Hasta sayısı	39 (%54.2)	33 (%45.8)	72	
Göz sayısı	72 (%56.7)	55 (%43.3)	127	
Cinsiyet				
Kadın	30 (76.9%)	29 (%87.9)	59 (%81.9)	0.229
Erkek	9 (%23.1)	4 (%12.1)	13 (%18.1)	
Başvuru Yaşı / Yıl	24.56 ± 11.24	54.82 ± 10.99	38.43 ± 18.77	<0.001
Kadın	24.87 ± 11.25	55.28 ± 11.47	39.81 ± 19.02	
Erkek	23.56 ± 11.83	51.50 ± 6.57	32.15 ± 1.86	
Takip süresi / Ay	49.33 ± 42.27	47.24 ± 42.9	48.38 ± 42.27	0.836

Hastalardan 17'si (%23.6) başvurudan önce sistemik sarkoidoz tanısı almıştı. 55'i (%76.4) ise oküler bulgular ile sarkoidoz tanısı aldı. Başvuruda; 17 (%23.6) hastada

unilateral, 55 (%76.4) hastada bilateral göz tutulumu mevcuttu. Takip sırasında unilateral tutulumu olan 4 hastanın diğer gözü de tutuldu. Takip sonunda; 13 (%18) hastada unilateral, 59 (%82) hastada bilateral göz tutulumu mevcuttu. Başvuruda 57 hastada (%79.2) granülomatöz üveit mevcuttu. Başvuruda tanımlayıcı istatistiksel bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Başvuruda tanımlayıcı istatistiksel bilgiler

	Grup 1 (N=39 hasta)	Grup 2 (N=33 hasta)	Toplam (N=72 hasta)	p değeri
Başvuruda sarkoidoz tanılı hastalar	8 (%20.5)	9 (%27.3)	17 (%23.6)	0.501
Oküler bulgular ile tanı alan hastalar	31 (%79.5)	24 (%72.7)	55 (%76.4)	0.693
Başvuruda lateralite				
Unilateral	6 (%15.4)	11 (%33.3)	17 (%23.6)	0.074
Bilateral	33 (%84.6)	22 (%66.7)	55 (%76.4)	
Takipte lateralite				
Unilateral	4 (%10.3)	9 (%27.3)	13 (%18)	0.061
Bilateral	35 (%89.7)	24 (%72.7)	59 (%82)	
Granülomatöz üveit	29 (%50.9)	28 (%49.1)	57 (%79.2)	0.275
Non-granülomatöz üveit	10 (%66.7)	5 (%33.3)	15 (%20.8)	

Hastaların 43'ü (%59.7) kesin (definite) oküler sarkoidoz, 9'u (%12.5) muhtemel (presumed) oküler sarkoidoz ve 20'si (%27.8) olası (probable) oküler sarkoidoz olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Biyopsi ile kesin (definite) oküler sarkoidoz tanısı alan hastalardan; 37'si akciğer biyopsisi, 3'ü cilt biyopsisi, 2'si

böbrek biyopsisi, 1 hastada ise parotis bezi biyopsisi pozitif. Oküler sarkoidoz sınıflaması Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Oküler sarkoidoz sınıflaması

	Grup 1 (N=39 hasta)	Grup 2 (N=33 hasta)	Toplam (N=72 hasta)	p değeri
Kesin (Definite) oküler sarkoidoz	25 (%58.1)	18 (%41.9)	43 (%59.7)	0.396
Muhtemel (Presumed) oküler sarkoidoz	3 (%33.3)	6 (%66.7)	9 (%12.5)	
Olası (Probable) oküler sarkoidoz	11 (%55)	9 (54,5)	20 (%27.8)	

*Revize IWOS kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (bkz. Tablo 1).

Üveitlerin anatomik tutulum yeri sırasıyla; 64 gözde (%50.3) panüveit, 33 gözde (%25.9) intermediyer üveit, 25 gözde (%19.6) ön üveit ve 5 gözde (%3.93) arka üveitti. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Oküler sarkoidoza bağlı üveitin anatomik sınıflandırılması Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Oküler sarkoidoza bağlı üveitin anatomik sınıflandırılması

Anatomik sınıflandırma	Grup 1 (N=39 hasta)	Grup 2 (N=33 hasta)	Toplam (N=72 hasta)	p değeri
Ön üveit	13 (%18.1)	12 (%21.8)	25 (%19.6)	0.676
İntermediyer üveit	18 (%25)	15 (%27.3)	33 (%25.9)	
Arka üveit	4 (%5.6)	1 (%1.8)	5 (%3.93)	
Panüveit	37 (%51.4)	27 (%49.1)	64 (%50.3)	

* SUN kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (74).

Hastalara uygulanan akciğer grafisi incelemesi veya toraks BT incelemelerinde hastaların 48'inde (%66.7) sarkoidoz lehine bulgu vardı. 27 (%37.5) hastada serum ACE düzeyi yüksek bulundu ($ACE \geq 56$ UI/L). 40 hastaya TDT yapılmıştı. TDT yapılan hastalardan 32'si (%80) anejrik bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Tanıya yardımcı tetkikler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Tanıya yardımcı tetkikler

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p değeri
Akciğer grafi bulguları veya toraks BT bulguları sarkoidoz lehine olanlar* (N=72 hasta)	24 (%50)	24 (%50)	48 (%66.7)	0.316
Serum ACE yüksekliği olan hastalar** (N=72 hasta)	14 (%35.9)	13 (%39.4)	27 (37.5)	0.129
TDT anejrik olanlar*** (N= 40 hasta)	17 (%43.6)	15 (%45.5)	32 (%80)	0.882

*Radyologların rapor sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.

**Serum $ACE \geq 56$ UI/L olanlar yüksek kabul edilmiştir.

***Endürasyon çapı 0 mm olanlar anejrik kabul edilmiştir.

Hastaların 39'unda (%54.2) başvuruda eşlik eden komorbidite bulgusu veya semptomu vardı. En sık komorbiditeler; 6 (%8.3) kişide hipertansiyon ve 6 kişide (8.3) diyabet mellitus idi. En sık semptomlar ise; 11'inde (%15.3) nefes darlığı ve 10'unda (%14) artralji idi. Başvuruda oküler semptomlar arasında en sık görme azalması ve gözde kızarıklık mevcuttu. Görme azalması ile başvuranlar, Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksek oranda izlendi ($p<0.001$). 5 hastada (%7) ise oküler semptom yoktu ve bu hastalar rutin muayenede üveit tanısı aldı.

Oküler bulgular sırasıyla; 103 gözde (%81.1) KPs, 93 gözde (%73.2) vitritis, 51 gözde (%40.1) koroidit skarı, 40 gözde (%31.5) iris nodülü (15 göz (%11.8) busacca, 25 göz (%19.7) koeppe), 37 gözde (%29.1) snowball/snowbank, 31 gözde (%24.4) optik disk tutulumu, 28 gözde (%22) periflebit, 2 gözde (%1.6) VİH, 1 gözde (%0.8) santral

retinal ven tıkanıklığı şeklindeydi. Başvuru bulgularından optik disk tutulumu, Grup 1'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p=0.002$). Hastaların başvuru oküler bulguları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların başvuru oküler bulguları

Oküler bulgular	Grup 1 (N=72 göz)	Grup 2 (N=55 göz)	Toplam (N=127 göz)	p değeri
KPs	59 (%81.9)	44 (%80)	103 (%81.1)	0.782
Vitritis	53 (%73.6)	40 (%72.7)	93 (%73.2)	0.911
Koroidit skarı	30 (%41.7)	21 (%38.2)	51 (%40.1)	0.691
İris nodülleri				
Busacca	10 (%13.9)	5 (%9.1)	15 (%11.8)	0.406
Koeppe	12 (%16.7)	13 (%23.6)	25 (%19.7)	0.328
Snowball/Snowbank	23 (%32)	14 (%24.5)	37 (%29.1)	0.578
Optik disk tutulumu	25 (%34.7)	6 (%10.9)	31 (%24.4)	0.002
Periflebit	20 (%27.8)	8 (%14.5)	28 (%22)	0.075
VİH	1 (%1.4)	1 (%1.8)	2 (%1.6)	0.847
Santral retinal ven tıkanıklığı	0	1 (%1.8)	1 (%0.8)	0.251

Başvuruda toplam 41 (%57) hastanın 67 (%52.7) gözünde komplikasyon gelişti. Başvuruda komplikasyon oranı Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Komplikasyonlar sırasıyla; 42 gözde (%33) sineşi (3'ü (%4.2) seklüzyo pupilla), 26 gözde (%20.5) KMÖ, 26 gözde (%20.5) katarakt, 9 gözde (%7.1) sekonder glokom, 9 gözde (%7.1) ERM, 1 gözde (%0.8) NVE, 1 gözde (%0.8) retina dekolmanı ve 1 gözde (%0.8) band keratopati şeklindeydi. Başvuruda gelişmiş komplikasyonlardan KMÖ, katarakt, sekonder glokom, ERM; Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak daha sık

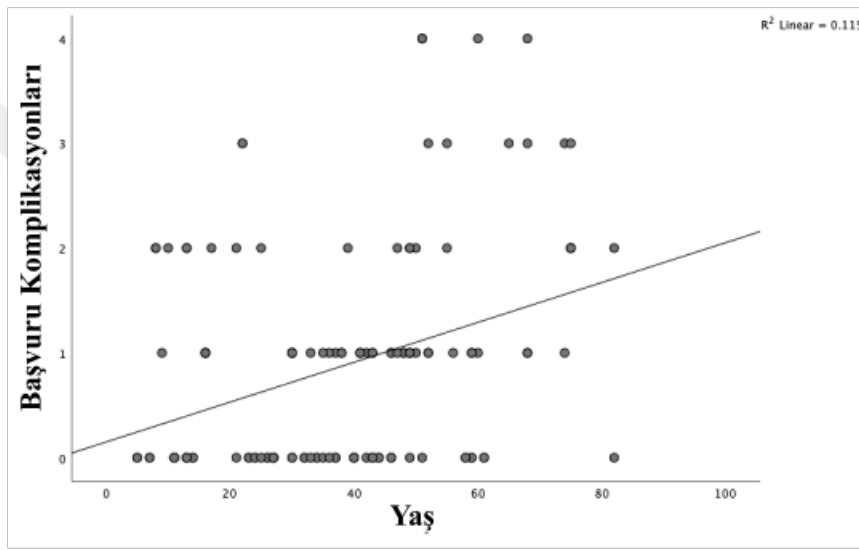
görülmüştür. (Sırasıyla $p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.030$, $p=0.001$). Hastaların başvuru komplikasyonları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların başvuru komplikasyonları

Başvuru komplikasyonları	Grup 1 (N=72 göz)	Grup 2 (N=55 göz)	Toplam (N=127 göz)	p değeri
Toplam göz sayısı	27 (%37.5)	40 (%72.7)	67 (%52.7)	<0.001
Toplam hasta sayısı	17 (%43.6)	24 (%72.7)	41 (%57)	0.013
Sineşi	21 (%29.2)	18 (%32.7)	39 (%30.7)	0.666
Seklüzyo pupilla	3 (%4.2)	0	3 (%2.4)	0.126
KMÖ	9 (%12.5)	17 (%30.9)	26 (%20.5)	0.011
Katarakt	4 (%5.6)	22 (%40)	26 (%20.5)	<0.001
Sekonder glokom	2 (%2.8)	7 (%12.7)	9 (%7.1)	0.030
ERM	0	9 (%16.4)	9 (%7.1)	0.001
NVD/NVE	0	1 (%1.8)	1 (%0.8)	0.251
Retina dekolmanı	0	1 (%1.8)	1 (%0.8)	0.251
Band keratopati	1 (%1.4)	0	1 (%0.8)	0.380

Hastaların başvuru komplikasyonları ve yaş arasındaki korelasyonu Grafik 1’de gösterilmiştir.

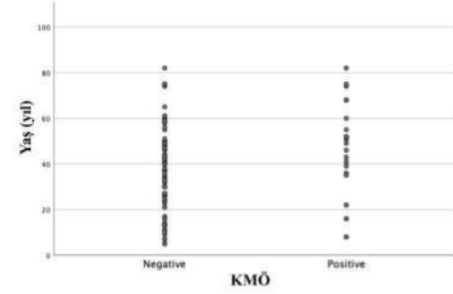
Grafik 1. Başvuru komplikasyonları ve yaş arasındaki korelasyon grafiği



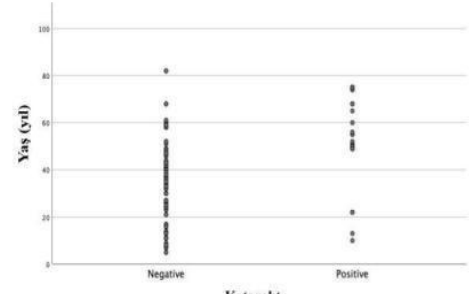
*Yaş ve başvuru komplikasyonları arasında zayıf korelasyon vardır. $R=0.305$, $R^2: 0.115$

Başvuruda KMÖ (46.35 ± 21.36 yıl), katarakt (53.54 ± 18.90 yıl), sekonder glokom (51.22 ± 16.64 yıl) ve ERM (63.78 ± 10.55 yıl) komplikasyonu olanlar; KMÖ (36.15 ± 17.85 yıl), katarakt (34.30 ± 16.98 yıl), sekonder glokom (37.38 ± 19.07 yıl) ve ERM (36.29 ± 18.07 yıl) komplikasyonu olmayanlara göre daha yaşlıydı ($p < 0.05$). Başvuruda KMÖ, katarakt, sekonder glokom ve ERM komplikasyonu olan hastalar ile olmayan hastaların yaşlarının nokta grafikleri Grafik 2’de gösterilmiştir.

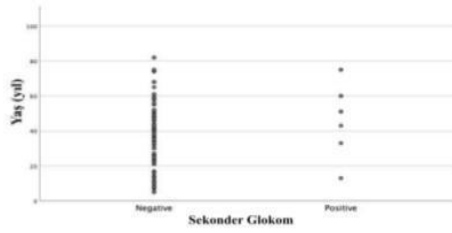
Grafik 2. Başvuruda KMÖ, katarakt, sekonder glokom ve ERM komplikasyonu olan hastalar ile olmayan hastaların yaşlarının nokta grafikleri



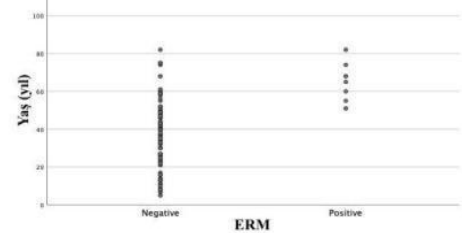
KMÖ	N=127	Ort.±S.S	Ort. S. Hatası
Negatif	101	36.15±17.854	1.777
Pozitif	26	46.35±21.360	4.189



Katarakt	N=127	Ort.±S.S	Ort. S. Hatası
Negatif	101	34.30±16.984	1.690
Pozitif	26	53.54±18.902	3.707



Sekonder Glokom	N=127	Ort.±S.S	Ort. S. Hatası
Negatif	118	37.38±19.074	1.749
Pozitif	9	51.22±16.643	5.884



ERM	N=127	Ort.±S.S	Ort. S. Hatası
Negatif	118	36.29±18.074	1.664
Pozitif	9	63.78±10.557	3.519

*p<0.05

Takipte 72 hastanın 131 gözü vardı. 17 (%23.6) hastanın 21 (%16) gözünde komplikasyon gelişti. En sık komplikasyon 7 gözde (%5.3) gelişen KMÖ iken; 6 gözde (%4.6) sekonder glokom, 6 gözde (%4.6) katarakt, 1 gözde (%0.8) ERM, 1 gözde (%0.8) sineşi gelişti. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların takipte gelişen komplikasyonları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların takipte gelişen komplikasyonları

Takipte gelişen komplikasyonlar	Grup 1 (N=73 göz)	Grup 2 (N=58 göz)	Toplam (N=131 göz)	p değeri
Toplam göz sayısı	13 (%17.8)	8 (%13.8)	21 (%16)	0.830
Toplam hasta sayısı	9 (%23.1)	8 (%24.2)	17 (%23.6)	0.315
KMÖ	5 (%6.8)	2 (%3.4)	7 (%5.3)	0.390
Sekonder glokom	4 (%5.5)	2 (%3.4)	6 (%4.6)	0.581
Katarakt	2 (%2.7)	4 (%6.9)	6 (%4.6)	0.258
ERM	1 (%1.4)	0	1 (%0.8)	0.245
Sineşi	1 (%1.4)	0	1 (%0.8)	0.245
Seklüzyo pupilla	0	0	0	NA
NVD/NVE	0	0	0	NA
Retina dekolmanı	0	0	0	NA
Band keratopati	0	0	0	NA

Başvuruda 41 (%57) hastanın 67 gözünde (%52.7) ve takipte 17 (%13) hastanın 21 (%16) gözünde komplikasyon gelişti. Başvuru komplikasyonları takip komplikasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Grup 1’de, başvuruda 17 hastanın (%43.6) 27 gözünde (%37.5) ve takipte 9 hastanın (%23.1) 13 gözünde (%17.8) komplikasyon gelişti. Grup 1’de, başvuru komplikasyonları takip komplikasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.011$). Grup 2’de başvuruda 24 hastanın (%72.7) 40 gözünde (%72.7) ve takipte 8 hastanın (%24.2) 8 gözünde (%13.8) komplikasyon gelişti. Grup 2’de başvuru komplikasyonları takip

komplikasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Komplikasyonların başvuru ve takip karşılaştırması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Komplikasyonların başvuru ve takip karşılaştırması

Komplikasyonlar	Başvuru	Takip	p değeri*
Toplam	67 (%52.7)	21 (%16)	<0.001
Grup 1	27 (%37.5)	13 (%17.8)	0.011
Grup 2	40 (%72.7)	8 (%13.8)	<0.001

*Başlangıçta Grup 1’de 72 göz ve Grup 2’de 55 göz alınmıştır. Finalde Grup 1’de 73 göz Grup 2’de 58 göz alınmıştır.

FFA yapılan 52 (%72) hastanın 98 (%77.2) gözü incelendiğinde; en sık izlenen optik disk hiperfloresansı (%80.6), retinal vasküler staining/kaçak (%65.3) ve kapiller kaçak (%44.9) idi. Optik disk hiperfloresansı, Grup 1’de Grup 2’ye göre anlamlı yüksekti ($p=0.032$). Diğer FFA bulguları arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Başvuruda FFA bulguları Tablo 12’de verilmiştir. İSYA çekilen 13 hastanın 26 gözünde koroidal tutulumla (hipofloresan noktalar) uyumlu bulgular saptandı.

Tablo 12. Başvuruda FFA bulguları

FFA bulguları	Grup 1 (N=59 göz)	Grup 2 (N=39 göz)	Toplam (N=98 göz)	p değeri
Optik disk hiperfloresansı	50 (%84.7)	29 (%7.4)	79 (%80.6)	0.032
Retinal vasküler staining/kaçak	41 (%69.5)	23 (%60)	64 (%65.3)	0.06
Kapiller kaçak	25 (%42.4)	19 (%48.7)	44 (%44.9)	0.858
Maküler ödem	6 (%10.2)	8 (%20.5)	14 (%14.3)	0.305
Kapiller non-perfüzyon	8 (%13.5)	6 (%15.4)	14 (%14.3)	0.910

Takipler sırasında 58 hasta (%80.6) sistemik tedavi aldı. 14 hastada (%19.4) sadece topikal kortikosteroid ve midriyatik tedavisi yeterliydi. 7 hasta (%9.7) ise topikal antiglokomatöz tedavi almıştır. Hastaların 36'sı (%50) AZA, 32'si (%44.4) kortikosteroid, 26'sı (%36.1) MTX, 19'u (%26.4) ADA, 10'u (%13.9) CSA, 2'si (%2.8) IFX, 1'i (%1.4) MMF, 1'i (%1.4) CZP tedavisi almıştır. Grup 2'de CSA kullanımı Grup 1'e göre daha fazladır ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p=0.019). Diğer tedavilerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Seçilen tedaviler Tablo 13'te verilmiştir.

Hastaların 11'inde (%15.3) sistemik ilaç kullanımına bağlı yan etki görüldü. Yan etkiler sırasıyla; 6 hastada (%8.3) AZA, 2 hastada (%2.8) MTX, 2 hastada (%2.8) CSA, 1 hastada (%1.4) ADA kullanımına bağlıydı. AZA kullananlardan 4'ünde bulantı ve gastrointestinal sistemle ilgili yakınmalar, 1'inde karaciğer enzim yüksekliği, 1'inde pankreatit görüldü. MTX kullananlardan 1'inde bulantı ve

gastrointestinal sistemle ilgili yakınmalar, 1'inde karaciğer enzim yüksekliği görüldü. CSA kullanan 1 hastada baş ağrısı ve 1 hastada gingivitis oluştu. ADA kullanan 1 hastada psöriazis görüldü.

Tablo 13. Sistemik tedavi almış olan hastalar ve hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar

Seçilen Tedavi	Grup 1 (N=39 hasta)	Grup 2 (N=33 hasta)	Toplam (N=72 hasta)	p değeri
Herhangi bir sistemik tedavi almış olan hastalar	31 (%79.5)	27 (%81.8)	58 (%80.6)	0.803
AZA	20 (%51.3)	16 (%48.5)	36 (%50)	0.813
Kortikosteroid	15 (%38.5)	17 (%51.5)	32 (%44.4)	0.267
MTX	14 (%35.9)	12 (%36.4)	26 (%36.1)	0.967
ADA	12 (%30.8)	7 (%21.2)	19 (%26.4)	0.359
CSA	2 (%5.1)	8 (%24.2)	10 (%13.9)	0.019
Topikal Antiglokomatözler	3 (%7.7)	4 (%12.1)	7 (%9.7)	0.527
IFX	1 (%2.6)	1 (%3)	2 (%2.8)	0.905
MMF	0	1 (%3)	1 (%1.4)	0.274
CZP	0	1 (%3)	1 (%1.4)	0.274

* Bazı hastalar birden fazla tedavi almıştır. Klinik yanıtı göre değişiklikler yapılmıştır.

Takip boyunca toplam 31 göze (%23.7) cerrahi işlem yapıldı. 22 göze (%16.8) enjeksiyon (18 göz (%13.7) subtenon enjeksiyon, 4 göz (%3.1) intravitreal enjeksiyon), 5 göze (%3.8) katarakt cerrahisi, 3 göze (%2.3) glokom cerrahisi, 1 göze (%0.8) vitrektomi uygulandı.

Grup 1’de EİDGK, Grup 2’ye göre hem başvuruda hem takip sonunda anlamlı düzeyde daha iyiydi ($p<0.001$). Başvuru ve final EİDGK karşılaştırması Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2’nin başvuru EİDGK ve final EİDGK’nin logMAR karşılaştırması

EİDGK logMAR	Grup 1 Ort.±S.S / Medyan (Min.-Max.)	Grup 2 Ort.±S.S / Medyan (Min.-Max.)	p değeri*
Başvuru	0.22±0.31 / 0.15 (0.00-1.30)	0.53±0.45 / 0.46 (0.00-1.30)	<0.001
Final	0.05±0.13 / 0.00 (0.00-0.70)	0.33±0.40 / 0.15 (0.00-1.30)	<0.001

*Başlangıçta Grup 1’de 72 göz ve Grup 2’de 55 göz alınmıştır. Finalde Grup 1’de 73 göz Grup 2’de 58 göz alınmıştır. *Student t test

Grup 1’de EİDGK, takip sonunda başvuruya göre anlamlı düzeyde daha iyiydi ($p<0.001$). Aynı şekilde Grup 2’de de EİDGK, takip sonunda başvuruya göre anlamlı düzeyde daha iyi bulundu ($p<0.001$). Başvuru ve final EİDGK karşılaştırması Tablo 15’te verilmiştir.

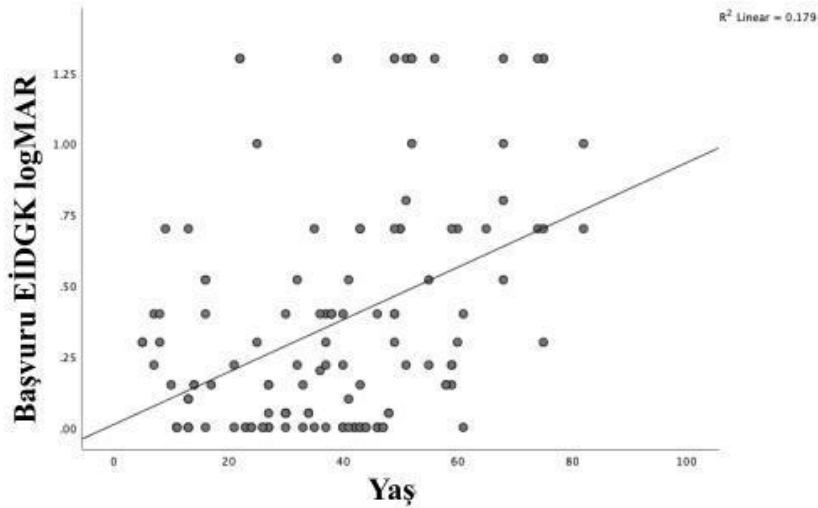
Tablo 15. Grup 1'in başvuru EİDGK ile final EİDGK'nin logMAR karşılaştırması ve Grup 2'nin başvuru EİDGK ile final EİDGK'nin logMAR karşılaştırması

EİDGK logMAR	Başvuru Ort.±S.S / Medyan (Min.-Max.)	Final Ort.±S.S / Medyan (Min.-Max.)	p değeri*
Grup 1	0.22±0.31 / 0.15 (0.00-1.30)	0.05±0.13 / 0.00 (0.00-0.70)	<0.001
Grup 2	0.53±0.45 / 0.46 (0.00-1.30)	0.33±0.40 / 0.15 (0.00-1.30)	<0.001

*Başlangıçta Grup 1'de 72 göz ve Grup 2'de 55 göz alınmıştır. Finalde Grup 1'de 73 göz Grup 2'de 58 göz alınmıştır. *Paired sample t test

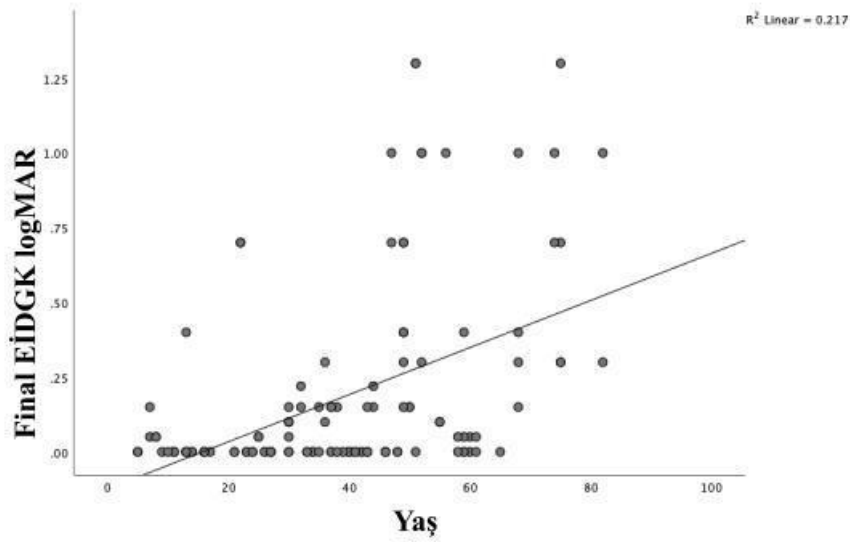
Hastaların başvuru ve final EİDGK'nin yaş ile korelasyonu Grafik 3 ve Grafik 4'te gösterilmiştir.

Grafik 3. Başvuru EİDGK logMAR ve yaş arasındaki korelasyon grafiği



*Yaş ve başvuru EİDGK logMAR arasında zayıf derecede pozitif korelasyon var. $R=0.423$, $R^2=0.179$

Grafik 4. Final EİDGK logMAR ve yaş arasındaki korelasyon grafiği



*Yaş ve final EİDGK logMAR arasında zayıf derecede pozitif korelasyon var. $R=0.466$, $R^2=0.217$

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda oküler sarkoidoz nedeniyle takip ettiğimiz olguların oküler bulgularını, tanı için gerekli tetkiklerini, başvuruda ve takiplerde gelişen komplikasyonları ve tedavi seçimlerini retrospektif inceledik, bunları gruplar arasında karşılaştırdık.

Sarkoidoz hastalarında tutulan organa bağlı olarak çeşitli semptom ve bulgular görülebilmektedir. Göz, %22-50 oranında tutulum gösterir (1,2). Dana ve ark. sarkoidoza bağlı üveiti olan hastaların %87'sinin başvurudan önce sarkoidoz tanısı olmadığını ve ilk tutulan organın göz olduğunu bildirmiştir (7). Bu durum sarkoidoz hastalarında göz muayenesinin önemini göstermektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastalarımızın %76.4'ü başvuru öncesi sarkoidoz tanısı olmayıp ilk olarak oküler tutulum ile kliniğe başvurmuşlardır. Hastalarımızın revize IWOS kriterlerine göre %59.7'sine kesin (definite) oküler sarkoidoz tanısı konmuştur. Benzer şekilde oküler sarkoidoz olgularının incelendiği diğer çalışmalarda bu oran %28.6 ve %73.2 arasında bildirilmektedir (107,155). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %%81.9'u kadındı (3). Ülkemizden Tugal-Tutkun ve ark. yaptığı

çalışmada da kadın hastaların oranı %77 olarak bulunmuştur (5). Çalışmamızda ortalama başvuru yaşı 38.4 olarak bulunmuştur. Sungur ve ark yaptığı çalışmada oküler tutulumun ortalama başvuru yaşı 38.2 olarak bulunmuştur (79). Türkiye’den yapılan çalışmalarda da benzer şekilde yaş ortalamaları 39.8 ve 40 yaş olarak bulunmuştur (5,156). Hastaların %82’sinde bilateral göz tutulumu ve %79.2’sinde granümatöz üveit görülmüştür. Literatürde de benzer şekilde bilateral tutulum ve granümatöz hastalık oranı daha fazladır (5,6,7). Çalışmamızda üveitin en sık anatomik tutulum yeri %50.3 ile panüveitti olarak bulundu. En az sıklıkta izole arka üveit görüldü (%3.9). Literatürde OS’da üveitin anatomik tutulum yeri için farklı sonuçlar bildirilmektedir. Siyah ırkta izole ön üveitin daha sık, beyaz ırkta arka segment tutulumunun daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Bununla beraber daha yakın tarihli yayınlarda çalışmamızı destekler şekilde tüm hasta popülasyonlarında OS’de intermediyer üveit ve panüveit daha yüksek oranda bildirilmektedir (4,6,131). Ülkemizden Tugal-Tutkun ve ark. yaptığı çalışmada; arka üveit-panüveit %52 ile en sık tutulum yeri iken yine ülkemizden başka bir çalışmada; intermediyer üveit %46.2 oranıyla en sık, panüveit ise %38.4 ile ikinci sıklıkta tutulum yeri olarak bildirilmiştir (5,79).

Olgularımızdan tanısal amaçlı çeşitli sistemik tetkikler istenmiştir. Akciğer grafisi incelemesi veya toraks BT incelemelerinde hastaların %66.7’sinde sarkoidoz lehine bulgu saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada da bizim sonucumuzla uyumlu olacak şekilde hastaların %70’inde radyolojik akciğer tutulumu saptanmıştır. (5). Çalışmamızda %37.5 hastada serum ACE düzeyi yüksek bulunmuştur. Literatürde %25’ten %61.7’ye değişen oranlarda yüksek serum ACE düzeyleri bulunmuştur. (131,155,157). Serum ACE düzeylerinin bazı sağlıklı çocuklarda yüksek olabileceği, steroid tedavisi alan hastalarda ve ACE inhibitörü kullanan hastalarda yanıltıcı olabileceği bildirilmektedir (81,121,155). Bu durum serum ACE düzeylerinin sarkoidoz tanısında sınırlı klinik yararlılığı olduğunu göstermektedir. TDT sonuçları da sarkoidoz tanısında kullanılmaktadır. Ülkemizden bir çalışmada TDT anerji oranı %63 bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise TDT yapılan hastaların %80’i anerjik bulunmuştur.

Olgularımızın oküler bulgular sırasıyla; %81.1 KPs, %73.2 vitritis, %40.1 koroidit skarı,%31.5 iris nodülü, %29.1 snowball/snowbank, %24.4 optik disk tutulumu, %22 periflebit, %1.6 VİH, %0.8 santral retinal ven tıkanıklığı şeklindeydi. Optik disk tutulumu, Grup 1'de daha yüksek oranda görüldü ($p=0.002$). Diğer başvuru oküler bulguları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Başvuruda 5 hastada (%7) ise oküler semptom yoktu. Benzer şekilde Karma ve ark. hastaların %6'sında oküler semptom olmadığı bildirmiştir (158). Oküler semptomlar arasında en sık görme azalması ve gözde kızarıklık mevcuttu. Görme azalması semptomu ile başvuranlar, Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksek oranda izlendi ($p<0.001$). Çalışmamızda da Grup 2'de başvuru ve final EİDGK Grup 1'e göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.001$). Yine literatürde başvuru EİDGK'nin daha kötü olması, kötü görsel sonuçla ilişkili bulunmuştur (77). Başvuruda görülen en sık komplikasyonlar sırasıyla; %33 sineşi, %20.5 KMÖ, %20.5 katarakt,%7.1 sekonder glokom,%7.1 ERM, %0.8 NVE, %0.8 retina dekolmanı ve %0.8 band keratopati şeklindeydi. Literatürde benzer şekilde en sık oküler komplikasyonlar; sineşi, KMÖ, katarakt ve sekonder glokom idi (5,79,155,159). Çalışmamızda başvuru komplikasyon oranı Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Komplikasyonlardan KMÖ, katarakt, sekonder glokom, ERM; Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak daha sık görülmüştür (sırasıyla $p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.030$, $p=0.001$). Takipte gelişen komplikasyonlar sırasıyla; %5.3 KMÖ, %4.6 sekonder glokom, %4.6 katarakt, %0.8 ERM, %0.8 sineşi idi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızda başvuru komplikasyonları, takipte gelişen komplikasyonlara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p<0.001$).

Literatürde başvuru EİDGK'nin daha kötü olması; katarakt, glokom, retinal iskemi, KMÖ ve ERM gibi oküler komplikasyonlara bağlı oluşabilir (160). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Grup 2'de, başvuru oküler komplikasyonlarının yüksek olması hastaların daha sık görme azalması semptomu ve daha düşük EİDGK ile başvurmasına sebebiyet vermiştir. Jabs ve ark.'nın 183 hastayla yaptığı çalışmada kötü görsel sonuç için temel prognostik faktörler, sekonder glokom varlığı ve arka segment tutulumu olarak bulunmuştur (105). KMÖ, kötü görsel sonuç için önemli bir belirleyicidir (7,108,131). Kötü görsel sonucun; ileri yaş, katarakt ve iris nodülleri ile

de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (108). Lobo ve ark.'nın 75 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, diğer prognostik faktörlere ek olarak ileri yaş kötü görsel sonuç ile ilişkili bulunmuştur (110). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde; KMÖ, katarakt, sekonder glokom, ERM'nin daha sık görüldüğü ileri yaş hastalardan oluşan Grup 2'de daha kötü görsel sonuç bulunmuştur.

FFA yapılan 98 gözde %80.6 optik disk hiperfloresansı, %65.3 retinal vasküler staining/kaçak, %44.9 kapiller kaçak, %14.3 maküler ödem, %14.3 kapiller-nonperfüzyon vardı. Optik disk hiperfloresansı, Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı yüksekti ($p=0.032$). Literatürde de benzer şekilde; optik disk hiperfloresansı, retinal vasküler staining/kaçak, maküler ödem FFA bulguları arasındadır (127). Takipler sırasında hastaların %80.6'sı herhangi bir sistemik tedavi aldı. Hastaların %36.1'inde immunsupresif ajan veya biyolojik ajan kullanıldı. Yine ülkemizden bir çalışmada benzer şekilde hastaların %34'ünde immunsupresif ajan kullanılmıştır (5).

Çalışmamızda ortalama takip süresi 48 ay, medyan takip süresi 34 aydı. Grup 1'deki hastaların başvuru sırasında ortalama EİDGK 0.22 logMAR (Snellen $\cong 0.6$) ve medyan 0.15 logMAR (Snellen $\cong 0.7$) idi. Takip sonundaki ortalama EİDGK 0.05 logMAR (Snellen $\cong 0.9$) ve medyan 0.00 logMAR (Snellen=1) idi. Grup 2'deki hastaların başvuru sırasında ortalama EİDGK 0.53 logMAR (Snellen $\cong 0.3$) ve medyan 0.46 logMAR (Snellen $\cong 0.4$) idi. Takip sonundaki ortalama EİDGK 0.33 logMAR (Snellen $\cong 0.5$) ve medyan 0.15 logMAR (Snellen $\cong 0.7$) idi. Grup 1'de ve Grup 2'de EİDGK, finalde başvuruya göre daha iyiydi. Literatürde de benzer şekilde sarkoidozla ilişkili üveitin görsel prognozu oldukça iyidir (13,110,131). Rochepeau ve ark. yaptığı ortalama 7 yıl takipli hastalardan oluşan çalışmada hastaların %60.2'sinde tam görme ve %89.2'sinde her iki gözde EİDGK $>$ Snellen =0.4 şeklindeydi (131). Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da ortalama 48 ay takip edilen hastalarda EİDGK'nin arttığı ve takiplerde görsel prognozun korunduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, Sarkoidoz gözü de tutabilen multi-sistemik bir hastalıktır. Hastaların zamanında tanınması ve tedaviye başlanması görsel prognoz için önemlidir. Hastalarımızın %76.4'ü başvuru öncesi tanısı olmayıp oküler bulgular ile sarkoidoz tanısı almıştır. Bu sonuç oküler bulguların iyi tanınmasının önemini ve oftalmologların

sarkoidoz tanısındaki rolünü göstermektedir. Özellikle bilateral granülomatöz üveit ile gelen kadın hastalarda enfektif nedenler dışlandıktan sonra ayırıcı tanıda sarkoidoz düşünmek gerekmektedir. Gerekğinde yardımcı tetkikler yapılmalı ve hastalığa multidisipliner yaklaşılmalıdır.

Çalışmamızda 40 yaş ve üzeri hastaların başvuru EİDGK ve final EİDGK anlamı olarak daha kötüydü. Bu hastalarda başvuru oküler komplikasyonları daha fazlaydı ve komplikasyonlardan KMÖ, katarakt, sekonder glokom, ERM ile daha sık başvurduğunu bulduk. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre; ileri yaş hastalar daha sık oküler komplikasyon geliştirmiştir ve ileri yaş hastalarda görsel prognoz daha kötüdür.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 72 hasta ve 127 göz dahil edildi. Grup 1'de 39 hastanın 72 gözü ve Grup 2'de 33 hastanın 55 gözü vardı. Hastaların 59'u (%81.9) kadındı. Ortalama başvuru yaşı 38.43 ± 18.77 yıl (5-82) bulundu. Ortalama takip süresi 48.38 ± 42.27 (6-158) aydı. 55 hasta (%76.4) oküler bulgular ile sarkoidoz tanısı aldı. Başvuruda 55 (%76.4) hastada bilateral göz tutulumu mevcuttu. Takip sırasında unilateral tutulumu olan 4 hastanın diğer gözü de tutuldu. Takip sonunda 59 (%82) hastada bilateral göz tutulumu mevcuttu.

Hastaların 57'si (%79.2) granülomatöz üveitle başvurdu. Hastaların 43'ü (%59.7) kesin (definite) oküler sarkoidoz, 9'u (%12.5) muhtemel (presumed) oküler sarkoidoz ve 20'si (%27.8) olası (probable) oküler sarkoidoz olarak bulundu.

Üveitlerin anatomik tutulum yeri en sık 64 gözde (%50.3) panüveitti. Akciğer grafisi veya toraks BT incelemelerinde hastaların 48'inde (%66.7) sarkoidoz lehine bulgu vardı. 27 (%37.5) hastada serum ACE düzeyi yüksek bulundu. TDT yapılan hastalardan 32'si (%80) anerjik bulundu.

Başvuruda oküler semptomlar arasında en sık görme azalması ve gözde kızarıklık mevcuttu. Görme azalması ile başvuranlar, Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksek oranda izlendi ($p < 0.001$). 5 hastada (%7) ise oküler semptom yoktu.

Oküler bulgulardan en sık sırasıyla; 103 gözde (%81.1) KPs, 93 gözde (%73.2) vitritis, 51 gözde (%40.1) koroidit skarı, 40 gözde (%31.5) iris nodülü izlendi. Optik disk tutulumu, Grup 1'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p=0.002$). Diğer bulgularda gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Başvuruda toplam 41 (%57) hastanın 67 (%52.7) gözünde komplikasyon gelişti. En sık komplikasyonlar sırasıyla; 42 gözde (%33) sineşi, 26 gözde (%20.5) KMÖ, 26 gözde (%20.5) kataraktı. Başvuru komplikasyonlarından KMÖ, katarakt, sekonder glokom, ERM; Grup 2'de Grup 1'den anlamlı olarak daha sık görülmüştür. (sırasıyla $p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.030$, $p=0.001$). Başvuruda komplikasyon oranı Grup 2'de anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).

Başvuruda KMÖ (46.35 ± 21.36 yıl), katarakt (53.54 ± 18.90 yıl), sekonder glokom (51.22 ± 16.64 yıl) ve ERM (63.78 ± 10.55 yıl) komplikasyonu olanlar; KMÖ (36.15 ± 17.85 yıl), katarakt (34.30 ± 16.98 yıl), sekonder glokom (37.38 ± 19.07 yıl) ve ERM (36.29 ± 18.07 yıl) komplikasyonu olmayanlara göre daha yaşlıydı ($p<0.05$).

Takipte 72 hastanın 131 gözü vardı. 17 (%23.6) hastanın 21 (%16) gözünde komplikasyon gelişti. En sık komplikasyonlar sırasıyla; 7 gözde (%5.3) KMÖ, 6 gözde (%4.6) sekonder glokom, 6 gözde (%4.6) katarakt idi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Grup 1'de, başvuruda 17 hastanın (%43.6) 27 gözünde (%37.5) ve takipte 9 hastanın (%23.1) 13 gözünde (%17.8) komplikasyon gelişti. Grup 1'de başvuru komplikasyonları takip komplikasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.011$). Grup 2'de, başvuruda 24 hastanın (%72.7) 40 gözünde (%72.7) ve takipte 8 hastanın (%24.2) 8 gözünde (%13.8) komplikasyon gelişti. Grup 2'de başvuru komplikasyonları takip komplikasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).

Hastaların 52'sinin (%72) 98 (%77.2) gözüne FFA yapılmıştır. En sık izlenen optik disk hiperfloresansı (%80.6) idi. Optik disk hiperfloresansı, Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı yüksekti ($p=0.032$).

Takipler sırasında 58 hasta (%80.6) sistemik tedavi aldı.14 hastada (%19.4) sadece topikal tedavi yeterliydi. Grup 2’de CSA kullanımı Grup 1’e göre daha fazladır ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$). Diğer tedavilerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Takip boyunca toplam 31 göze (%23.7) cerrahi işlem yapıldı. En sık cerrahi işlem 22 göze (%16.8) enjeksiyon idi.

Grup 1’deki hastaların başvuru sırasında ortalama EİDGK 0.22 logMAR (Snellen $\cong 0.6$) ve medyan 0.15 logMAR (Snellen $\cong 0.7$) idi. Takip sonundaki ortalama EİDGK 0.05 logMAR (Snellen $\cong 0.9$) ve medyan 0.00 logMAR (Snellen=1) idi. Grup 2’deki hastaların başvuru sırasında ortalama EİDGK 0.53 logMAR (Snellen $\cong 0.3$) ve medyan 0.46 logMAR (Snellen $\cong 0.4$) idi. Takip sonundaki ortalama EİDGK 0.33 logMAR (Snellen $\cong 0.5$) ve medyan 0.15 logMAR (Snellen $\cong 0.7$) idi. Grup 1’de EİDGK, Grup 2’ye göre hem başvuruda hem takip sonunda anlamlı düzeyde daha iyiydi ($p<0.001$).

7. KAYNAKLAR

1. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978;86:648–55.
2. Smith JA, Foster CS. Sarcoidosis and its ocular manifestations. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:109–25.
3. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:177—82.
4. Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, et al. Sarcoidosis-related uveitis: clinical presentation, disease course, and rates of systemic disease progression after uveitis diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2019; 198:30–36.
5. Tugal-Tutkun I, Aydin-Akova Y, Güney-Tefekli E, Aynaci-Kahraman B. Referral patterns, demographic and clinical features, and visual prognosis of Turkish patients with sarcoid uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15: 337-43.
6. Coulon C, Kodjikian L, Rochepeau C, et al. Ethnicity and association with ocular, systemic manifestations and prognosis in 194 patients with sarcoid uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(11):2495–2503.
7. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1846–1853.
8. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(1):110–116.
9. ÖZYURT S, Dermatolojik Terimlerin ve Hastalık Adlarının Kökenleri *Dermatoz* 2013 4(3) : 111-113.
10. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *Norsk Mag Laegevid* 1899;14:1321–1345.
11. Heerfordt CF. On febris uveo parotidea subchronica localized in the parotid gland and uvea of the eye, frequently complicated by paralysis of the cerebrospinal nerves. *Ugeskr Laeger.* 1909;71:417–421.
12. Doyle AC. *The Complete Sherlock Holmes.* New York: Doubleday & Company; 1930.
13. Groen F., Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38:514–522.

14. Khanna, A., Sidhu, U., Bajwa, G. and Malhotra, V. (2007), Pattern of ocular manifestations in patients with sarcoidosis in developing countries. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85: 609-612.
15. Baughman RP, Teirsten AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:1885–9.
16. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.
17. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305:391–9.
18. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. *BMJ* 2009;339:b3206.
19. Cozier YC. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur Resp J*. 2016;48(6):1545–1548.
20. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester Minnesota: A population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol*. 1986;123(5):840–845.
21. 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 the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:736–55.
22. Dubrey S, Shah S, Hardman T, Sharma R. Sarcoidosis: the links between epidemiology and etiology. *Postgrad Med J*. 2014;90:582–589.
23. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014;8:55–62.
24. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29–32.
25. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990;7:50—7.
26. Hoover DL, Khan JA, Giangiacomo J. Pediatric ocular sarcoidosis. *Surv*

- Ophthalmol. 1986;30(4):215–228.
27. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:177—82.
 28. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847–52.
 29. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Aug;49(1):6–18.
 30. Voorter CE, Amicosante M, Berreta F, et al. HLA class II amino acid epitopes as susceptibility markers of sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 2007;70:18–27.
 31. English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725- 43.
 32. Pietinalho A, Ohmichi M, Hirasawa M, Hiraga Y, Löfroos AB, Selroos O. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan--a comparative study. *Respir Med*. 1999 Jun;93(6):408-12. doi: 10.1053/rmed.1999.0579. PMID: 10464823.
 33. Brennan NJ, Crean P, Long JP, Fitzgerald MX High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax* 39:1984-1988.
 34. Wiman LG Familial occurrence of sarcoidosis. *Scand J Respir Dis Suppl* 80:197-211.
 35. Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J, Maliarik M, Iannuzzi MC Familial analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 11:199-240.
 36. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, Thomsen SF. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008 Oct;63(10):894-6.
 37. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):44–51. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.028.
 38. Gazouli M, Ikonopoulou J, Trigidou R, Foteinou M, Kittas C, Gorgoulis V. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2002 Aug;40(8):3060-3.

39. di Gennaro G, Canzonieri V, Schioppa O, Nasti G, Carbone A, Tirelli U. Discordant HHV8 detection in a young HIV-negative patient with Kaposi's sarcoma and sarcoidosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 1;32(7):1100-2.
40. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983;5:124— 56.
41. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999;116:1183—93.
42. Ostheimer TA, Burkholder BM, Leung TG, Butler NJ, Dunn JP, Thorne JE. Tattoo-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2014. pii: doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.019.
43. Usmani N, Akhtar S, Long E, Phipps A, Walton S: A case of sarcoidosis occurring within an extensive burns scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60:1256-9.
44. Psaltis NM, Gardner RG, Denton WJ. Systemic sarcoidosis and red dye granulomatous tattoo inflammation after influenza vaccination: a case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:314—321.
45. Sepah YJ, Agarwal A, Jabs DA, Nguyen QD. Sarcoidosis. In Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sada SVR, Wiedemann P, eds. *Ryan's Retina*, 6th ed. Elsevier, New York, 2018, pp.1572–85.
46. Salah S, Abad S, Monnet D, Brézin AP. Sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol*. 2018 Dec;41(10):e451-e467.
47. Mana J, Vaquero GC, Montero A et al. Löfgren's Syndrome Revisited: A Study of 186 patients. *The American Journal of Medicine* 1999; 107:240-5.
48. Tamme T, Leibur E, Kulla A. Sarcoidosis (Heerfordt's syndrome): a case report. *Stomatologia* 2007;9:61-4.
49. Von Lichtenberg F. Infectious diseases. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, editors. *Pathologic basis of disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1984. p. 392.
50. 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.

51. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:755–785.
52. Scadding JG (1961) Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ* 4:1165– 1172.
53. Crystal RG. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1922-8.
54. Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988;5:51-5.
55. Burov EA, Kantor GR, Isaac M. Morpheaform sarcoidosis: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:345-8.
56. Sharma OP. Sarcoidosis of the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 2099-106.
57. Velter C, Lipsker D (2016) Cutaneous panniculitis. *Rev Med Intern* 37(11):743– 750.
58. Giuffrida TJ, Kerdel FA. Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2002;20:435-47.
59. Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, Willis MA (2017) Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 38(4):499–513.
60. Ogawa Y, Saraya T, Fujiwara M, Takizawa H (2017) Massive neurosarcoidosis. *Intern Med* 56(18):2537–2538.
61. Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med*. 1977;87(3):336–345.
62. Frohman LP. Treatment of neuro-ophthalmic sarcoidosis. *J Neuroophthalmol* 2015; 35:65–72.
63. Lower EE, Weiss KL. Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29:475- 492.
64. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, Denny DM, Varga DW. Thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and management of myocardial sarcoidosis. *South Med J*. 1990 Mar;83(3):339-42.
65. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest*. 2012

- Jan;141(1):154-162.
66. Kefella H, Luther D, Hainline C (2017) Ophthalmic and neuroophthalmic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 28(6):587–594.
 67. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018 Apr;13(3):325-331.
 68. Minisola S, Cipriani C, Occhiuto M, Pepe J (2017) New anabolic therapies for osteoporosis. *Intern Emerg Med* 12(7):915–921.
 69. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224- 34.
 70. Johns CJ, Michelle TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999;78:65-111.
 71. Rizzato G, Frialoi P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995;50:555-9.
 72. Sengun A, Karadag R, Karakurt A, Saricaoglu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:45–50.
 73. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, et al. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):840–849.
 74. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(03): 509–516.
 75. Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol* 2013;156:228–36.
 76. Drent M, Costabel U. European respiratory monograph 32: sarcoidosis. European Respiratory Society; 2005.
 77. Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1989;72:287– 96.
 78. Acharya NR, Browne EN, Rao N, Mochizuki M; International Ocular Sarcoidosis Working Group. Distinguishing features of ocular sarcoidosis in an international cohort of uveitis patients. *Ophthalmology*

- 2018;125(01):119–126.
79. Sungur G, Hazirolan D, Bilgin G. Pattern of ocular findings in patients with biopsy proven sarcoidosis in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Dec;21(6):455-61.
 80. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010;58(01):11–19.
 81. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):669-83. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.009. PMID: 26593141; PMCID: PMC4662043.
 82. Zaidi AA, Ying G-S, Daniel E, et al; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2010;117(02):366–372.
 83. Landers PH. Vitreous lesions observed in Boeck's sarcoid. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1740.
 84. Spalton DJ, Sanders MD. Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:348—58.
 85. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:160–169.
 86. Koop A, Ossewaarde A, Rothova A. Peripheral multifocal chorioretinitis: complications, prognosis and relation with sarcoidosis. *Acta Ophthalmol* 2013;91(06):492–497.
 87. Regan CD, Foster CS. Retinal vascular diseases: clinical presentation and diagnosis. *Int Ophthalmol Clin* 1986;26: 25—53.
 88. Talat L, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Ischemic retinal vasculitis and its management. *J Ophthalmol* 2014;2014:197675 69.
 89. Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009;16(04): 202–218.
 90. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol* 2007;52(06):561–587.
 91. Desai UR, Tawansy KA, Joondeph BC, Schiffman RM. Choroidal

- granulomas in systemic sarcoidosis. *Retina* 2001;21(01):40–47.
92. Letocha CE, Shields JA, Goldberg RE. Retinal changes in sarcoidosis. *Can J Ophthalmol* 1975;10(02):184–192 78.
93. Gould H, Kaufman HE. Sarcoid of the fundus. *Arch Ophthalmol* 1961;65:453–456.
94. Crick RP. Ocular sarcoidosis. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1955;75:189–206.
95. Uyama M. Uveitis in sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:143–150.
96. Frohman LP, Grigorian R, Bielory L. Neuro-ophthalmic manifestations of sarcoidosis: clinical spectrum, evaluation, and management. *J Neuroophthalmol* 2001; 21:132–137.
97. Frohman LP, Guirgis M, Turbin RE, Bielory L. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: 24 new cases. *J Neuroophthalmol* 2003; 23:190–197.
98. Koczman JJ, Rouleau J, Gaunt M, et al. Neuro-ophthalmic sarcoidosis: the University of Iowa experience. *Semin Ophthalmol* 2008; 23:157–168.
99. Beardsley TL, Brown SV, Sydnor CT, et al. Eleven cases of sarcoidosis of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:62–77.
100. Heuser K, Kerty E. Neuro-ophthalmological findings in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:723–729.
101. Kay DJ, Saffra N, Har-El G. Isolated sarcoidosis of the lacrimal sac without systemic manifestations. *Am J Otolaryngol* 2002; 23(01):53–55.
102. Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41(03):153–160.
103. Evans M, Sharma O, LaBree L, Smith RE, Rao NA. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology* 2007;114(02): 325–333.
104. Heiligenhaus A, Wefelmeyer E, Schrenk M. Tear-film deficiencies in patients with sarcoidosis; clinical study of 56 patients [in German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219(07):502–506.
105. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986;102(03):297–301.
106. Hunter DG, Foster CS. Ocular manifestations of sarcoidosis. In: Albert DM,

- Jakobiec FA, eds. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders; 1994:1217–1224.
107. Zur Bonsen LS, Pohlmann D, Rübsam A, Pleyer U. Findings and Graduation of Sarcoidosis-Related Uveitis: A Single-Center Study. *Cells*. 2021 Dec 29;11(1):89.
 108. Miserocchi E, Modorati G, Di Matteo F, Galli L, Rama P, Bandello F. Visual outcome in ocular sarcoidosis: retrospective evaluation of risk factors. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(6):802- 10.
 109. Akova AY, Kadayifçılar S, Aydın P. Sarkoidoz. *RetinaVitreus* 2000; 8: 102-113.
 110. Lobo A, Barton K, Minassian D, du Bois RM, Lightman S. Visual loss in sarcoid related uveitis. *Clin and Exp Ophthalmol*. 2003; 31: 310-316.
 111. Radosavljević A., Jakšić V., Pezo L., Kovačević-Pavićević D., Ilić A., Mihailović Vučinić V. Clinical Features of Ocular Sarcoidosis in Patients with Biopsy-proven Pulmonary Sarcoidosis in Serbia. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2017;25:785–789.
 112. Matsou A, Tsaousis KT. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*. 2018;Volume 12:519-532.
 113. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group, et al. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1418–1422.
 114. Patel S. Ocular Sarcoidosis. *International Ophthalmology Clinics*. 2015;55(3):15-24.
 115. Suzuki, K., Namba, K., Mizuuchi, K. et al. Validation of systemic parameters for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 65, 191–198 (2021).
 116. Babu K, Bhat SS, Philips M, et al. Review of results of quantiFERON TB gold test in presumed ocular tuberculosis in a south indian patient population. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:498–502.
 117. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R. Interferon gamma release assay and

- tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India* 2015;31:91–2.
118. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, et al. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:95–101.
 119. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med.* 1975;59:365-72.
 120. Power WJ, Rodriquez A, Pedroze-Seres M. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102:2007–11.
 121. Gundlach E., Hoffmann M.M., Prasse A., Heinzelmann S., Ness T. Interleukin-2 Receptor and Angiotensin-Converting Enzyme as Markers for Ocular Sarcoidosis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0147258.
 122. Tomita H., Sato S., Matsuda R., Sugiura Y., Kawaguchi H., Niimi T., Yoshida S., Morishita M. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. *Lung.* 1999;177:161–167.
 123. Sahin O., Ziaei A., Karaismailoğlu E., Taheri N. The serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in patients with ocular involvement of autoimmune and infectious diseases. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:19.
 124. Jones NP, Tsierkezou L, Patton N. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1393–6.
 125. Greening AP, Nunn P, Dobson N, et al. Pulmonary sarcoidosis: alterations in bronchoalveolar lymphocytes and T cell subsets. *Thorax* 1985;40:278–83.
 126. Maruyama K, Inaba T, Tamada T, et al. Vitreous lavage fluid and bronchoalveolar lavage fluid have equal diagnostic value in sarcoidosis. *Medicine* 2016;95:e5531.
 127. Mahendradas P, Maruyama K, Mizuuchi K, Kawali A, Kitaichi N. Multimodal Imaging in Ocular Sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Nov 16;28(8):1205-1211.
 128. El Ameen A, Herbort CP. Comparison of Retinal and Choroidal Involvement in Sarcoidosis-related Chorioretinitis Using Fluorescein and Indocyanine Green Angiography. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018 Oct-

- Dec;13(4):426-432.
129. Invernizzi A, Mapelli C, Viola F, et al. Choroidal granulomas visualized by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina*. 2015;35:525–531.
130. Takase H, Acharya NR, Babu K, Bodaghi B, Khairallah M, McCluskey PJ, Tesavibul N, Thorne JE, Tugal-Tutkun I, Yamamoto JH, Rao NA, Smith JR, Mochizuki M. Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2021 Nov;105(11):1515-1519.
131. Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016. Doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309767.
132. Pavesio CE, Decory HH. Treatment of ocular inflammatory conditions with loteprednol etabonate. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:455–459.
133. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2): 66–80.
134. Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology*. 2014;121: 2275–2286.
135. Salek SS, Leder HA, Butler NJ, Gan TJ, Dunn JP, Thorne JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for control of intraocular inflammation associated with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21: 257–263.
136. Khurana RN, Porco TC. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for persistent uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2015;35(08):1640–1646.
137. Sugar EA, Holbrook JT, Kempen JH, et al; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Cost-effectiveness of fluocinolone acetonide implant versus systemic therapy for noninfectious intermediate, posterior, and panuveitis. *Ophthalmology* 2014;121(10):1855–1862.
138. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of antitumor necrosis factor

- biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121(03):785–96.
139. Jabs DA, Rosenbaum JT. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(05):679.
 140. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:500.e2–509.
 141. Dev S, McCallum RM, JaVe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111–8.
 142. Bhat P, Cervantes-Castañeda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 May-Jun;17(3):185-90.
 143. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117:576–584.
 144. Sakaguchi M, Sugita S, Sagawa K, Itoh K, Mochizuki M. Cytokine production by T cells infiltrating in the eye of uveitis patients. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:262—8.
 145. Airody A, Heath G, Lightman S, Gale R. Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*. 2016;76:27–39.
 146. Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6): 1522–1530.
 147. Tong D, Manolios N, Howe G, et al. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognised complication. *Intern Med J* 2012;42:89–94.
 148. Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(5):458-467.
 149. Achille M, Ilaria P, Teresa G, et al. Successful treatment with adalimumab for severe multifocal choroiditis and panuveitis in presumed (early-onset) ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol* 2016;36(01):129–135.
 150. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive noninfectious uveitis controlled by

- corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183–1192.
151. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2014;121:358–364.
 152. Edelsten C, Pearson A, Joynes E, Stanford MR, Graham EM. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye (Lond)*, 1999;13(6):748-53.
 153. Akova YA, Foster CS. Cataract surgery in patients with sarcoidosis associated uveitis. *Ophthalmology* 1994;101:473–9.
 154. C. Yanardag Ht, M. Bilir, H. Pazarli Clinical features and the prognostic significance of ocular sarcoidosis *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*, 4 (2018), pp. 6-11.
 155. Allegri P, Olivari S, Rissotto F, Rissotto R. Sarcoid Uveitis: An Intriguing Challenger. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 4;58(7):898.
 156. Atmaca LS, Atmaca-Sönmez P, Idil A, Kumbasar OO, Celik G. Ocular involvement in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Mar-Apr;17(2):91-4. doi: 10.1080/09273940802596526. PMID: 19412869.
 157. Handa-Miyauchi M MD, Takase H MD, PhD, Tanaka M MD, Akiyama M PhD, Ohno-Matsui K MD, PhD, Mochizuki M MD, PhD. A Validation Study of the Revised Diagnostic Criteria from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis at a Single Institute in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Nov 17;29(7-8):1501-1506.
 158. Karma A, Huhti E, Poukkula A. Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:467–472.
 159. Ungprasert P, Tooley AA, Crowson CS, Matteson EL, Smith WM. Clinical Characteristics of Ocular Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):389-395.
 160. Lai IW, Lin CP, Hsieh YT, Yeh PT. Clinical manifestations and risk factors for poor visual outcomes of ocular sarcoidosis in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2022 Aug;121(8):1560-1566.