

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александра П. Радосављевић

Испитивање учесталости и
карактеристика промена на очима код
болесника са плућном саркоидозом

Докторска дисертација

Београд, 2016

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra P. Radosavljević

Ispitivanje učestalosti i
karakteristika promena na očima kod
bolesnika sa plućnom sarkoidozom

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Aleksandra P. Radosavljević

Investigation of frequency and
clinical features of ocular sarcoidosis in
patients with pulmonary sarcoidosis

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Doc. dr sci. med. Vesna Jakšić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr sci. med. Violeta Vučinić Mihailović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. dr sci med. Milenko Stojković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za predmet Oftalmologija
2. dr sci med. Dragana Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za predmet Interna medicina
3. dr sci. med. Dragana Kovačević Pavićević, profesor u penziji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za predmet Oftalmologija

Datum odbrane:

Zahvaljujem mentoru doc. Dr Vesni Jakšić i komentoru prof. Dr Violeti Vučinić Mihailović na uloženom trudu, sugestijama i bezrezervnoj pomoći prilikom izrade disertacije, prof. dr Nataliji Kosanović Jaković i prof. dr Svetislavu Milenkoviću na znanju i entuzijazmu u radu sa pacijentima koje su mi preneli, dr sci Lati Pezi na velikoj pomoći prilikom statističke obrade podataka i analize rezultata, prof. dr Sarju Patel, New York Presbyterian Hospital, USA na edukaciji iz oblasti uveitisa, Sandri Gucijan na pomoći prilikom lektorisanja doktorske teze i svojoj porodici na bezrezervnoj podršci.

ISPITIVANJE UČESTALOSTI I KARAKTERISTIKA PROMENA NA OČIMA KOD BOLESNIKA SA PLUĆNOM SARKOIDOZOM

Sažetak:

Uvod: Sarkoidoza je idiopatsko, multisistemsko granulomatozno inflamatorno oboljenje nepoznate etiologije koje primarno zahvata pluća i hilarne limfne čvorove, a bilo koji organ može biti zahvaćen uključujući oko i njegova adneksa.

Cilj: Analizirati učestalost i kliničke karakteristike sarkoidoze oka u grupi pacijenata sa plućnom sarkoidozom.

Metode: Prospektivna studija konsekutivnih pacijenata hospitalizovanih u referentnoj ustanovi za sarkoidozu pluća u Srbiji, u periodu od januara 2012. do decembra 2014. godine. Dijagnoza sarkoidoze pluća je postavljena nakon patohistološke potvrde uzoraka dobijenih bronhoskopijom. Dijagnoza sarkoidoze oka je postavljena prema kriterijumima International Workshop on Ocular Sarcoidosis.

Rezultati: Većina pacijenata su bili starije životne dobi (prosečno $51,2 \pm 11,2$ godina) i ženskog pola (76%). Prosečno trajanje sarkoidoze bilo je $5,5 \pm 7,4$ godina. Većina pacijenata su imali I i II stadijum sarkoidoze pluća (65% i 31%, respektivno) i akutni početak bolesti praćen hroničnim tokom (51%). Kožne promene u sklopu sarkoidoze imalo je 25 pacijenata (28,4%), dok su periferni limfni čvorovi (5,7%), jetra (4,5%), slezina (2,3%) i srce (4,5%) bili ređe zahvaćeni. Postojanje oftalmoloških manifestacija je utvrđeno kod 32 pacijenta (36,4%) i uključivalo je lezije na koži kapaka (2,3%), orbitalne lezije (2,3%), konjunktivalne lezije (7,9%), prednji uveitis (2,3%), intermedijalni uveitis (1,1%), zadnji uveitis (15,9%), panuveitis (5,7%) i neurooftalmološke manifestacije (9,1%). Komplikacije su činile katarakta (20,4%), glaukom (5,7%), cistoidni edem makule (3,4%), nastanak epiretinalnih membrana (4,5%), atrofija retine (2,2%) i horoidalna neovaskularizacija (1,1%). Binokularna slabovidost uzrokovana sarkoidozom oka utvrđena je kod 1 pacijenta (1,1%), usled postojanja komplikacija zadnjeg uveitisa.

Zaključak: Sarkoidoza oka je bila prva po učestalosti ekstrapulmonalna manifestacija sarkoidoze kod pacijenata u Srbiji, sa značajno češćim neurooftalmološkim promenama nego što je to publikovano u drugim evropskim studijama.

Ključne reči: sarkoidoza oka, sarkoidni uveitis, očne komplikacije, klinička studija

Naučna oblast: oftalmologija

Uža naučna oblast: inflamacije oka – uveitisi

UDK broj:

INVESTIGATION OF FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES OF OCULAR SARCOIDOSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

Abstract:

Background: Sarcoidosis is idiopathic, multisystem granulomatous inflammatory disease of unknown aetiology which primarily affects lungs and hilar lymph nodes, but any organ may be involved including eye and its' adnexa.

Aims: To analyze frequency and clinical characteristics of ocular sarcoidosis in a group of patients with pulmonary sarcoidosis.

Methods: A prospective study of consecutive patients hospitalized between January 2012 and December 2014 at the single referral centre for sarcoidosis in Serbia. The diagnosis of pulmonary sarcoidosis was obtained by pathohistological evaluation of tissue specimens after bronchoscopy. Ocular sarcoidosis was diagnosed based on the international criteria of the International Workshop on Ocular Sarcoidosis.

Results: The majority of patients were elder adults (average age of 51.2 ± 11.2 years) and females were predominant (76%). Average duration of sarcoidosis was 5.5 ± 7.4 years. The majority of patients had stage I and II pulmonary sarcoidosis (65% and 31%, respectively) and acute onset followed by a chronic course of the disease (51%). Sarcoid skin lesions were confirmed in 25 patients (28.4%), while peripheral lymph nodes (5.7%), liver (4.5%), spleen (2.3%) and heart (4.5%) sarcoid lesions were less common. Ocular sarcoidosis was present in 32 patients (36.4%) and included eyelid skin lesions (2.3%), orbital inflammation (2.3%), conjunctival lesions (7.9%), anterior uveitis (2.3%), intermediate uveitis (1.1%), posterior uveitis (15.9%), panuveitis (5.7%) and neuroophthalmological manifestations (9.1%). Complications included cataract (20.4%), glaucoma (5.7%), cystoid macular edema (3.4%), epiretinal membrane formation (4.5%), macular atrophy (2.3%) and choroidal neovascularization (1.1%). Binocular visual impairment due to ocular sarcoidosis was present in 1 patient (1.1%), due to complications of posterior uveitis.

Conclusion: Patients in Serbia demonstrated ocular sarcoidosis as the first most common site of extrapulmonary sarcoid manifestations, with more often neuroophthalmological lesions than in other European population.

Keywords: ocular sarcoidosis, sarcoid uveitis, ocular complications, clinical study

Field of Research: ophthalmology

Specific Field of Research: ocular inflammation – uveitis

UDK number:

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Istorijat	2
1.2. Epidemiologija sarkoidoze.....	5
1.3. Etiologija sarkoidoze	6
1.4. Patohistologija sarkoidoze	7
1.5. Patogeneza sarkoidoze	7
1.6. Klinička slika i dijagnoza sistemske sarkoidoze	8
1.7. Lečenje sistemske sarkoidoze	15
1.8. Sarkoidoza oka	16
1.9. Diferencijalna dijagnoza sarkoidoze oka	26
1.10. Komplikacije sarkoidoze oka	29
1.11. Lečenje sarkoidoze oka	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34
3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA	35
3.1. Tip studije	35
3.2. Mesto i period istraživanja	35
3.3. Selekcija ispitanika	35
3.4. Instrumenti merenja	36
3.5. Statistička analiza	38
4. REZULTATI	39
4.1. Demografske karakteristike pacijenata	40
4.2. Sarkoidoza pluća	40
4.3. Sarkoidoza oka	49
4.4. Karakteristike pacijenata sa neurosarkoidozom	67
4.5. Komplikacije sarkoidoze oka	69
5. DISKUSIJA	73
6. ZAKLJUČCI	88
7. LITERATURA	90

1. UVOD

Sarkoidoza je idiopatsko, multisistemska granulomatozno inflamatorno oboljenje nepoznate etiologije (1), koje najčešće pogađa mlade i sredovečne osobe. Tipične kliničke manifestacije obuhvataju bilateralnu hilarnu limfadenopatiju, plućne infiltrate, očne i kožne promene, ali gotovo svi sistemi organa mogu biti zahvaćeni uključujući jetru, slezinu, periferne limfne čvorove, pljuvačne žlezde, srce, endokrini, centralni nervni i mišićno-skeletni sistem (2).

Osnovnu patohistološku promenu u sklopu sarkoidoze predstavlja nekazeozno granulomatozno zapaljenje koje se sastoji iz modifikovanih makrofaga, epiteloidnih i višejedarnih džinovskih ćelija, okruženih obodom limfocita i fibroblasta sa odsutnom nekrozom (3).

Patofiziologija sarkoidoze je i dalje nejasna, ali se smatra da kod genetski opterećenih osoba, različiti spoljašnji faktori mogu pokrenuti autoimunu reakciju koja dovodi do nastanka nekazeoznih granuloma u brojnim organima (4). Na mestima aktivne bolesti, u imunološkom odgovoru često dolazi do smanjenja reakcije kasne preosetljivosti i naglašenog Th1 ćelijskog imunog odgovora. Takođe mogu biti prisutni i cirkulišući imuni kompleksi, zajedno sa znakovima B ćelijske hiperaktivnosti.

Dijagnoza sarkoidoze se postavlja kada karakteristični kliničko-radiološki nalazi budu potvrđeni patohistološkim dokazom nekazeoznim epiteloidnih granuloma (5). Pri tom, neophodno je u toku dijagnostike isključiti granulome poznate etiologije, kao na primer tuberkulozu, silikozu, beriliozu itd (6).

Bolest predominantno zahvata pluća (>90%) i torakalne limfne čvorove (>95%) i može imati samoograničavajući ili hroničan tok (7). Tok i prognoza bolesti mogu korelirati sa tipom nastanka i raširenošću bolesti. Akutni početak sa erythema nodosum ili asimptomatskom bilateralnom hilarnom limfadenopatijom najčešće ima samoograničavajući tok, dok podmukao početak bolesti sa brojnim vanplućnim promenama može biti praćen hroničnom, teškom progresivnom fibrozom pluća i drugih organa (2).

Oko i njegova adneksa predstavljaju često mesto inflamatornih promena u sklopu sarkoidoze, a bilo koji deo oka ili orbite može biti zahvaćen (4). Učestalost ovih promena je varijabilna (8–11), a one mogu biti prva ili jedina manifestacija bolesti

(12,13). Veoma je važno postaviti ispravnu dijagnozu, s obzirom na to da bolest može imati hroničan tok, a osim lokalne, često je neophodna primena i sistemske terapije.

1.1. Istorijat

Bolest je prvi opisao Ser Džonatan Hatčinson (Jonathan Hutchinson, 1828-1913), poznati dermatolog i hirurg koji je radio u bolnici Kraljevskog koledža u Londonu (3). Hatčinson je 1877. godine prikazao slučaj pacijenta koji je na koži ruku i stopala imao brojne, uzdignute ružičaste kožne promene (14), za koje je prvobitno smatrao da se javljaju u sklopu gihta, a nekoliko godina kasnije zaključio da pripadaju novom, do tada nepoznatom entitetu (2,15).

Termin erythema nodosum je prvi uveo Robert Vilan (Robert Willan, 1757-1812), lekar za kog se smatra da je otac moderne dermatologije. On je 1798. godine ove kožne promene opisao kao „uzdignute, bolne, crvene protuberancije na koži nogu, koje se javljaju najčešće kod sluškinja“ (3).

Ernst Henri Besnier (Ernst Henri Besnier, 1831-1909) je francuski lekar koji je 1889. godine prvi opisao lupus pernio, kao promenu na koži lica (16). Takođe, smatra se da je on prvi upotrebio termin biopsija („biopsie“).

Karl Boek (Carl Boeck) je bio norveški dermatolog koji je prvi nacrtao kožne promene sa ruke norveškog mornara i prikazao ih Hatčinsonu, ali ovaj nalaz nikada nije publikovan. Cezar Peter Moler Boek (Caesar Peter Moller Boeck, 1845-1917), nećak Karla Boeka, je 1899. godine opisao kožne promene kod pacijenta sa limfadenopatijom, kod kojeg su patohistološkim pregledom uočene epiteloide i džinovske ćelije i za ovo stanje je prvi upotrebio termin „multipli benigni sarkoid kože“ (17). Cezar Boek je potom objavio 24 slučaja sa promenama na plućima, kostima, limfnim čvorovima, slezini, nosnoj sluznici i konjunktivi, naglašavajući sistemsku prirodu oboljenja. Termin „Boekov sarkoid“ je početkom XX veka bio u upotrebi za klasičnu kliničku sliku sarkoidoze sa tipičnim patohistološkim promenama.

Kuznicki i Bitorf (Kuznitsky & Bittorf) su 1915. godine prvi uočili zahvaćenost unutrašnjih organa sarkoidozom, i opisali slučaj 27-godišnjeg vojnika sa brojnim

kožnim i potkožnim nodulima, koji su histološki odgovarali Boek-ovom sarkoidu, uvećanim hilarnim limfnim čvorovima i plućnim infiltratima na radiografiji pluća (18).

Danski oftalmolog, Kristijan Frederik Herfordt (Christian Frederick Heerfordt, 1871-1953) je 1909. godine kod tri pacijenta opisao sindrom koji karakterišu hroničan tok, febrilnost, uvećane parotidne žlezde i uveitis i nazvao ga uveo-parotidna groznica. Osim toga, od prikazana tri pacijenta, dva su imala unilateralnu paralizu facijalisa (19). Tako je po prvi put opisana inflamacija oka (uveitis) u sklopu sarkoidoze.

Jergen Nilsen Šauman (Jörgen Nilsen Schaumann, 1879-1953, slika 5) je bio švedski dermatolog koji je prvi opisao pacijenta sa zahvatanjem multiplih organa uključujući pluća, kosti, tonzile, desni, slezinu i jetru. U članku objavljenom 1934. godine je pretpostavio da patološke promene koje su ranije smatrane odvojenim entitetima najverovatnije predstavljaju sistemsko oboljenje koje je nazvao "lymphogranulomatosis benigna" (20). On je, kao i mnogi njegovi savremenici, smatrao da oboljenje verovatno predstavlja varijantu tuberkuloze.

Udruženost između sarkoidoze i hiperkalcemije odnosno hiperkalciurije je prvi put uočena 1939. godine (21).

Morten Ansgar Kveim (Morten Ansgar Kveim, 1892-1966, slika 6) je bio norveški patolog koji je uočio da intradermalna inokulacija tkiva sarkoidno izmenjene limfne žlezde izaziva papularni osip kod 12 od 13 pacijenata sa sarkoidozom (22). On je zaključio da su papule uzrokovane nepoznatim antigenom različitim od tuberkuloze. Luis Eliot Silzbah (Louis Eliot Siltzbah, 1906-1980) je 1954. revidirao test i upotrebio suspenziju slezine, utvrdio specifičnost testa i organizovao internacionalnu studiju (23). Test je kasnije nazvan Kveim Siltzbahov test u čast dvojice naučnika koja su doprinela njegovom nastanku.

Sven Halvar Lefgren (Sven Halvar Löfgren, 1910-1978, slika 5) je švedski lekar koji je dao značajan doprinos prepoznavanju kliničkih karakteristika sarkoidoze i opisao sindrom koji je čest na početku sarkoidoze kod osoba bele rase, a karakterišu ga erythema nodosum, bilateralna hilarna limfadenopatija, groznica i poliartritis (24). Skup ovih promena je po autoru nazvan Lefgrenov sindrom plus.

Prvi rad o značaju kortikosteroida u lečenju sarkoidoze je publikovan 1952. godine (25), a potom su brojne nekontrolisane studije potvrdile povoljan odgovor pacijenata sa sarkoidozom na ovaj vid terapije.

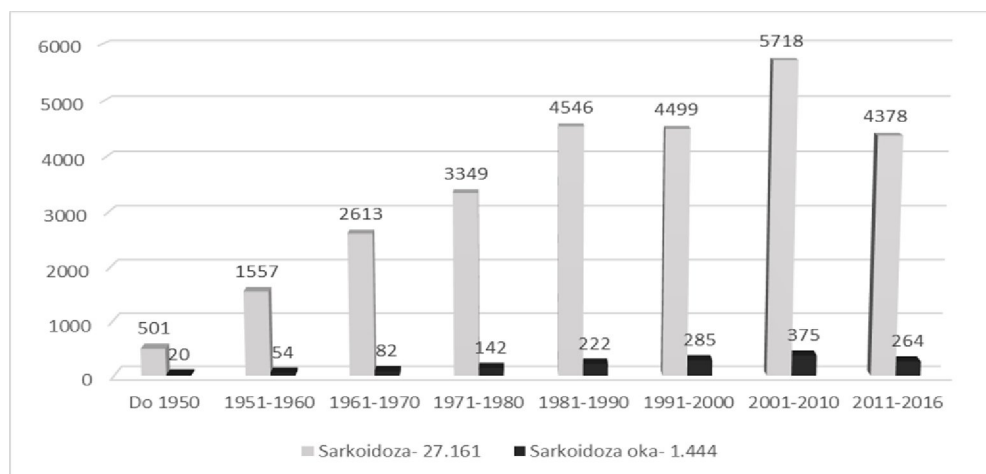
Vurm (Wurm) i saradnici su 1958. godine predložili sistem za radiološko gradiranje sarkoidoze (26), koji je prihvaćen od strane kliničara kao značajan prognostički vodič i još uvek je u upotrebi (2).

Do sredine 70-ih godina XX veka primena fiberoptičkog bronhoskopa je omogućila da dijagnoza sarkoidoze bude potvrđena uz minimalni morbiditet i visoku senzitivnost. Osim toga, dobijanje imunih efektnih ćelija putem bronhoalveolarne lavaže (BAL) značajno je doprinela razumevanju patogeneze sarkoidoze i drugih inflamatornih oboljenja pluća (2).

Tokom 1975. godine definisane su imunološke aberacije udružene sa sarkoidozom (27), a serumski angiotenzin-konvertujući enzim (angiotensin-converting enzyme, ACE) je po prvi put prepoznat kao mogući biohemijski marker aktivne sarkoidoze (28). Tokom protekle tri decenije brojne studije su ispitivale imunološke, biohemijske i patogenetske mehanizme sarkoidoze, kao i epidemiološke i klinički relevantne, dijagnostičke i terapijske aspekte bolesti (2).

S obzirom na to da tačna etiologija i terapijski modaliteti ovog oboljenja nisu poznati, interesovanje naučnika za sarkoidozu i dalje raste, tako da se pretragom PubMed baze (na dan 1. marta 2016. godine), može uočiti trend povećanja broja objavljenih naučnih radova iz ove oblasti, posebno od sredine prošlog veka do danas (Grafikon 1).

Grafikon 1. Broj objavljenih naučnih radova po decenijama dobijen pretragom PubMed baze za ključne reči sarkoidoza (ukupno 27.161) i sarkoidoza oka (ukupno 1.444).



1.2. Epidemiologija sarkoidoze

Sarkoidoza je bolest koja se javlja širom sveta, zahvata sve starosne grupe, a čak 67% pacijenata je mlađe od 40 godina u vreme postavljanja dijagnoze. Ipak, postoje velike varijacije u kliničkim manifestacijama i težini bolesti među različitim etničkim grupama (29). Najveća incidenca sarkoidoze je opisana kod Afroamerikanaca u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (35,5 na 100.000) (6,30) i u populaciji skandinavskih zemalja (19 na 100.000) (6,31), posebno u Švedskoj (24 na 100.000 respektivno) (32). Nešto niža incidenca opisana je među belcima u SAD (10,9 na 100.000) (30,33) i u centralnoj Evropi - Danskoj (7,2 na 100.000) (34) i Velikoj Britaniji (5,0 na 100.000) (35). Najniža incidenca je registrovana u južnoevropskim zemljama - u Grčkoj (1,1 na 100.000) (6,36) i u Japanu (1,0 na 100.000) (37,38). Srbija ima sveukupno nižu incidencu sarkoidoze od 1,9 na 100.000, sa značajnim varijacijama u zavisnosti od regiona zemlje (od 0,05 do 4,9 na 100.000) (39), što odgovara nalazima drugih južnoevropskih zemalja.

Kliničke manifestacije i težina bolesti mogu biti veoma različiti i povezani su sa rasnim i etničkim faktorima: akutna forma bolesti je tipična za pacijente crne rase, dok je asimptomatska i hronična bolest češća kod belaca (40). Afroamerikanaci u SAD češće imaju težu formu bolesti sa prisutnim uznapredovalim stadijumima sarkoidoze, brojnijim ekstrapulmonalnim manifestacijama, posebno granulomatoznim zapaljenjem oka i kože, i zahvatanjem većeg broja organa (8,30,41,42). U populaciji belaca, češće su sarkoidozom zahvaćeni zglobovi i koža u formi erythema nodosum (40). Sarkoidozu u Japanskoj populaciji najčešće karakteriše prisustvo inflamacije u srcu i oku (38).

Uočeno je da žene češće obolevaju od muškaraca u beloj (incidenca 12,1 na 100.000) (30), afroameričkoj populaciji (39,1 na 100.000) (30) i u Japanu (1,28 na 100.000) (37), dok su ređe zastupljene u Indiji (44,5%) (43). Ipak, muškarci češće imaju uznapredovale stadijume sarkoidoze i višu stopu recidiva (41). U studiji sprovedenoj u Srbiji utvrđeno je da žene češće obolevaju od sarkoidoze i odnos žena i muškaraca bio je 1,84 (39), a stopa mortaliteta je bila ispod 1 na 100.000 za oba pola (39).

Iako se bolest može manifestovati u bilo kom životnom dobu, čak 2/3 pacijenata je mlađe od 40 godina u vreme postavljanja dijagnoze (44). U zavisnosti od etničke i rasne pripadnosti postoje velike starosne i polne razlike u incidenci (40). U populaciji

crnaca u USA pik pojave sarkoidoze je u četvrtoj deceniji za oba pola (30), dok je u Japanu pik incidence jednu deceniju ranije (45). Kod osoba bele rase, registrovana su dva pika incidence i to u trećoj i šestoj deceniji života (37,42), sa većom učestalošću žena u starijoj grupi pacijenata (34,42,46).

1.3. Etiologija sarkoidoze

Etiologija bolesti nije poznata, ali se smatra da je uzrokovana imunim odgovorom na jedan ili više antigena kod genetski podložnih jedinki (4). Što se tiče genetske predispozicije, smatra se da polimorfizni gena lokusa za HLA-DR 11, 12, 14, 15 i 17 (47) i DR B1 (48–51), DR B3 (52) i TNF- α (53–56) i TNF- β (54) igraju ulogu u težini bolesti i njenoj prognozi. Pri tome HLA-DRB1 polimorfizmi su povezani sa povećanom učestalošću ekstrapulmonalnih manifestacija bolesti (48,57).

Mogući uzročni antigeni uključuju infektivne agense kao što su *Mycobacterium tuberculosis* (58–61), *Mycobacterium avium* (59,62) i *Propionibacterium acnes* (58,63–65); antigene sredine kao što je berilijum (66,67) i drugi antigeni na radnom mestu (68) ili pigment za tetoviranje (69–71); i autoantigene (72,73). Osim toga, povećana incidenca sarkoidoze kod vatrogasaca koji su bili na dužnosti nakon rušenja svetskog trgovinskog centra u USA smatra se posledicom izlaganja do sada neidentifikovanoj supstanci (74).

Bez obzira na potencijalni uzročni antigen, nakon kontakta organizma sa njim dolazi do aktivacije makrofaga i prezentacije antigena limfocitima putem klasičnog puta, koji uključuje glavni kompleks tkivne podudarnosti MHC (major histocompatibility complex) II klase. Eferentni put uključuje aktivaciju CD4+ Th-1 limfocita sa oslobađanjem citokina i angažovanjem makrofaga koji potom dovode do formiranja granuloma (75,76).

Većina pacijenata ima asimptomatsku plućnu bolest, praćenu spontanom remisijom (4), mada hronični tok postoji kod 10 do 30% pacijenata (8,77).

Oko i adneksa oka predstavljaju često mesto za promene u sklopu sarkoidoze, koje su opisane kod 13-80% obolelih (8–11). Promene na oku mogu biti prva ili jedina manifestacija bolesti (12), te je veoma važno postaviti ispravnu dijagnozu s obzirom na

to da je, osim lokalne, bolest često neophodno lečiti i sistemskom terapijom. U brojnim kliničkim studijama dokumentovano je da se sarkoidoza oka češće javlja kod osoba ženskog pola. Bilo koji deo oka ili orbite može biti zahvaćen. Granulomatozna inflamacija oka i orbite je češće prisutna kod osoba crne rase (10,78), dok je zahvatanje zadnjeg segmenta oka češće kod osoba bele rase (79).

1.4. Patohistologija sarkoidoze

Uzrok bolesti je nepoznat. Savremene teorije pretpostavljaju da se u osnovi nalazi abnormalan imuni odgovor na jedan ili više antigena kod podložnih jedinki (76). Patohistološki u osnovi bolesti nalaze se multipli nekazeozni epitelioidni granulomi koji se mogu naći u limfnim čvorovima unutar grudnog koša ili na periferiji, u plućima, jetri, slezini i koži. Centar granuloma se sastoji od histiocita, epitelioidnih ćelija i višejedarnih džinovskih ćelija koje mogu sadržati intracitoplazmatske inkluzije (asteroidna tela i Schaumann-ova tela) (2,3). Oni su okruženi limfocitima, plazma ćelijama i fibroblastima. Fibrozne promene obično počinju na periferiji granuloma i postepeno se šire ka centru završavajući se potpunom fibrozom/hijalinizacijom i saćastim izgledom pluća. U granulomima se sintetišu enzimi: glukuronidaza, kolagenaza, kalcitriol, angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) i lizozim.

1.5. Patogeneza sarkoidoze

Rane promene u sklopu sarkoidoze podrazumevaju nakupljanje aktiviranih T limfocita CD4+ klase i makrofaga na mestima gde se odvija zapaljenje odnosno formiraju granulomi, prvenstveno u plućima (2). Ovo se dešava kao rezultat preraspodele ćelija iz periferne krvi ili in situ ćelijskom proliferacijom (80). Usled selektivne aktivacije CD4+ limfocita, CD4/CD8 odnos je visok u oblastima aktivnosti bolesti, dok se u krvi broj CD4+ ćelija smanjuje, rezultujući u sniženom ili invertovanom (obrnutom) CD4/CD8 odnosu (81).

Osim toga, ove ćelije su metabolički veoma aktivne, te CD4+ limfociti oslobađaju interferon γ (IFN- γ) (82), interleukin 2 (Il-2) (83) i druge citokine, dok alveolarni makrofagi luče veliki broj citokina uključujući faktor tumorske nekroze α (tumor necrosis factor, TNF- α), interleukine 12 i 15 (Il-12 i Il-15) (73), i faktore rasta (2). Poznato je da interleukini 8, 15 i 16 (Il-8, Il-15 i Il-16) dovode do agregacije CD4+ limfocita iz cirkulacije, dok Il-2 deluje kao lokalni faktor rasta limfocita i pospešuje njihovu in situ proliferaciju (84).

Takođe, dolazi i do aktivacije B-limfocita i povećane proizvodnje imunoglobulina. Osim toga, kod pacijenata sa sarkoidozom je uočen povišen nivo serumskog vaskularnog endotelnog faktora rasta (vascular endothelial growth factor, VEGF) i ovaj parametar može biti koristan prognostički pokazatelj (85).

1.6. Klinička slika i dijagnoza sistemske sarkoidoze

Sarkoidoza predstavlja heterogeno oboljenje, što se ogleda u raznovrsnoj kliničkoj slici i različitoj težini bolesti. Prisustvo različitih fenotipova otežava nastanak jasnih i preciznih dijagnostičkih kriterijuma. Dijagnoza sarkoidoze se zasniva na kombinaciji kliničkih, radiografskih i histoloških nalaza. Za postavljanje dijagnoze sarkoidoze potrebno je da postoji adekvatna klinička slika, histološka potvrda nekazeoznih granuloma i da se isključe druge bolesti u sklopu kojih mogu nastati slična klinička slika ili histološke promene (nekazeozni granulomi) (5).

Adekvatnim dijagnostikom potrebno je dobiti histološku potvrdu bolesti, ispitati proširenost i težinu bolesti, ispitati da li je bolest stabilna ili u progresiji i utvrditi da li je terapija potrebna i/ili efikasna. Dijagnostičke procedure podrazumevaju uzimanje anamneze, klinički pregled po sistemima organa, laboratorijska ispitivanja, imaging metode i patohistološka ispitivanja bioptiranog materijala.

1.6.1. Anamnestički podaci

Anamnestički pacijent može navoditi postojanje nespecifičnih simptoma kao što su groznica, slabost, malaksalost, noćno znojenje, gubitak apetita i telesne težine. Ove tegobe postoje kod 1/3 pacijenata sa sarkoidozom (7), a češće su kod osoba crne rase i u Indiji (2). Osim toga, 20-50% pacijenata može imati respiratorne simptome kao što su otežano disanje, kašalj, bol i stezanje u grudima (7).

1.6.2. Klinička slika sarkoidoze

Iako većina pacijenata ima respiratorne tegobe, često bolest može biti asimptomatska i otkriti se slučajno na radiografiji pluća, koja se izvodi zbog drugih razloga (bilateralna hilarna limfadenopatija). U tabeli 1. su po učestalosti prikazane najčešće manifestacije sarkoidoze po sistemima organa, dok su u tabeli 2. prikazane osnovne dijagnostičke procedure.

Tabela 1. Zahvaćenost specifičnih organa u sklopu sarkoidoze

Organ	Simptom	Procenat
Pluća	Dispnea, suvi kašalj, bol u grudima - kod $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ pacijenata; povremeno bol u grudima	>90%
Medijastinalni limfni čvorovi	Pozitivan radiološki nalaz	95–98%
Jetra	Abnormalni funkcionalni testovi (hepatogram), hepatomegalija	50–80%
Slezina	Anemija, leukopenija, trombocitopenija, simptomi povezani sa povećanjem pritiska usled splenomegalije	40–80%
Muskuloskeletni	Bolovi u zglobovima (kolena, gležnja, lakta, ručja i malih zglobova šake i stopala), tenosinovitis i miopatija	25–39%
Oko	Suvo oko, uveitis, konjunktivalni folikuli, granulomi orbite	11–83%
Periferni limfni čvorovi	Zadnji trougao limfnih čvorova vrata, pazušni (aksilarni), epitrohlearni i ingvinalni limfni čvorovi - uvećanje	30%
Koža	Erythema nodosum (znak akutne sarkoidoze kod belaca, traje 6-8 nedelja), lupus pernio	25%
Neurosarkoidoza*	Paraliza/pareza facijalsa, zahvaćenost drugih kranijalnih nerava, lezije hipotalamusa i pituitarne žlezde	10%

Srce	Blage aritmije do srčanih blokova	5%
Endokrini sistem	Hiperkalcemija, hiperkalciurija**, diabetes insipidus usled oštećenja hipofize; ređe nastaju hipo/hipertireoza, adrenalna supresija	2–10%
Digestivni trakt	Najčešće zahvaćen želudac; rađe jednjak, slepo crevo, rektum i pankreas. Lezije mogu podsećati na Crohn-ovu bolest	<1%
Urinarni sistem	Retko, granulomi bubrega mogu uzrokovati intersticijalni nefritis. Češće je nefrokalcinoza uzrok hronične insuficijencije bubrega	
Reproduktivni organi	Asimptomatski granulomi mogu nastati u bilo kom delu ženskog reproduktivnog sistema (najčešće materici) i dojkama. Muški polni organi su retko zahvaćeni.	

Napomena: *Dijagnostika neurosarkoidoze podrazumeva uzimanje likvora u kom se mogu utvrditi limfocitoza i povišeni proteini (kod 80% pacijenata), povišen ACE (kod 50% pacijenata), lizozim, β_2 -makroglobulin i povišen CD4/CD8 odnos. Takođe, neophodno je isključiti tuberkulozu i infekcije gljivicama.

**Hiperkalcemija i hiperkalciurija nastaju usled disregulacije produkcije kalcitriola od strane aktiviranih makrofaga u granulomima. Ako se ne leče, mogu uzrokovati nefrokalcinozu, nastanak bubrežnih kalkulusa i bubrežne insuficijencije.

Specifične manifestacije sarkoidoze uključuju:

1. akutni Löfgren-ov sindrom - predstavlja kombinaciju groznice, bilateralne hilarne limfadenopatije, erythema nodosum i artritisa, ponekad udruženih sa prednjim uveitisom. Prognoza ove forme sarkoidoze je odlična i spontane remisije su česte.
2. Heerfordt-ov sindrom - uveoparotidna groznica, koji čine groznica, uvećanje parotidne žlezde, prednji uveitis i ponekad pareza facijalisa (6% pacijenata). Prognostički ovo je uvek znak hroničnog toka sarkoidoze.

Tabela 2. Ispitivanja koja se koriste u dijagnostici i praćenju aktivnosti sarkoidoze.

Radiografija grudnog koša i kompjuterizovana tomografija (CT)	Vrlo korisna u početnoj proceni (dijagnostici) (86)
Funkcionalni testovi pluća	Ispituju funkciju pluća na početku bolesti i tokom praćenja
Hematološko ispitivanje	Nespecifični testovi: anemija, limfocitopenija, trombocitopenija, hipergamaglobulinemija, blago povišene vrednosti sedimentacije eritrocita
Biohemijske analize	S-ACE; hiperkalcemija; funkcionalni testovi kako bi se procenila zahvaćenost jetre (ALT, AST, alkalna fosfataza) i bubrega (urea, kreatinin)
Kalcijum u urinu	Hiperkalciurija usled povišene senzitivnosti na vitamin D; takođe može ukazivati na zahvaćenost kosti
EKG	Dijagnostikovanje poremećaja ritma
Kožna anergija	Negativan tuberkulin kožni test
Bronhoalveolarna lavaža	Povišen CD4/CD8 odnos ukazuje na plućnu aktivnost (posebno ako je >2)
Kveim-Siltzbach test	Veoma retko u upotrebi; pozitivan u 50-60% slučajeva
Galijum sken	Lambda znak – simetrična preraspodela galijuma u medijastinalnim i hilarnim limfnim čvorovima. Panda znak - povećano preuzimanje galijuma u suznim i parotidnim žlezdama.
Biopsija bronhijalne sluznice	Pozitivan nalaz nekazeoznih granuloma postoji kod 41-57% pacijenata
Biopsija perifernih granuloma	Koža (osim erythema nodosum), periferni limfni čvorovi, parotidna žlezda, drugi organi - jetra, slezina (87), bubreg
Biopsija tkiva oka i adneksa	Biopsija konjunktivalnih granuloma (ako postoje) je visoko pozitivan znak; horioretinalna biopsija je indikovana jedino kada infekcija ili maligni proces ne mogu da se u diferencijalnoj dijagnozi isključe drugim procedurama
MRI mozga i orbite	MRI sa kontrastom (Gadolinijum, T1-snimak) koristan kod neurosarkoidoze
Cerebrospinalna tečnost	Normalan ili povišen ACE kod neurosarkoidoze

Gradiranje sarkoidoze pluća prema radiografskim snimcima grudnog koša datira iz 1961. godine (86) i još uvek je u upotrebi, a klasifikuje promene na plućima u stadijume 0 - IV (tabela 3). Osim toga, primena kompjuterizovane tomografije (CT) i pozitronske emisione tomografije (PET) grudnog koša omogućavaju dalji uvid u anatomske i metaboličke aspekte bolesti (88). U zavisnosti od kliničke prezentacije, tok sarkoidoze može biti akutan i hroničan, a osnovne karakteristike prikazane su u tabeli 4.

Tabela 3. Gradiranje sarkoidoze pluća prema radiografskom nalazu

Stadijum sarkoidoze pluća	Nalaz na PA radiografiji pluća
0	Normalan nalaz
I	Uvećani hilarni limfni čvorovi (hilarna adenopatija) uz normalan nalaz na plućima
II	Uvećani hilarni limfni čvorovi uz prisutne retikularne, mikro ili makro nodularne promene u plućnom parenhimu
III	Prisutni infiltrati plućnog parenhima po tipu „mlečnog stakla“, ali bez vidljivih uvećanja hilarnih limfnih čvorova
IV	Opsežno ožiljavanje (fibroza) pluća sa buloznim promenama u plućnom parenhimu

Tabela 4. Klinički tok sarkoidoze pluća (7)

Tok	Kliničke manifestacije:
1. Akutan	<ul style="list-style-type: none"> - bolest ima nagli, asimptomatski početak i najčešće se završava spontanom oporavkom - na radiografiji pluća postoji bilateralna hilarna limfadenopatija ili difuzni parenhimski infiltrati pluća, a dolazi do spontanog oporavka u 60% slučajeva tokom prve godine - najčešće nema potrebe za sistemskom terapijom, bolest ulazi u remisiju sa ili bez terapije tokom dve godine
2. Hroničan	<ul style="list-style-type: none"> - bolest ima suptilan početak i progresivan, varijabilni tok - na radiografiji pluća postoje ekstenzivni parenhimalni infiltrati bez fibroze pluća - promene na koži, oku i pljuvačnim žlezdama su česte, a hiperkalcemija i hiperkalciurija mogu dovesti do nefrokalcinoze i bubrežne insuficijencije - lečenje steroidima samo umanjuje simptome; ovo je forma bolesti koja traje duže od dve godine

1.6.3. Laboratorijska ispitivanja

Laboratorijska ispitivanja služe kao dopuna u postavljanju dijagnoze i uključuju kompletnu krvnu sliku, elektrolite, nivo uree i kreatinina u krvi, enzime jetre, serumsku alkalnu fosfatazu, nivo kalcijuma u krvi, analizu urina uključujući nivo kalcijuma u urinu i nivo kreatinina, imunoglobuline i angiotenzin konvertujući enzim (ACE). U krvnoj slici mogu biti prisutni leukopenija, anemija, trombocitopenija ili pancitopenija. Nivoi enzima jetre u krvi, alkalna fosfataza i imunoglobulini mogu biti povišeni.

Osim povišenih vrednosti kalcijuma u krvi, često se registruju i povišene vrednosti kalcijuma u urinu (89). Hiperkalciurija se definiše kao odnos nivoa kalcijuma prema kreatininu u urinu viši od 0,2 za pacijente starije od dve godine, koji imaju vrednost indeksa telesne mase u referentnim vrednostima (5). Kod muškaraca češće postoji poremećaj homeostaze kalcijuma te se kod njih češće uočavaju povišene vrednosti odnosa kalcijuma/kreatinina u urinu nego hiperkalcemija (5).

Povišene vrednosti ACE ne spadaju u dijagnostički kriterijum usled mogućih lažno pozitivnih nalaza, ali njihovo prisustvo podržava dijagnozu. Ovaj enzim katalizuje pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II i smatra se da odgovara aktivnosti makrofaga (90). Povišen je kod 50-80% pacijenata sa aktivnom sarkoidozom, ali može biti povišen i kod drugih obolenja (lažno pozitivan nalaz kod Hodgkin limfoma, dijabetesa, alkoholnog hepatitisa, kancera pluća, hronične opstruktivne plućne bolesti, HIV infekcije, histoplazmoze, tuberkuloze, lepre, nefrotskog sindroma, multiple skleroze, Gošeove (Gaucher) bolesti i hipertireoze (91,92)). Kod 20-50% pacijenata, ne moraju postojati povišene vrednosti ACE i to: ako je bolest u ranoj pretkliničkoj fazi ili kasnoj (burnt-out) fazi ili ako pacijenti koriste ACE inhibitore. Primena kortikosteroida dovodi do snižavanja vrednosti ACE, bez obzira na status bolesti (93). Apsolutna vrednost ACE nema prognostički značaj. Kombinacija povišenog nivoa ACE sa abnormalnim galijum skenom je specifična i senzitivna metoda za dijagnostiku sarkoidoze kod pacijenata sa normalnim radiografskim nalazom na plućima (94).

Hitotriozidaza je enzim koji sekretuju aktivirani makrofagi, a pripada proteinskoj familiji hitinaza, koje katalizuju hidrolizu hitina i hitinu sličnih supstanci. Hitotriozidaza je kod čoveka uključena u degradaciju patogena koji sadrže hitin, kao što su gljivice, nematode i insekti. Povišeni nivoi hitotriozidaze su nađeni i kod lizozmalnih bolesti,

kao npr. Gošeoove bolesti. Utvrđeno je da aktivnost hitotriozidaze korelira sa radiološkim stadijumom sarkoidoze, te se ovaj enzim smatra potencijalno novim markerom težine bolesti (95–97). Hitotriozidaza nije bila povišena u drugim granulomatoznim plućnim bolestima kao npr. kod tuberkuloze (98).

Lizozim (muramidaza, N-acetilmuramid glikanohidrolaza) je niskomolekularni lizosomalni enzim, koji je proizvod sekrecije aktiviranih monocita, makrofaga i polimorfonuklearnih leukocita. Ima baktericidnu aktivnost, jer raskida β 1-4 glikozidne veze, koje se nalaze u ćelijskom zidu određenih bakterija. Serumski lizozim je povišen u velikom broju stanja, a često i kod aktivne sarkoidoze (90,99).

1.6.4. Klinička ispitivanja

Klinička ispitivanja uključuju radiografiju pluća, testove plućne funkcije, bronhoalveolarnu lavažu, biopsiju promena. Dodatne metode uključuju kompjuterizovanu tomografiju, galijum sken (100) i pozitronsku emisionu tomografiju (PET sken) (101). Testovi plućne funkcije mogu pokazati restriktivni poremećaj sa smanjenim forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC), ali je FVC normalan kod preko 2/3 pacijenata. Dodatno, kako sarkoidoza napreduje, može se javiti poremećaj difuzije (47). Ovo uzrokuje hipoksemiju koja se pogoršava pri fizičkom naporu. Osim toga mogu postojati i restriktivni i opstruktivni poremećaj plućne funkcije.

Bronhoalveolarnom lavažom može se otkriti snižen broj CD8 ćelija, povišen odnos CD4/CD8 ćelija (odnos >2) (102) i niski nivoi neutrofila i eozinofila (manji od 1%) (103); senzitivnost metode je 59%, a specifičnost 94%.

1.6.5. Patohistološka dijagnostika

Histopatološka potvrda nekazeoznih granuloma je standard za postavljanje dijagnoze sarkoidoze (2). Jasno ograničeni, nekazeozni granulomi su obeležje sarkoidoze, a lezije se sastoje od nakupina epitelioidnih ćelija i višejedarnih histiocita uz promenljivo prisustvo zapaljenja i fibroze oko granuloma, dok je tkivo van granuloma obično pošteđeno. Tkivo koje se uzima za biopsiju može biti iz:

1. perifernih izvora kao što su: periferni limfni čvorovi, koža ili parotidna žlezda

2. transbronhijalnom biopsijom endobronhijalne lezije, koje su prisutne kod 40% pacijenata sa stadijumom I i 70% pacijenata sa stadijumom II i III sarkoidoze (5); senzitivnost metode je 81%, a specifičnost 95%
3. otvorenom plućnom biopsijom, ako nema adekvatnih perifernih ili endobronhijalnih promena za bioptiranje

1.7. Lečenje sistemske sarkoidoze

Kortikosteroidi predstavljaju osnovu u lečenju sarkoidoze. Pacijentima sa akutnom bolesti može biti dovoljan tretman u trajanju od samo nekoliko nedelja, ali najveći broj pacijenata ima hroničnu sarkoidozu, te je neophodno višegodišnje lečenje. Doze održavanja od 5 mg/dan prednizolona per os mogu biti potrebne trajno kako bi se kontrolisali simptomi i radiološke promene. Oko 10% pacijenata kojima je neophodna terapija ne reaguju na doze kortikosteroida koji su standardno u primeni (i koje se dobro podnose), pa je neophodno uvesti imunosupresive, kao npr. metotreksat, azatiopirin, ciklosporin A (104–106) ili biološku terapiju anti-TNF antagonistima (107–110). Iako su ovi lekovi efikasniji u refrakternim slučajevima, recidivi su česti nakon njihovog ukidanja. Lečenje hroničnih neuroloških simptoma metotreksatom ili ciklofosfamidom ima bolji terapijski rezultat, nego lečenje samo kortikosteroidima (104,105).

1.7.1. Ishod bolesti

Prognoza sistemske sarkoidoze je relativno dobra, ali oko 10% pacijenata ima ozbiljan invaliditet usled okularnih, respiratornih ili oštećenja drugih organa. Prognoza je bolja kod pacijenata koji imaju hilarnu adenopatiju bez plućne bolesti. Najpouzdaniji indikator povoljnog toka je početak praćen erythema nodosum. Dugoročna prognoza neurooftalmološke sarkoidoze nije ispitana na dovoljno velikoj populaciji pacijenata, ali podaci ukazuju da je remisija moguća u čak 47% slučajeva (111). Mortalitet je manji od 3%, a plućna fibroza koja vodi u kardiorespiratornu insuficijenciju je najčešći uzrok smrtnog ishoda (40). Faktori povezani sa lošim ishodom su: postojanje bolesti duže od šest meseci, zahvaćenost više od tri organa i stadijum III plućne bolesti (94).

1.8. Sarkoidoza oka

Promene na očima predstavljaju drugu po učestalosti manifestaciju sarkoidoze posle promena u plućima. Očne promene mogu prethoditi (13) ili postojati istovremeno sa sistemskom bolesti (9). Očna bolest može biti glavna karakteristika bolesti (u 9% slučajeva), a čak 25-40% pacijenata sa sistemskom sarkoidozom će u nekom momentu u toku bolesti imati promene na očima. Sarkoidoza oka može obuhvatati širok spektar promena na svim delovima oka. Promene mogu zahvatati očnu duplju, adneksa oka, prednji segment, zadnji segment, vidni živac ili kranijalne nerve (u sklopu neurosarkoidoze) (111–113).

Prilikom pregleda pacijenta neophodna je detaljna anamneza, klinički pregled i dopunski konsultativni pregledi. Postavljanje dijagnoze može biti otežano usled odsustva svih potrebnih parametara i/ili raznovrsnosti kliničke slike. S obzirom na to da promene na očima mogu biti prva manifestacija bolesti, ispitivanja u početnim stadijumima bolesti mogu biti negativna (12,114).

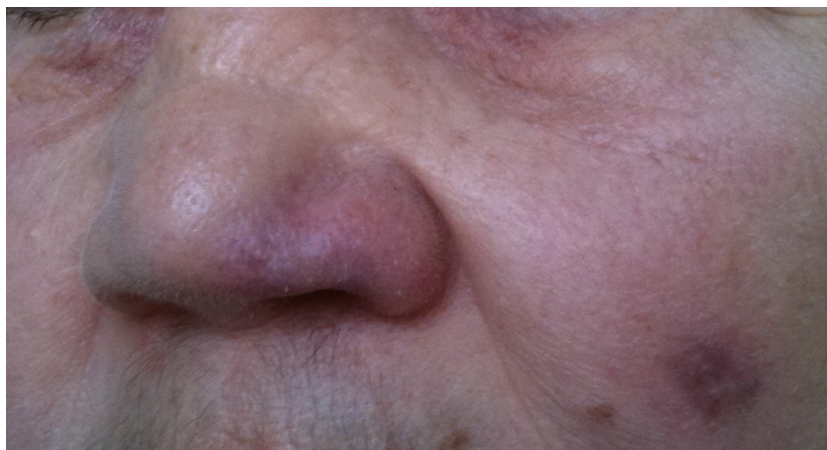
1.8.1. Promene na adneksima oka i orbiti

Kapci mogu biti zahvaćeni u sklopu kožne ili očne sarkoidoze, a promene su najčešće u vidu bezbolnih kožnih ili subkutanih nodula (115,116), koji su lako dostupni za dijagnostičku biopsiju (117) (slika 1).



Slika 1. Subkutani nodul donjeg kapka u sklopu sarkoidoze

Osim toga, karakteristična kožna promena na koži nosa je lupus pernio a mogu istovremeno postojati i granulomatozne promene na drugim delovima kože lica (slika 2).



Slika 2. Lupus pernio i subkutani nodul kože lica

Zahvaćenost suzne žlezde varira od 7,8% do 63% i češća je kod crnačke populacije (118–121). Može se manifestovati kao bilateralno ili unilateralno, bezbolno, uvećanje suzne žlezde sa ili bez zahvaćenosti parotidne žlezde. Uvećanje suzne žlezde je najčešće asimptomatsko (slika 3), mada može prethoditi suvom oku ili diplopijama. Transkonjunktivalna biopsija suzne žlezde može biti dobra dopunska dijagnostička metoda (122).



Slika 3. Uvećanje suzne žlezde u sklopu sarkoidoze

Orbitalni inflamatorni sindrom takođe može nastati, ali je redak i javlja se kod manje od 1% of pacijenata (121,123,124). Orbitalne promene koje podsećaju na pseudotumor orbite mogu biti prva manifestacija sarkoidoze sa bolnom oftalmoplegijom i povremeno sniženim vidom (125). Inflamacija može takođe direktno zahvatiti ekstraokularne mišiće (podsećajući na orbitopatiju Graves) (126), ili se može javiti u vidu orbitalnog granuloma (127,128). Tačna etiologija orbitalne inflamatorne lezije se može ispitati biopsijom tkiva (123).

Zahvaćenost konjunktive je zastupljena u čak do 40% pacijenata sa sarkoidozom oka (11). Multipli, providedni, bleđi konjunktivalni granulomi su često opisivani kao prvi klinički znak sarkoidoze i lako su dostupni za biopsiju (129–131). Biopsija konjunktive se jednostavno izvodi, predstavlja jeftinu proceduru i omogućava histološku potvrdu dijagnoze osnovne bolesti (130–132). Ovi granulomi najčešće dobro reaguju na lokalnu steroidnu ili imunosupresivnu terapiju (133,134). Hronično zapaljenje može voditi nastanku suvog oka, simblefarona, cikatricijalnog konjunktivitisa i entropijuma (94).

1.8.2. Promene na prednjem segmentu

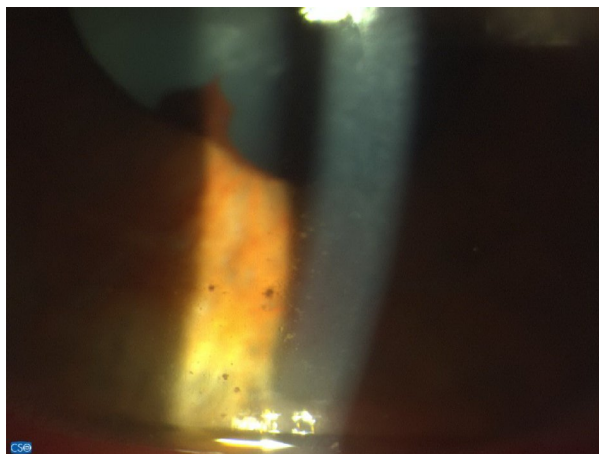
Skleritis je jedna od ređih manifestacija u sklopu sarkoidoze i po tipu najčešće može biti u formi prednjeg nodularnog skleritisa (135–137), dok je zadnji skleritis veoma redak (138). Zahvaćenost rožnjače je ekstremno retka. Opisivan je periferni ulcerozni keratitis u sklopu sarkoidoze (139). Pojasna degeneracija može nastati kao posledica dugotrajnog prednjeg uveitisa ili visokog nivoa serumskog kalcijuma (140).

1.8.3. Sarkoidni uveitis

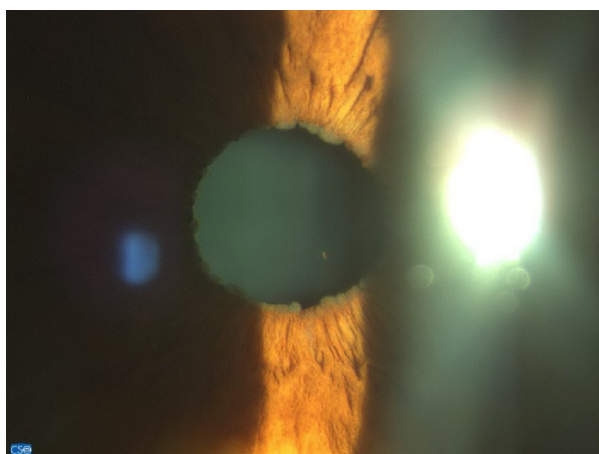
U zemljama zapadnog sveta, sarkoidoza je sistemska bolest koja se najčešće povezuje sa uveitisom neinfektivne etiologije. Uveitis se javlja kod 30–70% pacijenata sa sarkoidozom, pri čemu se kod više od 80% javlja u toku prve godine od početka sistemske bolesti (141,142).

Klinički znakovi intraokularne inflamacije koji su karakteristični za sarkoidni uveitis klasifikovani su od strane International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) (12) i čine ih:

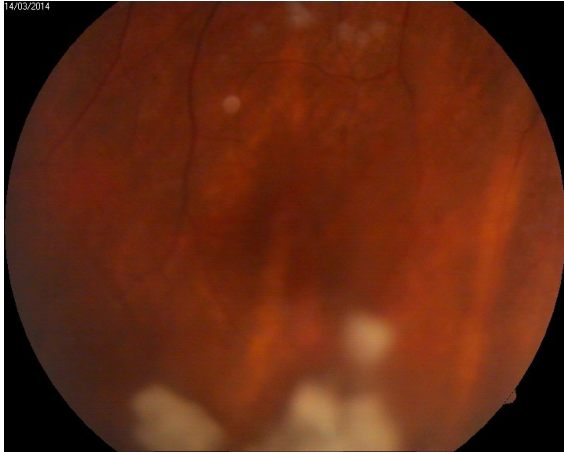
1. Slaninasti (granulomatozni) precipitati na endotelu rožnjače (veliki ili manji) i/ili noduli dužice (Koeppe-vi ili Busacca-ini) (slika 4 i 5)
2. Noduli u trabekulumu (komornom uglu) i/ili šatoraste periferne prednje sinehije
3. Snowballs ili nanizana loptasta zamućenja u vitreusu (slika 6)
4. Multiple horioretinalne periferne lezije (aktivne i/ili atrofične) (slika 7)
5. Nodulari i/ili segmentni periflebitis sa ili bez „kapanja voštane sveće“ i/ili retinalna makroaneurizma u inflamiranom oku (slika 8)
6. Noduli ili granulomi vidnog živca i/ili solitarni horoidalni nodul (slika 9)
7. Bilateralnost promena



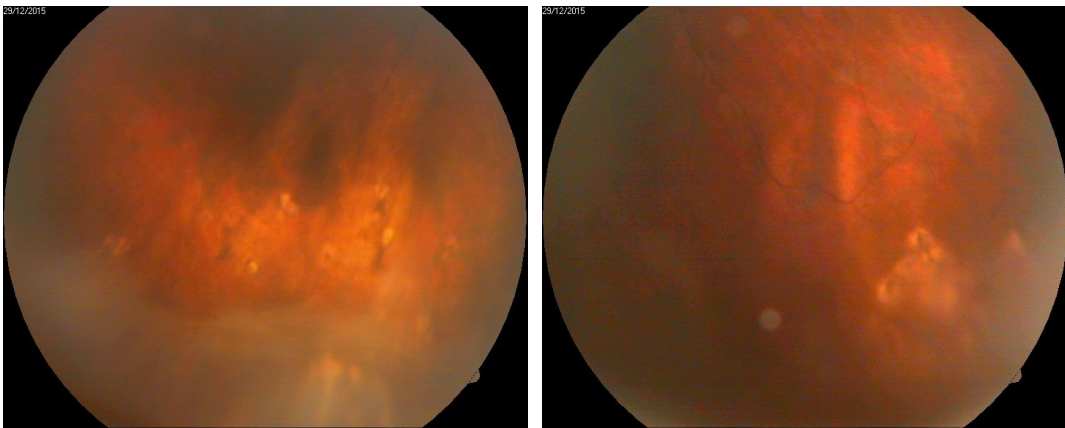
Slika 4. Mali slaninasti precipitati na endotelu dužice



Slika 5. Koeppe-ovi noduli na pupilarnom rubu



Slika 6. Snowballs u sklopu intermedijalnog uveitisa



Slika. 7. Multiple periferne hiorietinalne lezije (inaktivne)



Slika 8. Segmentni periflebitis



Slika 9. Solitarni horoidalni granulom

Uveitis u sklopu sarkoidoze može biti:

1. Akutni prednji uveitis
2. Hronični prednji uveitis
3. Intermedijarni uveitis
4. Zadnji uveitis
5. Panuveitis

Akutni prednji uveitis je posebno zastupljen u Löfgren-ovom sindromu, udružen sa erythema nodosum i bilateralnom hilarnom limfadenopatijom. On dobro reaguje na lokalnu terapiju kortikosteroidima, a povremeno su potrebne i periokularne injekcije steroida. Prognoza po vid je dobra.

Hronični prednji uveitis je najčešće bilateralan, sa slaninastim (mutton fat) precipitatima na endotelu rožnjače i granulomatoznim nodulima na dužici ili u komornom uglu (Berlinovi noduli) (143). Noduli dužice mogu biti manji, na pupilarnom rubu (sec. Koeppe) i/ili veći, unutar strome dužice (sec. Busacca) (144). Polovina ovih pacijenata ima hronični uveitis ili rekurentne epizode sa pridruženim komplikacijama kao što su iris bombe, katarakta, glaukom i cistoidni edem makule. Vitritis može biti posledica „prelivanja“ inflamatornih ćelija prednjeg uveitisa, intermedijernog uveitisa ili može pratiti inflamaciju zadnjeg segmenta oka. Najčešći tip sarkoidnog uveitisa kod

osoba crne rase je prednji granulomatozni uveitis, a kod starijih žena, bele rase - zadnji uveitis (145,146).

Intermedijalni uveitis može biti u vidu fine ćelijske reakcije ili može imati hroničan tok sa snowball zamućenjima, koji se nakupljaju u donjim delovima vitreusa i/ili nakupinama po tipu snežnih nanosa (snowbanks) (147).

Zahvaćenost zadnjeg segmenta može biti jedina manifestacija sarkoidoze oka (148). Zapaljenski proces može zahvatiti krvne sudove retine, samu retinu i/ili horoideu. Vaskulitis retine predstavlja jednu od ključnih promena u sklopu zapaljenja zadnjeg segmenta oka. Tipično se karakteriše segmentnim oblaganjem venskih krvnih sudova i to uglavnom vena (periphlebitis) u predelu ekvatora oka. Oblaganje vena zahvaćenih zapaljenskim procesom je uzrokovano nakupljanjem ćelija koje infiltruju krvni sud na mestima oštećenja unutrašnje krvno-retinalne barijere. Stanje može ostati asimptomatsko u ovo stadijumu i često se otkriva slučajno detaljnim pregledom očnog dna. Vremenom, vaskulitis može dovesti do propuštanja ili okluzije lumena vena dovodeći do edema retine i nastanak eksudata. Franceschetti i Babel su 1949. godine opisali perivenske eksudate poput kapanja voštane sveće (tache de bougie) (149). Iako opisani kao tipični za sarkoidozni vaskulitis, oni nisu čest nalaz. Vaskulitis retine takođe može voditi u vaskularnu okluziju koja se karakteriše intraretinalnim hemoragijama, cotton-wool eksudatima i kapilarnom neperfuzijom. Makroaneurizme (150,151) ili multipla aneurizmatiska proširenja (152) retinalnih arterija takođe su opisivane kao karakteristične promene u sklopu sarkoidnog vaskulitisa (12).

Multifokalni hororetinitis u sklopu sarkoidoze može biti centralne, periferne ili/centralne i periferne lokalizacije (153). Često je udružen sa CME, u 60-91% slučajeva (154,155). Subfovealna horoidalna neovaskularizacija je opisana u sklopu ove forme i može značajno ugroziti vid (155). Peripapilarna horoidalna neovaskularizacija je takođe opisana i dobro reaguje na sistemske steroide (156).

Horoidalni granulomi mogu biti prvi znak bolesti (157) i mogu postojati bez znakova zapaljenja u prednjoj očnoj komori ili staklastom telu (158). Uočeni su kod 5% pacijenata i tipično su bilateralne, blede-žute, uzdignute lezije, koje mogu nestati spontano ili uz sistemska kortikosteroidna terapiju. Promene se mogu ponovo javiti, ali vid najčešće ostaje očuvan. Izuzetak je ako promene zahvataju zadnji pol oka ili vidni živac. Granulomi papile vidnog živca mogu biti prvi znak sarkoidoze oka (159). Mogu

podsećati na papiloedem (160) ili papilitis, a često su unilateralni i dobro reaguju na sistemsku kortikosteroidnu terapiju (161). Retinalni granulomi su retki.

Retinalne makroaneurizme su povezane sa multifokalnim horoiditisom kod žena i sa teškom formom kardiovaskularne bolesti (150). Stariji pacijenti sa brojnim makroaneurizmama retine, uveitisom, bojenjem papile vidnog živca na angiografiji i perifernim hororetinitisom moraju biti detaljno ispitani na sarkoidozu (151,152).

Promene nalik na akutnu posteriornu multifokalnu plakoidnu pigmentnu epiteliopatiju (APMPPE) (162,163) i Birdshot hororetinopatiju (164,165) takođe mogu biti udružene sa sarkoidozom. Ekstenzivni horoiditis na zadnjem polu oka može podsećati na serpiginozni horoiditis (166). Žučkasti, horoidalni infiltrati nalik na plak udruženi sa sistemskom sarkoidozom mogu nastati u očima bez ikakvih drugih znakova inflamacije. Infiltrati imaju tendenciju da se pružaju od predela papile vidnog živca na konfluentan ameboidan način. Dobro reaguju na terapiju kortikosteroidima i mogu biti prva manifestacija sistemske sarkoidoze (167).

Ablacija retinalnog pigmentnog epitela je takođe opisivana u sklopu sarkoidoze oka (168). Serozna ablacija retine u predelu zadnjeg pola oka može nastati udruženo sa angiitisom pluća u sklopu sarkoidoze (169). Smatra se da mehanizam nastanka subretinalne eksudacije uključuje promene u perfuziji i propustljivosti horoidalnih krvnih sudova, koji dovode do povećane količine tečnosti u horoidalnoj međuceljskoj supstanci sa daljim širenjem u subretinalni prostor. Druge, ređe manifestacije uključuju zadnji skleritis sa anularnom cilio-horoidalnom ablacijom koja dovodi do glaukoma zatvorenog ugla (138).

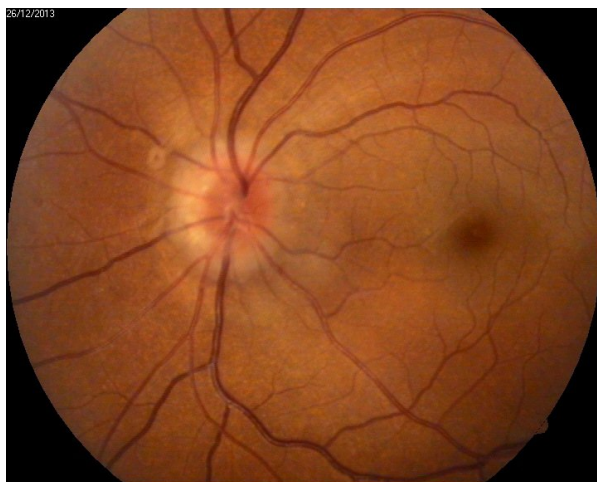
1.8.4. Neurooftalmološke manifestacije

Neurološke manifestacije sarkoidoze su raznovrsne i prisutne kod 5-13% pacijenata sa sistemskom sarkoidozom (170,171). Prisustvo promena na zadnjem segmentu oka je udruženo sa neurološkom formom bolesti u 27% slučajeva. Neurološke manifestacije čine: direktno zahvatanje vidnog živca zapaljenskim procesom (u 1-5% slučajeva) (111), paralize/pareze kranijalnih nerava (113,172,173), encefalopatija, poremećaje hipotalamusa i hipofize (174), sindrom hijazme vidnog živca, poremećaji motiliteta (113,171) i promene u reakciji zenice na svetlost (175). Paraliza facijalisa je

najčešća manifestacija neurosarkoidoze a opravak je najčešće spontan. Osim toga moguće su paralize okulomotornog (slika 10), trohlearnog i abducentnog nerva. Zahvaćenost vidnog živca može biti uzrokovana ili direktnom infiltracijom sarkoidalnog zapaljenskog tkiva (slika 11), ili kompresijom moždanog tkiva, ili hroničnim meningitisom ili širenjem promena sa zadnjeg segmenta oka. Zahvaćenost vidnog živca predstavlja indicaciju za sistemsko lečenje. Dijagnozu je često teško postaviti, jer klinička slika može diferencijalno dijagnostički podsećati na druga oboljenja, npr. multiplu sklerozu ili druge uveo-meningealne sindrome (176).



Slika 10. Paraliza okulomotorijusa sa posledičnom ptozom i poremećajem motiliteta (ophthalmoplegia externa) u sklopu neurosarkoidoze



Slika 11. Papilitis i periflebitis u sklopu neurosarkoidoze

1.8.5. Sarkoidoza oka kod dece

Sarkoidoza je relativno retka kod dece i predstavlja neuobičajen uzrok uveitisa u ovoj starosnoj grupi. Bolest može postojati u okviru porodica, što ukazuje da određeni genetski faktori i faktori sredine mogu biti uključeni u etiopatogenezu. Postoje dve starosne grupe obolelih od sarkoidoze u dečijem dobu. Deca ispod četiri godine starosti imaju karakterističan trijas: osip, uveitis i tenosinovitis. Ipak, sarkoidoza češće nastaje kod starije dece (8–15 godina) i karakteriše je tipično zahvatanje pluća i promene na očima, koži, jetri, slezini. Trebalo bi posumnjati na sarkoidozu oka kod dece sa uveitisom u slučaju prisustva mutton-fat (slaninastih) precipitata na endotelu rožnjače, kada postoje promene na prednjem i zadnjem segmentu oka ili kada tenosinovitis zahvata više zglobova. Prognoza toka bolesti je kod dece povoljnija nego kod odraslih (177).

1.8.6. Dijagnostičke procedure kod sarkoidoze oka

Fluoresceinska angiografija je važna dijagnostička procedura u ispitivanju očuvanosti integriteta zida krvnih sudova i stepena ishemije horioretine jer omogućava vizuelizaciju zona kapilarne neperfuzije. Bojenje krvnih sudova i propuštanje mogu ukazivati na aktivni vaskulitis (114). Difuzno propuštanje krvnih sudova nalik na paprat (fern-like) se može videti na angiografiji (178). Takođe, makularni edem se često može jasnije videti angiografski nego klinički.

Indocijanin grin (indocyanine green) angiografija omogućava vizualizaciju horoidalnih lezija, prvenstveno sarkoidnih granuloma (179). Osim toga, poremećaj horoidalne cirkulacije je uočen u okviru sarkoidoze čak i u odsustvu vizuelnih simptoma ili retinalnih lezija (180), a indocijanin grin angiografija omogućava uvid u stepen i raširenost horoidalne ishemije (179).

Optička koherentna tomografija (optical coherence tomography, OCT) je značajna tomografska dijagnostička metoda koja omogućuje uvid u mikrostrukturu slojeva retine i dijagnostikuje eventualno oštećenje/defekte unutar slojeva retine i delom horoidee, kao i prisustvo edema, eksudata ili krvi. Veoma je korisna za dijagnostikovanje i praćanje finih mikroskopskih promena koje ne moraju biti klinički

evidentne kao što su: epiretinalne membrane, cistoidni edem u makuli, neovaskularne membrane ili atrofija retinalnih slojeva (181).

1.9. Diferencijalna dijagnoza sarkoidoze oka

Diferencijalna dijagnoza sarkoidoze oka je veoma široka i u zavisnosti od mesta prezentacije može biti (147,182):

- I. Diferencijalna dijagnoza prednjih granulomatoznih uveitisa:
 1. Tuberkuloza
 2. Sifilis
 3. Lepra
 4. Toksoplazmoza
 5. Herpetični uveitisi
 6. Multipla skleroza (MS)
 7. Vogt-Kayanagi-Harada sindrom
 8. Ciste i tumori dužice (primarni i metastatski)
 9. Leukemijski infiltrati

- II. Diferencijalna dijagnoza intermedijalnih uveitisa:
 1. Lajamska bolest (borelioza)
 2. Bolest mačijeg ogreba (bartoneloza)
 3. Tuberkuloza
 4. MS
 5. HTLV-1 infekcija

- III. Diferencijalna dijagnoza zadnjih granulomatoznih uveitisa:
 1. Tuberkuloza
 2. Sifilis
 3. Toksoplazmoza
 4. Kandidijaza
 5. Vogt-Kayanagi-Harada sindrom

6. White dot sindromi (APMPPE, serpiginozni horoiditis, multifokalni horioretinitis i panuveitis) (162,163,166)
7. Birdshot horioretinitis
8. Reaktivna limfoidna hiperplazija
9. Primarni intraokularni limfom

IV. Diferencijalna dijagnoza vaskulitisa retine:

1. Tuberkuloza
2. Akutna retinalna nekroza
3. Sifilis
4. Toksoplazmoza
5. Lajamska bolest (borelioza)
6. Morbus Behçet
7. MS
8. Primarni intraokularni limfom

V. Diferencijalna dijagnoza edema vidnog živca:

1. Druze vidnog živca
2. Infiltracija malignim ćelijama
3. Edem vidnog živca kod povišenog intrakranijalnog pritiska (intrakranijalni ekspanzivni proces, benigna intrakranijalna hipertenzija)
4. Edem vidnog živca kod vaskularne patologije (prednja ishemička optička neuropatija, maligna hipertenzija, venska okluzija)
5. Edem vidnog živca kod inflamatornih uzroka - papilitis:
 - a. infektivne etiologije
 - b. parainfektivni
 - c. neurološki - MS, akutni stadijum Leberove hereditarne optičke neuropatije
6. Edem vidnog živca kod toksične etiologije ili usled nutritivne deficijencije

- VI. Diferencijalna dijagnoza folikularnog konjunktivitisa:
1. Herpetični
 2. Adenovirusni
 3. Hlamidijalni
 4. Trahom
 5. Molluscum contagiosum
 6. Toksični
- VII. Diferencijalna dijagnoza skleritisa:
1. Tuberkuloza
 2. Herpetični skleritis i episkleritis
 3. Reumatoidni artritis
 4. Sistemski vaskulitisi (Wegener-ova granulomatoza, sistemski lupus erythematosus, poliarteritis nodosa)
 5. Seronegativne spondiloartropatije (ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis, Reiter-ov sindrom, zapaljenska bolest creva)
 6. Relapsni polihondritis
- VIII. Diferencijalna dijagnoza orbitalne inflamacije:
1. Sjögren-ov sindrom
 2. Orbitopatija Graves
 3. Sistemski vaskulitisi (Wegenerova granulomatoza)
 4. Reaktivna limfoidna hiperplazija
 5. Orbitalni limfom
 6. Primarni tumori suzne žlezde
 7. Idiopatski orbitalni pseudotumor i orbitalni miozitis

1.10. Komplikacije sarkoidoze oka

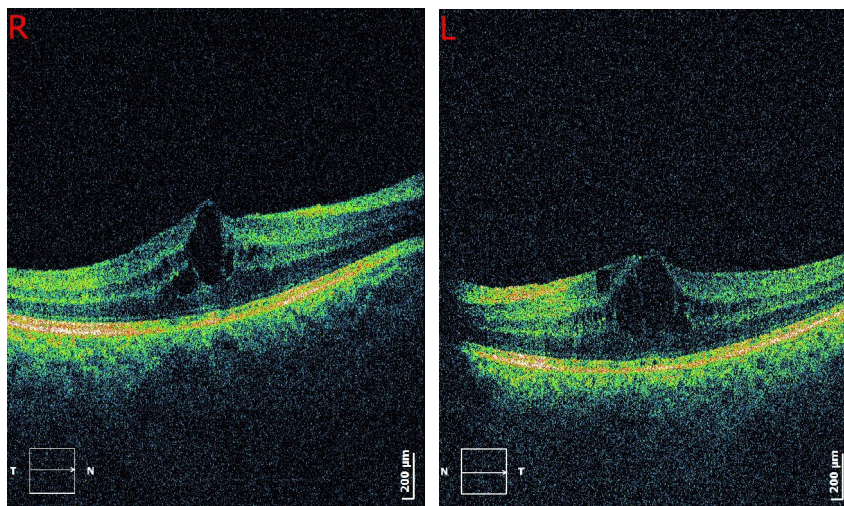
Najčešće komplikacije sarkoidoze oka koje mogu dovesti do prolaznog ili trajnog pada vidne oštine su:

1. Komplikovana katarakta
2. Sekundarni glaukom
3. Cistoidni edem makule
4. Neovaskularizacija retine

Najznačajnije komplikacije prednjeg uveitisa čine katarakta i glaukom. Zadnja subkapsularna zamućenja u sočivu mogu nastati usled uveitisa, ili lokalne i sistemske primene kortikosteroida. Akova i Foster su ispitivali ishod operacije katarakte kod pacijenata sa sarkoidozom oka i utvrdili da implantacija zadnjekomornog intraokularnog sočiva daje dobre rezultate ako se izvede kada je postignuta potpuna kontrola intraokularne inflamacije. Prethodno postojeća retinalna patologija i/ili glaukom, kao posledica nekontrolisane intraokularne inflamacije, mogu uzrokovati trajna strukturna oštećenja koja utiču na finalnu vidnu oštrinu (183).

Jedan od najvažnijih prognostičkih faktora za vidnu funkciju kod sarkoidoze oka je prisustvo sekundarnog glaukoma (184). Glavni uzroci glaukoma su: glaukom otvorenog ugla (usled inflamacije opstrukcija zapaljenskim ćelijama i proteinima ili trabekulitisa), glaukom zatvorenog ugla (usled pupilarnog bloka ili postojanja perifernih prednjih sinehija), steroidima indukovani i neovaskularni glaukom (185). Rubeoza može biti posledica hroničnog zapaljenja, ali češće nastaje usled ishemije uzrokovane opsežnim isključivanjem retinalne kapilarne mreže. Inflamacija prednjeg segmenta oka najčešće dobro reaguje na lokalnu terapiju kortikosteroidima, ali kod predisponiranih osoba može doći do povišenja intraokularnog pritiska (steroid response), pa je njima neophodna antiglaukomna terapija. Još jedan od razloga za sekundarni glaukom može biti abnormalnost endotela Schlemm-ovog kanala sa kanalitisom koji podseća na mikroangiopatiju poput one viđene u biopsiranim preparatima kože i pluća obolelih od sarkoidoze (184).

Cistoidni edem makule (CME) je glavni uzrok pada vida kod sarkoidoze oka (slika 12) (186). Žene i stariji pacijenti imaju višu stopu CME i lošiju vidnu oštrinu. CME se češće javlja kao komplikacija intermedijalnih i zadnjih uveitisa, kao i kod dužeg trajanja inflamacije oka (186). Najčešće se dijagnostikuje pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) i fluoresceinske angiografije (178). Dobro reaguje na lečenje steroidima, ali nekada može biti neophodno uvesti i imunosupresivne agense.



Slika 12. OCT nalaz kod bilateralnog hroničnog cistoidnog edema makule kao komplikacije sarkoidnog vaskulitisa retine: hiporeflektivni, optički prazni prostori odgovaraju subfovealnim cistama.

Neovaskularizacija retine se javlja kod oko 11% pacijenata sa promenama na zadnjem segmentu oka i smatra se da je uzrokovana različitim angiogenim faktorima. Neovaskularizacija može nastati usled teške nekontrolisane intraokularne inflamacije i/ili okluzije inflamiranih retinalnih krvnih sudova praćenih kapilarnom neperfuzijom i posledičnom ishemijom (187). Neovaskularizacija može nastati u predelu makule (188), papile vidnog živca (156) ili na perifernoj retini. Visoke stope vitrealne hemoragije su nađene kod mladih pacijenata sa periflebitisom retine (više nego kod starijih pacijenata). Neovaskularizacija najčešće dobro reaguje na antiinflamatorne agense i/ili antitela na vaskularni endotelni faktor rasta (anti-VEGF), ako je uzrok zapaljenje, a laser fotokoagulacija može biti neophodna ukoliko postoji ishemija retine.

1.10.1. Klinički tok i prognoza sarkoidoze oka

Sarkoidoza oka ima benignan tok i oko 72% pacijenata zadrži dobar vid (94). Ipak, dugotrajno, progresivno intraokularno zapaljenje vodi ka slabljenju vidne funkcije, a panuveitis i periferni multifokalni horoiditis su glavni uzroci pada vida (189). Oštećenje vida može biti uzrokovano sekundarnim glaukomom, cistoidnim edemom makule ili oštećenjem vidnog živca (184,190). Nepovoljan klinički tok je verovatniji kod starijih osoba, crne rase, ženskog pola, hroničnog toka bolesti, zahvaćenosti zadnjeg segmenta i postojanja komplikacija uveitisa (94,191).

Cilj lečenja je kontrola zapaljenskog procesa, a primena lokalnih, periokularnih ili sistemskih kortikosteroida uz imunosupresive može biti neophodna. Kod većine pacijenata dugoročna prognoza po vid je dobra.

1.11. Lečenje sarkoidoze oka

Aktivna očna bolest može postojati bez simptomatske sistemske bolesti. Ako se ne leči, uveitis može dovesti do teškog pada vida usled cistoidnog edema makule, vitiritisa, katarakte, sekundarnog glaukoma i vitrealne hemoragije usled neovaskularizacije retine. Cilj lečenja je kontrola zapaljenskog procesa primenom lokalnih, periokularnih ili sistemskih kortikosteroida (142), i u refrakternim slučajevima imunosupresiva i imunomodulatornih agenasa (192).

Kortikosteroidi predstavljaju osnovu u terapiji sarkoidoze oka. Lokalizacija i težina bolesti indikuje način primene (lokalna, peribulbarna ili sistemska terapija). U slučajevima hroničnog zapaljenja, prednji uveitis se leči lokalnom primenom kortikosteroida i cikloplegika kako bi se sprečio nastanak sinehija. Osnovne indikacije za uvođenje sistemske terapije su: optički neuritis i teški zadnji uveitis koji ugrožava vid. Početna doza zavisi od težine bolesti, ali često su neophodne visoke doze kako bi bolest ušla u remisiju ili mirnu fazu intraokularne inflamacije. Potom, se postupno snižava doza leka, a produžen tretman niskim dozama se najčešće koristi kako bi se postigla kontrola bolesti. Krvni pritisak, nivo šećera u krvi i telesna težina bi trebalo da se prate kod svih pacijenata. Osnovni razlog za neuspeh sistemske terapije

kortikosteroidima je neadekvatna početna doza leka (142,193,194). Periokularne injekcije steroida i intravitrealna primena triamcinolona su korisna pomoćna terapija kod refrakternih slučajeva uveitisa (94).

U slučajevima kada nije moguće postići kontrolu intraokularne inflamacije, neophodno je u terapiju uvesti imunosupresive. Iako ovi agensi imaju očigledno povoljno dejstvo kod odabranih pacijenata, za sada nema randomizovane kontrolisane kliničke studije njihove efikasnosti. Ipak, metotreksat, mikofenolat mofetil i infliksimab su se pokazali kao uspešni u lečenju sarkoidoze oka (195,196). Osim toga, najnovije studije ukazuju na značaj biološke terapije u kontroli najtežih formi sistemske i očne bolesti (192,197).

Hirurške intervencije na oku se izvode u mirnoj fazi, tj. kada nema aktivne inflamacije. Zapaljenje mora biti pod kontrolom preoperativno, a hirurgija se izvodi uz korišćenje kortikosteroida, posebno kod pacijenata sa zahvatanjem zadnjeg segmenta oka zapaljenskim procesom ili istorijom CME. Fakohirurgija kataraktogenog sočiva i implantacija veštačkog zadnjekomornog sočiva predstavlja efikasnu proceduru kojom je moguće postići dobru vidnu oštrinu. Najznačajniji uzroci za sniženu vidnu oštrinu nakon hirurgije katarakte su: nastanak sekundarne katarakte, CME, prethodno glaukomatozno oštećenje vidnog živca ili oštećenje zadnjeg segmenta oka zapaljenskim procesom (183,186). Retko, implantacija intraokularnog sočiva nakon operacije katarakte dovodi do zapaljenske reakcije sa nastankom inflamatorne membrane uprkos primeni antiinflamatornih lekova.

Sekundarni glaukom je česta komplikacija sarkoidnog uveitisa i može biti uzrokovan opstrukcijom drenažnog puta inflamatornim ćelijama i debrijem, zatvaranjem komornog ugla perifernim prednjim sinehijama ili kod kompletne okluzije zenice (iris bombé) ili može biti uzrokovan primenom kortikosteroida kod podložnih osoba. Najčešće, skok IOP-a se može kontrolisati antiglaukomnom lokalnom medikamentnom terapijom uz kontrolu inflamacije kortikosteroidima. U slučajevima sekundarnog glaukoma koji ne reaguje na maksimalnu lokalnu terapiju, neophodna je hirurška intervencija i to: trabekulektomija sa primenom antimetabolita (5-fluorouracil ili mitomicin C) (184) ili primena drenažnih sistema.

U odsustvu kapilarne neperfuzije, retinalna neovaskularizacija može regredirati spontano ili nakon primene sistemske antiinflamatorne terapije (188). Ako sistemski kortikosteroidi ne postignu željeni uspeh, intravitrealna primena antagonista vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) može dovesti do regresije membrane (198). Kod slučajeva sa dugo prisutnom neovaskularizacijom i ishemijom, laser fotokoagulacija je metod izbora (187). Laser fotokoagulaciju bi trebalo izvoditi u mirnoj fazi kako bi se sprečio nastanak ili pogoršanje CME (94,187). Vitrektomija može biti neophodna za slučajeve sa dugotrajnom vitrealnom hemoragijom, rezidualnim zamućenjima u vitreusu ili ablacijom retine (187,199).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Radna hipoteza:

Postoji korelacija između dužine trajanja bolesti, stadijuma progresije plućne sarkoidoze i tipa očnih promena.

2.2. Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati učestalost i tip očnih promena kod pacijenata sa plućnom sarkoidozom
2. Ispitati povezanost demografskih karakteristika (starost i pol) sa očnom i plućnom sarkoidozom
3. Ispitati povezanost dužine trajanja, kliničkog toka i stepena progresije plućne bolesti (prema radiografskom nalazu) i očnih manifestacija kod pacijenata sa sarkoidozom
4. Ispitati povezanost nivoa ACE u serumu i očnih manifestacija kod pacijenata sa sarkoidozom oka
5. Ispitati prisustvo sistemskih promena i promena na očima u sklopu neurosarkoidoze i uporediti ih u odnosu na osobe koje nemaju zahvatanje centralnog nervnog sistema.
6. Ispitati učestalost komplikacija očne sarkoidoze i njihov uticaj na vidnu oštrinu
7. Analizirati modalitete lečenja pacijenata sa sarkoidozom pluća i oka

S obzirom na to da učestalost i kliničke karakteristike sarkoidoze oka nisu nikada ispitivane u Srbiji, sproveli smo istraživanje u referentnoj ustanovi za sarkoidozu u Srbiji, Odeljenju za oboljenja plućnog intersticijuma, sarkoidozu i druge granulomatoze, Klinike za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu kako bi analizirali učestalost sarkoidoze oka, povezanost sa sistemskim promenama u sklopu sarkoidoze i modalitete lečenja.

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

3.1. Tip studije: Studija preseka

3.2. Mesto i period istraživanja

Bolnička serija svih konsektivnih pacijenata lečenih na Klinici za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije (KCS) u Beogradu, pregledanih na Odeljenju za uveitise, Klinike za očne bolesti, KCS, u periodu od januara 2012. do decembra 2014. godine (36 meseci).

3.3. Selekcija ispitanika

Ukupan broj pacijenata registrovanih na Klinici za plućne bolesti u periodu od 2000-2010 godine zbog plućne sarkoidoze je 1.493 (N), odnosno prosečno 136 godišnje. U odnosu na ukupnu populaciju Srbije od 7.276.195 stanovnika, prema podacima Republičkog zavoda za statistiku iz 2011. godine (200), dolazi se do aproksimativne vrednosti proporcije obolelih od plućne sarkoidoze (prevalence) $\pi = N \times 100.000 / 7.276.195$ što je 20,5 na 100.000 (ili 0,02%), što je u skladu sa podacima iz literature.

Veličina uzorka proračunata je prema prema formuli: $n = [z^2 \times \pi \times (1-\pi)] / E^2$,
gde je:

n - dovoljan broj jedinica posmatranja u uzorku,

z - za tačnost od 95%, z= 1,96

π - proporcija obolelih od plućne sarkoidoze (0,02%)

E - preciznost ocene (0,5%)

Na osnovu primenjene formule, u studiju bi, za preciznost ocene od 0,5%, trebalo biti uključeno 32 pacijenta sa dokazanom plućnom sarkoidozom. Ipak, planirano je da u studiju budu uključeni svi konsektivni pacijenti lečeni zbog plućne sarkoidoze u zadatom periodu.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- postavljena dijagnoza plućne sarkoidoze na osnovu
- 1. pozitivnog radiografskog nalaza grudnog koša (tabela 3) i
- 2. patohistološkog nalaza nekazeoznih sarkoidnih granuloma nakon biopsije

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- 1. nepristanak bolesnika na učešće u studiji
- 2. nepokretni pacijenti, koji ne mogu biti pregledani u ambulantnim uslovima (usled neuroloških ili internističkih komplikacija)

3.4. Instrumenti merenja

Demografski podaci (starost, pol, mesto boravka, zanimanje, bračno stanje), podaci o bolesti (dužina trajanja bolesti, zahvatanje pojedinih organa sarkoidozom, druge bolesti, prethodno lečenje, potencijalne komplikacije) i porodična anamneza su prikupljeni upitnikom i proveravani iz medicinske dokumentacije (istorije bolesti).

Evaluacija plućne bolesti obavljena je na osnovu medicinske dokumentacije (istorije bolesti) iz koje su dobijani podaci o dužini trajanja i toku bolesti, radiografskom stadijumu sarkoidoze pluća (1. do 4.) (86), ekstrapulmonalnim manifestacijama kao i vrednostima serumskog angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i nivoa 24h kalcijuma u urinu. Aktivnost ACE je određivana u laboratoriji za Kliničku biohemiju KCS, spektrofotometrijskim metodom, primenom komercijalnog testa proizvođača Trinity Biotech, St. Louis, USA, na automatizovanom analizatoru Olympus AU 2700 (firme Beckman Coulter Biomedical Ltd).

Svim bolesnicima je urađen kompletan oftalmološki pregled koji podrazumeva: određivanje vidne oštine (uz optičku korekciju) pomoću Snellen-ovog optotipa, merenje intraokularnog pritiska aplanacionom tonometrijom po Goldmann-u, pregled prednjeg segmenta oka na biomikroskopu, pregled zadnjeg segmenta oka indirektnom oftalmoskopijom pomoću lupe od 90D i pomoću Goldmann-ovog stakla sa tri ogledala, merednje produkcije suza pomoću Schirmerovog testa, određivanje kvaliteta suznog

filma na osnovu vremena prekida suznog filma (Tear Break Up Time, T-BUT) i bojenja površine oka bojom Rose bengal.

Dijagnoza intraokularne sarkoidoze postavljena je prema kriterijumima internacionalne studijske grupe za sarkoidozu oka (International Workshop on Ocular Sarcoidosis, IWOS) (12).

U odabranim slučajevima tj. ako postoje indikacije rađeno je:

1. Biopsija promena sa kože, konjunktive, suzne žlezde ili orbite i patohistološki pregled dobijenog materijala - ako postoje promene na koži, konjunktivi, suznoj žlezdi ili u orbiti dostupne direktnoj biopsiji ili aspiracionoj biopsiji pomoću igle. Uzorke su uzimali oftalmolozi, a patohistološka analiza je vršena u patohistološkoj laboratoriji na Klinici za očne bolesti, KCS
2. Fotofundus i fluoresceinska angiografija (FA) - metoda kojom se pomoću kontrasta ubrizganog u venu cubiti, a koji potom dospeva u sistemsku cirkulaciju, vizualizuje vaskulatura (arterije, a potom i vene) sudovnjače i mrežnjače. Pacijentima se ubrizga 20% rastvor fluoresceina, a sukcesivni snimci očnog dna se registruju pomoću fundus kamere VISUCAM lite Digital Camera, proizvođača Carl Zeiss. Koristi se u slučajevima postojanja vaskulitisa retine, cistoidnog edema makule, horioretinitisa, granuloma na zadnjem segmentu oka uključujući i vidni živac, i horoidalne neovaskularizacije.
3. Optička koherentna tomografija (OCT) - tomografska metoda kojom se vizualizuje retina po slojevima, Bruchova membrana i delom horoidea u visokoj rezoluciji od 10 μm . Korišćen je spektralni optički koherentni tomograf (Spectral Optical Coherence Tomography System) proizvođača Copernicus. Osnovne indikacije za primenu ove metode su dijagnostika i kvantifikacija promena poput cistoidnog edema makule, hemoragija u makuli, horoidalne neovaskularizacije, infiltrata, edema i ablacije retine.

3.5. Statistička analiza

- I. Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene:
 - Mere centralne tendencije: aritmetička sredina (\bar{x})
 - Mere varijabiliteta: standardna devijacija (SD)

- II. Od metoda analitičke statistike u radu su korišćene:
 - a. metode za procenu značajnosti razlike i to:
 - Hi-kvadrat test (χ^2 test)
 - Fišerov test tačne verovatnoće
 - Student-ov t test
 - Mann Whitney test

 - b. metode za procenu značajnosti povezanosti i to:
 - Univarijantna logistička regresiona analiza
 - Multivarijantna logistička regresiona analiza
 - Korelaciona analiza

Kao statistički značajan rezultat, smatrana je vrednost $p < 0,05$.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4. REZULTATI

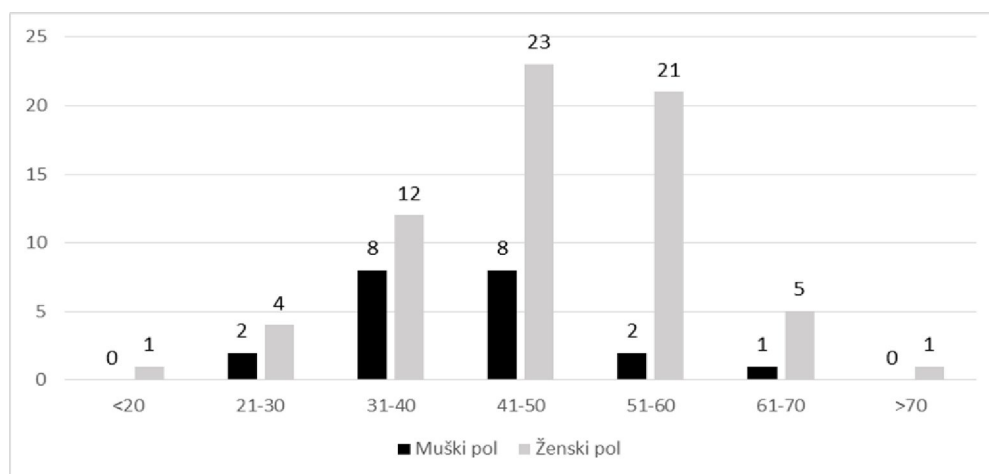
4.1. Demografske karakteristike pacijenata

Ukupno je pregledano 88 pacijenata sa patohistološki dokazanom sarkoidozom pluća. Većina pacijenata je bilo ženskog pola (76,1%), dok je manje od četvrtine pacijenata bilo muškog pola (23,9%). Prosečna starosna dob pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća bila je $45,7 \pm 10,6$ godina i varirala je od 20 do 72 godine. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa sarkoidozom pluća prikazane su u tabeli 1.

Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze kod osoba ženskog pola bila je $47,1 \pm 10,5$ godina, a kod muškog pola $41,1 \pm 10,1$ godinu. Žene su u vreme postavljanja dijagnoze plućne sarkoidoze bile značajno starije od muškaraca ($p= 0,023$) (grafikon 2).

Prosečno trajanje sarkoidoze pluća do oftalmološkog pregleda bilo je $5,5 \pm 7,4$ godine, a variralo je od 0 do 33 godine. Prosečno, sarkoidoza pluća je kod osoba muškog pola trajala $4,6 \pm 5,4$ godine, a kod osoba ženskog pola $5,8 \pm 8,0$ godina. Nije bilo statistički značajne razlike u dužini trajanja sarkoidoze pluća do oftalmološkog pregleda među polovima ($p> 0,05$).

Grafikon 2. Raspodela pacijenata prema polu i starosnoj dobi u vreme postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća



4.2. Sarkoidoza pluća

Osnovne demografske (uključujući pol, porodičnu anamnezu sarkoidoze, starost pri postavljanju dijagnoze sarkoidoze pluća, trajanje sarkoidoze pluća pre postavljanja dijagnoze sarkoidoze oka) i kliničke karakteristike u ispitivanoj grupi od 88 pacijenata sa sarkoidozom pluća (nivo serumskog ACE, nivo 24h kalcijuma u urinu, radiološki stadijum sarkoidoze pluća, klinički tok bolesti i učestalost ekstrapulmonalnih manifestacija bolesti), su prikazane u tabeli 5.

Tabela 5. Kliničke i demografske karakteristike pacijenata sa sarkoidozom pluća

Variabla	Broj pacijenata	Raspon	%
Pol			
Ženski	67		76,1
Muški	21		23,9
Pozitivna porodična istorija sarkoidoze	4		4,5
Starost pri dijagnostikovanju sarkoidoze pluća (godine; X ± SD)	45.7 ± 10.6	20-72	
< 20	1		1,1
21-30	6		6,8
31-40	20		22,7
41-50	31		35,2
51-60	23		26,1
61-70	6		6,8
> 70	1		1,1
Trajanje sarkoidoze pluća pre postavljanja dijagnoze sarkoidoze oka (godine; X ± SD)	5,5 ± 7,4	0-33	
Nivo ACE u serumu (IU/l)	59,0 ± 4,1	12-183	
Nivo kalcijuma u 24h urinu (mmol/dan)	4,1 ± 1,8	0,9-10,7	
Radiološki stadijum sarkoidoze pluća			
I	57		64,8
II	27		30,7
III	3		3,4
IV	1		1,1

Klinički tok		
Akutni	26	29,6
Hronični	17	19,3
Akutni početak i hronični tok	45	51,1
Broj recidiva sarkoidoze pluća		
0	60	68,2
1	13	14,8
2	13	14,8
3	1	1,1
4	1	1,1
Sarkoidoza drugih organa		
Koža	25	28,4
Neurosarkoidoza	23	26,1
Periferni limfni čvorovi	5	5,7
Srce	4	4,5
Jetra	4	4,5
Slezina	2	2,3
Kosti	1	1,1
Tiroidna žlezda	1	1,1

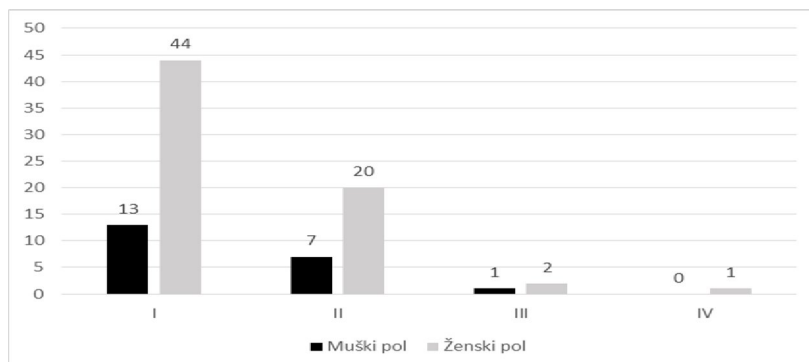
SD: standardna devijacija; OS: očna sarkoidoza; ACE: angiotenzin konvertujući enzim

Što se tiče razlika u sistemskim manifestacijama sarkoidoze u zavisnosti od pola, osobe muškog pola su značajno češće imale sarkoidozu jetre (14,3%), u odnosu na osobe ženskog pola (1,5%) ($p=0,041$), dok su osobe ženskog pola značajno češće imale sarkoidozu kože (35,8%) u odnosu na osobe muškog pola (4,8%) ($p=0,005$).

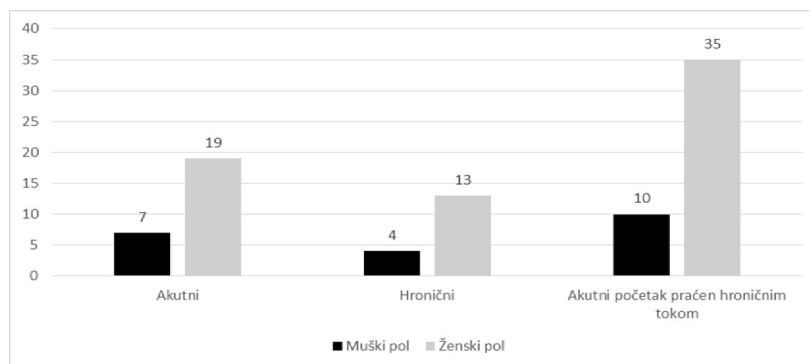
Nije bilo drugih razlika između polova u plućnim i ekstrapulmonalnim manifestacijama sarkoidoze, stadijumu sarkoidoze, kliničkom toku i primenjenoj terapiji i to:

- vrednostima serumskog ACE i 24h Ca u urinu između osoba muškog ($66,7 \pm 34,8$ IU/l i $4,3 \pm 2,2$ mmol/dan, respektivno) i ženskog pola ($56,4 \pm 28,8$ IU/l i $4,0 \pm 1,8$ mmol/dan, respektivno) ($p > 0,05$).
- stadijumima sarkoidoze pluća ($p=0,906$); u obe grupe pacijenata, najčešće su bili zastupljeni početni stadijumi sarkoidoze pluća (I i II), i to I stadijum kod 61,9% muškaraca i 65,7% žena; II stadijum kod 33,3% muškaraca i 29,8% žena, III stadijum kod 4,8% muškaraca i 3,0% žena; IV stadijum kod 0% muškaraca i 1,5% žena (grafikon 3)
- kliničkom toku sarkoidoze pluća ($p=0,904$); u obe grupe pacijenata, najčešći je bio akutni početak bolesti praćen hroničnim tokom kod 47,6% muškaraca i 52,2% žena, potom akutni početak bolesti kod 33,3% muškaraca i 28,4% žena, dok je najređi bio hroničan početak bolesti kod 19,0% muškaraca i 19,4% žena (grafikon 4)
- broju recidiva sarkoidoze pluća ($p=0,843$); najčešće su bili u pitanju pacijenti sa prvim atakom bolesti ili jednim ili dva recidiva bolesti (grafikon 5)
- prisustvu neurosarkoidoze ($p=0,254$); neurosarkoidoza je bila dijagnostikovana kod 14,3% muškaraca i 29,9% žena
- primenjenoj terapiji sarkoidoze pluća koja je uključivala raniju primenu pronizona (pacijent u remisiji i trenutno bez terapije), dugotrajnu primenu niskih doza pronizona, plaquenila, metotreksata, kombinacija pronizon i plaquenil ili pronizon i metotreksat ($p=0,405$)

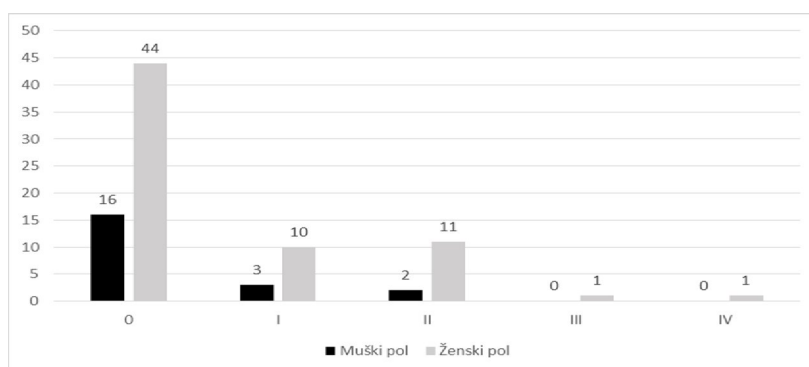
Grafikon 3. Raspodela prema radiološkom stadijumu sarkoidoze pluća osoba muškog i ženskog pola ($p > 0,05$)



Grafikon 4. Klinički tok sarkoidoze pluća kod osoba muškog i ženskog pola ($p > 0,05$)



Grafikon 5. Broj recidiva sarkoidoze pluća kod osoba muškog i ženskog pola ($p > 0,05$)

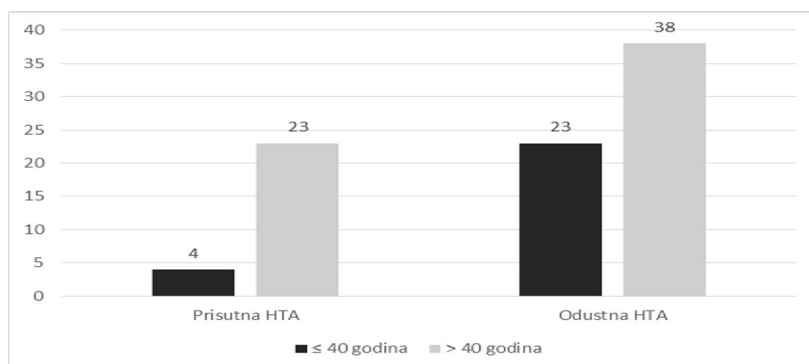


Osobe koje su bile mlađe od 40 godina su značajno češće imale sarkoidozu kože (44,4%), u odnosu na osobe starije od 40 godina (21,3%) ($p= 0,040$) (grafikon 8). Osim toga, kao što bi se moglo i očekivati, osobe koje su bile starije od 40 godina su značajno češće lečile hipertenziju (37,7%), u odnosu na osobe mlađe od 40 godina (14,8%), ($p= 0,044$) (grafikon 6).

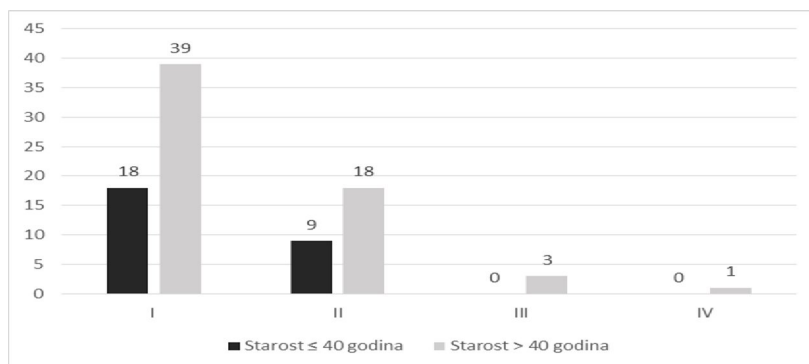
U zavisnosti od starosnih grupa (pacijenti stari ≤ 40 godina i pacijenti stariji od 40 godina), nije bilo značajne razlike u:

- radiološkom stadijumu sarkoidoze pluća ($p= 0,597$). U obe grupe pacijenata, najčešće su bili zastupljeni početni stadijumi bolesti (I i II), i to I stadijum kod 66,7% osoba mlađih od 40 godina i 63,9% osoba starijih od 40 godina, II stadijum kod 33,3% osoba mlađih od 40 godina i 29,5% starijih od 40 godina, dok su III i IV stadijum postojali samo kod osoba starijih od 40 godina (4,9% i 1,6% respektivno) (grafikon 7)
- kliničkom toku sarkoidoze pluća ($p= 0,757$). U obe grupe pacijenata, najčešće je bio zastupljen akutni početak praćen hroničnim tokom bolesti i to kod 55,6% osoba mlađih od 40 godina i 49,2% osoba starijih od 40 godina, potom akutni početak bolesti kod 29,6% osoba mlađih od 40 godina i 29,5% osoba starijih od 40 godina, dok je najređi bio hronični tok bolesti kod 14,8% osoba mlađih od 40 godina i 21,3% osoba starijih od 40 godina (grafikon 8).
- broju recidiva sarkoidoze pluća ($p= 0,867$). U grupi pacijenata mlađih od 40 godina, jedan recidiv bolesti je imalo 14,8%, a dva recidiva 18,5%. U grupi pacijenata starijih od 40 godina, jedan recidiv bolesti je imalo 14,8%, dva recidiva 13,1%, tri recidiva 1,6% i četiri recidiva 1,6% pacijenata (grafikon 9).
- prisustvu neurosarkoidoze ($p= 1,000$), koja je postojala kod 25,9% osoba mlađih od 40 godina i 26,2% osoba starijih od 40 godina.
- terapiji sarkoidoze pluća ($p= 0,699$) koja je uključivala nekadašnju primenu pronizona (pacijent u remisiji i trenutno bez terapije), dugotrajnu primenu niskih doza pronizona, plaquenila, metotreksata, kombinacija pronizon i plaquenil ili pronizon i metotreksat.

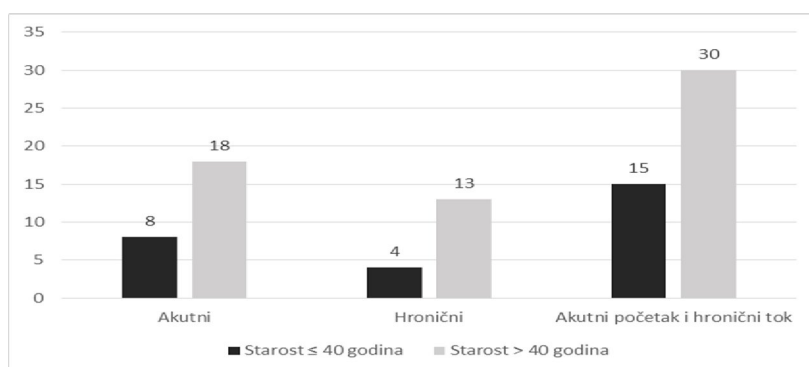
Grafikon 6. Zastupljenost hipertenzije u odnosu na životnu dob pacijenata sa sarkoidozom pluća



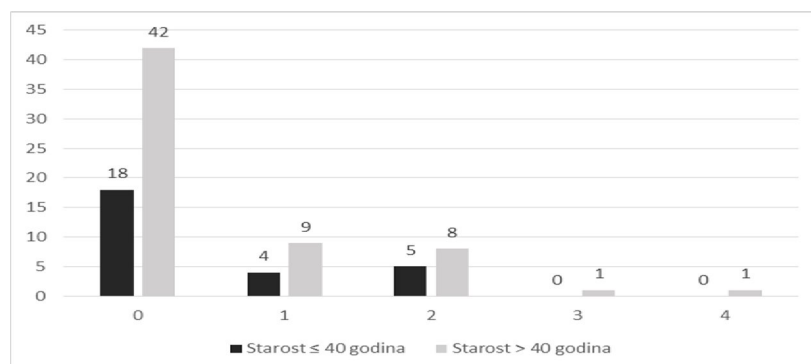
Grafikon 7. Zastupljenost različitih radioloških stadijuma sarkoidoze pluća u odnosu na životnu dob pacijenata



Grafikon 8. Klinički tok sarkoidoze pluća u odnosu na životnu dob pacijenata



Grafikon 9. Broj recidiva sarkoidoze pluća u odnosu na životnu dob pacijenata



U tabeli 6 prikazane su korelacije između demografskih karakteristika i sistemskog nalaza, odnosno plućnih i ekstrapulmonalnih manifestacija bolesti.

Tabela 6. Korelacije između sistemskog nalaza kod pacijenata sa sarkoidozom pluća

	Koeficijent korelacije - r	p
Pol korelira sa		
Prisustvom sarkoidoze jetre	-0,2174	0,056
Prisustvom kožnih promena	0,2619	0,021
Starost u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća korelira sa		
Radiološkim stadijumom sarkoidoze pluća	0,3049	0,007
Tokom sarkoidoze pluća	0,2912	0,010
Dužinom trajanja sarkoidoze pluća	-0,2193	0,054
Prisustvom kožnih promena	-0,2283	0,044
Prisustvom reumatoloških promena	-0,2160	0,058
Dužina trajanja sarkoidoze pluća korelira sa		
Broj recidiva	0,3066	0,006
Dužina trajanja neurosarkoidoze	0,3246	0,004
Prisustvom reumatoloških promena	0,4589	0,000
Radiološki stadijum sarkoidoze pluća korelira sa		
Tokom sarkoidoze pluća	0,3554	0,001
Prisustvom emfizema pluća	0,4729	0,000
Tok sarkoidoze korelira sa		
Prisustvom neurosarkoidoze	0,2890	0,010

Pol je negativno korelirao sa prisustvom sarkoidoze jetre ($r = -0,2174$, $p = 0,056$), odnosno osobe muškog pola su češće imale sarkoidozu jetre. Pol je korelirao sa prisustvom kožnih promena, odnosno osobe ženskog pola su češće imale kožne promene ($r = 0,2619$, $p = 0,021$).

Starost kada je dijagnostikovana sarkoidoza je korelirala sa:

- radiološkim stadijumom ($r = 0,3049$, $p = 0,007$), odnosno starije osobe su imale viši radiološki stadijum sarkoidoze pluća
- kliničkim tokom sarkoidoze pluća ($r = 0,2912$, $p = 0,010$), odnosno stariji pacijenti su češće imali akutni početak praćen hroničnim tokom bolesti

- dužinom trajanja sarkoidoze pluća ($r = -0,2193$, $p = 0,054$), odnosno osobama koje su bile starije u vreme postavljanja dijagnoze je kraći period praćenja sarkoidoze
- prisustvom kožnih promena ($r = -0,2283$, $p = 0,044$), odnosno starije osobe su češće imale kožne promene
- prisustvom reumatoloških promena ($r = -0,2160$, $p = 0,058$), odnosno starije osobe su češće imale reumatološke promene.

Dužina trajanja sarkoidoze pluća je pozitivno korelirala sa:

- brojem recidiva sarkoidoze pluća ($r = 0,3066$; $p = 0,006$), odnosno što je duže trajala sarkoidoza pluća, bio je i veći broj recidiva
- dužinom trajanja neurosarkoidoze ($r = 0,3246$; $p = 0,004$), odnosno što je duže trajala sarkoidoza pluća, duže je trajala i neurosarkoidoza
- reumatološkim tegobama ($r = 0,4589$, $p = 0,000$), odnosno što je duže trajala sarkoidoza pluća, češće su bile reumatološke tegobe.

Radiološki stadijum sarkoidoze pluća je pozitivno korelirao sa tokom bolesti ($r = 0,3554$; $p = 0,001$), odnosno osobe sa uznapredovalim stadijumima sarkoidoze pluća su češće imale akutni početak praćen hroničnim tokom bolesti, kao i prisustvom emfizema pluća ($r = 0,4719$, $p = 0,000$), odnosno osobe sa uznapredovalim stadijumima sarkoidoze pluća su češće imale i emfizem pluća.

Tok sarkoidoze pluća je pozitivno korelirao sa postojanjem neurosarkoidoze ($r = 0,2890$, $p = 0,010$), odnosno osobe sa akutnim početkom praćenim hroničnim tokom bolesti su češće imale neurosarkoidozu.

Postojala je statistički značajna razlika u prisustvu neurosarkoidoze u zavisnosti od toka osnovne bolesti: najčešće su neurosarkoidozu imale osobe koje su imale akutni početak bolesti praćen hroničnim tokom (40,0%), potom osobe sa hroničnim tokom bolesti (17,6%), dok su najređe imale osobe sa akutnim tokom bolesti (7,7%) ($p = 0,008$).

4.3. Sarkoidoza oka

Sarkoidoza oka i/ili adneksa je utvrđena kod 32 pacijenta (36,4% svih pacijenata) i uključivala je širok spekatar inflamatornih promena kao što su: granulomi kože kapaka kod dva pacijenta, granulome i inflamaciju u orbiti kod dva pacijenta, folikularni konjunktivitis kod sedam pacijenata, a kod 22 (25%) pacijenta utvrđen je sarkoidni uveitis i to izolovani prednji uveitis kod dva pacijenta, izolovani intremedijalni uveitis kod jednog pacijenta, zadnji uveitis kod 14 pacijenata i panuveitis kod sedam pacijenata (Tabela 7).

Tabela 7. Kliničke karakteristike očne sarkoidoze kod pacijenata sa sarkoidozom pluća

Varijabla	Broj pacijenata	Raspon	%
Zahvaćeno oko*			
Monokularno	15		17,1
Desno oko	8		9,1
Levo oko	7		8,0
Binokularno	17		19,3
Prosečna vidna oštrina na oku sa sarkoidozom na prvom pregledu			
	0,85 ± 0,25	0,0 - 1,0	
Muški pol	0,83 ± 0,34 [#]		
Ženski pol	0,86 ± 0,22 [#]		
Promene u sklopu očne sarkoidoze			
Suvo oko	28		31,8
Orbitalne lezije	2		2,3
Promene na koži kapaka	2		2,3
Konjunktivalne promene	7		7,9
Skleritis	1		1,1
Uveitis (ukupno)	22 (100%)		25,0
Prednji uveitis	2 (9,1%)		2,3
Intermedijarni uveitis	1 (4,5%)		1,1
Zadnji uveitis	14 (63,6%)		15,9
Panuveitis	5 (22,7%)		5,7
Neurooftalmološke promene	8		9,1
Karakteristike prednjeg uveitisa**			
Serofibrinozni prednji uveitis	7		7,9
Granulomi dužice	3		3,4
Granulomi u komornom uglu	1		1,1
Periferne prednje sinehije	2		2,3
Atrofija dužice	2		2,3

Karakteristike zadnjeg uveitisa***

Vitritis	5	5,7
Horoidalni granulomi	9	10,2
Vaskulitis retine	13	14,8
Granulomi papile vidnog živca	1	1,1

Karakteristike neurosarkoidoze

Ptoza gornjeg kapka	4	4,5
Diplopije	5	5,7
RAPD	1	1,1
Edem papile vidnog živca	2	2,3

Komplikacije očne sarkoidoze

Katarakta	18	20,4
Glaukom	4	4,5
CME	3	3,4
ERM	3	3,4
Makulopatija	2	2,3
CNVM	1	1,1

* isključujući suvo oko

** uključuje izolovani prednji uveitis i prednji uveitis u sklopu panuveitisa (ukupno sedam pacijenata)

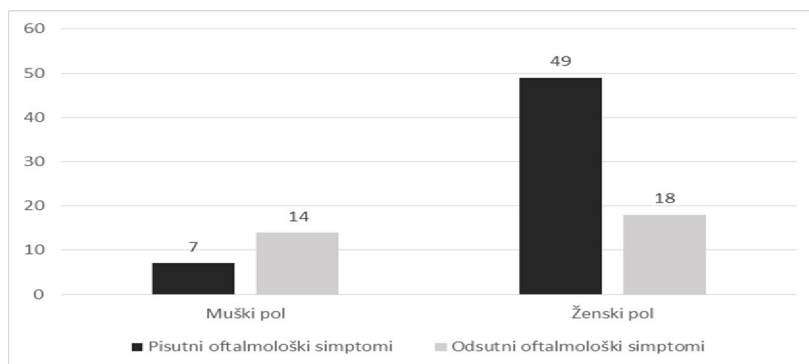
*** uključuje izolovani zadnji uveitis i zadnji uveitis u sklopu panuveitisa (ukupno 19 pacijenata)

RAPD: relativni aferentni pupilarni defekt; CME: cistoidni makularni edem; ERM: epiretinalna membrana; CNV: horoidalna neovaskularizacija

Oftalmološki simptomi su postojali kod 65,9% pacijenata i varirali su od: osećaja grebanja i peckanja u očima (19,3%), crvenila oka (10,2%), lebdećih zamućenja (5,7%), bola u oku (3,4%), protruzije oka (2,3%), ptoze kapka (2,3%), diplopija (2,3%) do pada vidne oštrine (20,4%).

Osobe ženskog pola su značajno češće imale oftalmološke simptome (73,1%) u odnosu na osobe muškog pola (33,3%) (p= 0,002) (grafikon 10).

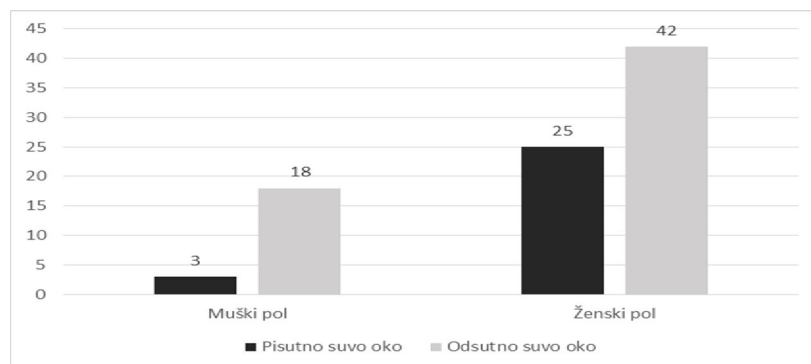
Grafikon 10. Prisustvo oftalmoloških simptoma kod osoba muškog i ženskog pola sa sarkoidozom pluća



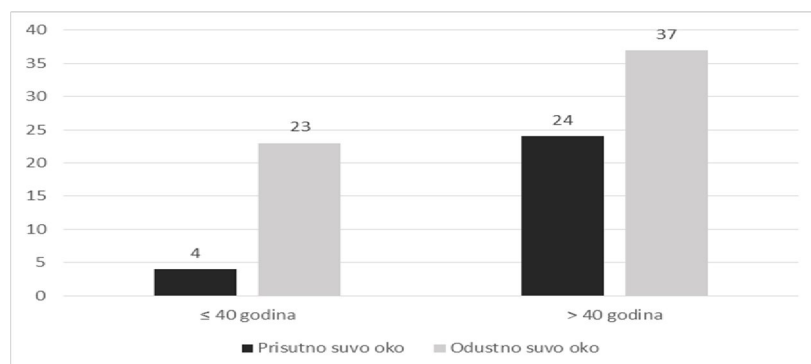
Suvo oko je dijagnostikovano kod 28 (31.8%) pacijenata. Iako je kod osoba ženskog pola češće dijagnostikovano suvo oko (37,3%) u odnosu na osobe muškog pola (14,3%), razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0,061$) (grafikon 11).

Kao što bi se moglo i očekivati, pacijenti stariji od 40 godina su češće imali suvo oko (39,3%) u odnosu na mlađu populaciju (14,8%) ($p=0,027$) (grafikon 12).

Grafikon 11. Prisustvo znakova suvog oka kod osoba muškog i ženskog pola sa sarkoidozom pluća

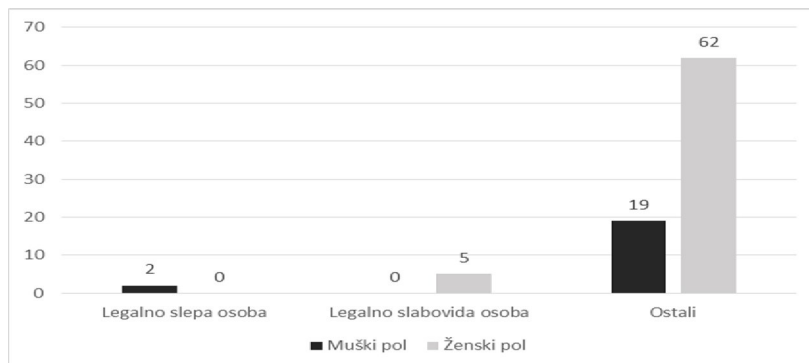


Grafikon 12. Prisustvo znakova suvog oka u odnosu na životnu dob pacijenata sa sarkoidozom pluća



Što se tiče razlika u oftalmološkim manifestacijama između osoba muškog i ženskog pola osobe muškog pola su značajno češće bile u grupi legalno slepih i slabovidih osoba (9,5% i 0,0%, respektivno) u odnosu na osobe ženskog pola (0,0% i 7,5%, respektivno) ($p=0,019$) (grafikon 13).

Grafikon 13. Prisustvo slepila i slabovidosti kod osoba muškog i ženskog pola sa sarkoidozom pluća



Nije bilo značajne razlike među polovima u prisustvu bilo koje od manifestacija sarkoidoze oka i to:

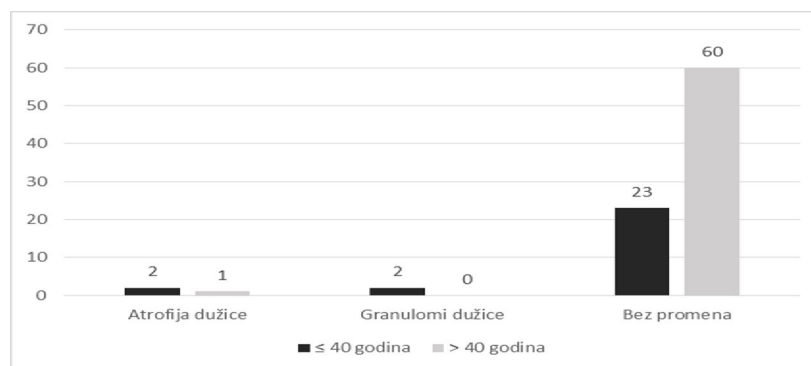
- suvog oka ($p= 0,061$); 14,3% muškaraca i 37,3% žena su imali suvo oko (grafikon 12),
- vrednostima Schirmer testa na suvo oko ($p= 0,843$); prosečna vrednost Schirmer testa bila je $8,2 \pm 3,4$ mm za muškarce i $7,0 \pm 3,8$ mm za žene
- vrednostima tear break up time (T-BUT) testa ($p= 0,207$); prosečna vrednost T-BUT testa bila je $6,3 \pm 2,7$ s za muškarce i $6,1 \pm 3,1$ s za žene
- prednjeg uveitisa ($p= 0,670$); 9,5% muškaraca i 7,5% žena su imali prednji uveitis
- intermedijalnog uveitisa ($p= 1,000$); 0,0% muškaraca i 4,5% žena su imali intermedijalni uveitis
- zadnjeg uveitisa ($p= 1,000$); 19,0% muškaraca i 22,4% žena su imali zadnji uveitis
- panuveitisa ($p= 1,000$); 4,8% muškaraca i 6,0% žena su imali panuveitis
- zamućenja u staklastom telu ($p= 1,000$); 4,8% muškaraca i 6,0% žena su imali zamućenja u staklastom telu
- vaskulitisa retine ($p= 0,208$); 9,5% muškaraca i 16,4% žena su imali vaskulitis retine
- granuloma horoidee ($p= 0,725$); 19,0% muškaraca i 7,5% žena su imali granulome horoidee
- promena na papili vidnog živca ($p= 0,069$); 9,5% muškaraca i 3,0% žena su imali promene na papili vidnog živca
- katarakte ($p= 0,148$); 28,6% muškaraca i 17,9% žena su imali kataraktu
- glaukoma ($p= 0,182$); 9,5% muškaraca i 3,0% žena su imali glaukom
- prosečnoj vidnoj oštrini ($p= 0,636$), koja je za muškarce je iznosila $0,83 \pm 0,34$, a za žene $0,86 \pm 0,22$

U grupi 22 pacijenta koji su imali sarkoidni uveitis nije bilo značajnih razlika među polovima u javljanju prednjeg, intermedijalnog ili zadnjeg uveitisa ($p > 0.05$). Takođe, u grupi pacijenata koji su imali sarkoidni uveitis, nije bilo značajnih razlika među starosnim grupama (≤ 40 godina i > 40 godina) u javljanju prednjeg, intermedijalnog ili zadnjeg uveitisa ($p > 0.05$). Nije bilo značajne razlike ni u prosečnoj vidnoj oštrini osoba sa sarkoidnim uveitisom ($0,79 \pm 0,29$) u odnosu na osobe koje su imale sarkoidozu pluća, a nisu imale uveitis ($0,87 \pm 0,24$) ($p= 0,226$).

Što se tiče razlika u oftalmološkim manifestacijama u zavisnosti od starosti pacijenata, postojala je statistički značajna razlika u prisustvu:

- suvog oka ($p=0,027$). Osoba starijih od 40 godina su značajno češće imale suvo oko (39,3%) u odnosu na osobe mlađe od 40 godina (14,8%) (grafikon 12).
- promena na dužici ($p=0,058$). Ova razlika je na granici statističke značajnosti: osobe mlađe od 40 godina su u sklopu prednjeg uveitisa češće imale atrofiju dužice (7,4%) i granulome dužice (7,4%), u odnosu na osobe starije od 40 godina koje su imale samo nodule dužice (1,6%) (grafikon 14).

Grafikon 14. Prisustvo promena na dužici u odnosu na životnu dob pacijenata



Nije bilo značajne razlike u zavisnosti od starosnih grupa u prisustvu:

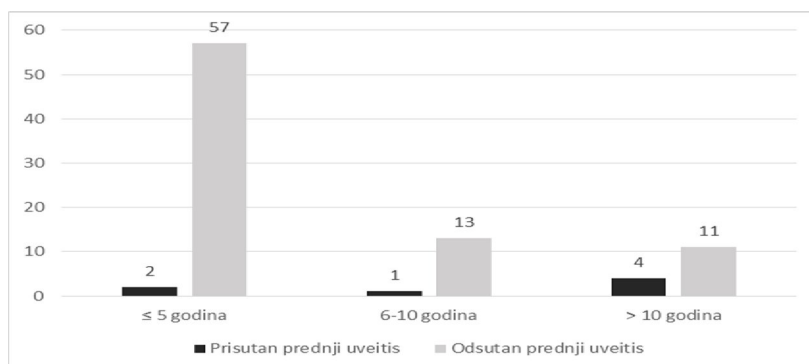
- prednjeg uveitisa ($p= 0,671$); 11,1% osoba mlađih od 40 godina i 6,6% osoba starijih od 40 godina je imalo prednji uveitis.
- intermedijalnog uveitisa ($p= 1,000$); 3,7% osoba mlađih od 40 godina i 3,3% osoba starijih od 40 godina je imalo intermedijalni uveitis.
- zadnjeg uveitisa ($p= 0,265$); 29,6% osoba mlađih od 40 godina i 18,0% osoba starijih od 40 godina je imalo zadnji uveitis.
- panuveitisa ($p= 0,166$); 11,1% osoba mlađih od 40 godina i 3,3% osoba starijih od 40 godina je imalo panuveitis.
- zamućenja u staklastom telu ($p= 0,640$); 7,4% osoba mlađih od 40 godina i 4,9% osoba starijih od 40 godina je imalo zamućenja u staklastom telu.
- vaskulitisa retine ($p= 1,000$). 14,8% osoba mlađih od 40 godina i 14,8% osoba starijih 40 godina je imalo vaskulitis retine.
- granuloma horoidee ($p= 0,126$); 18,5% osoba mlađih od 40 godina i 6,6% osoba starijih od 40 godina je imalo granulome horoidee.
- promenama na papili vidnog živca ($p= 0,379$); 7,4% osoba mlađih od 40 godina i 3,3% osoba starijih od 40 godina je imalo promene na papili vidnog živca.
- katarakte ($p= 0,145$); 11,1% osoba mlađih od 40 godina i 4,9% osoba starijih od 40 godina imalo komplikovanu kataraktu, a 19,7% osoba starijih od 40 godina je imalo staračku kataraktu.
- glaukoma ($p= 0,796$); 3,7%, osoba mlađih od 40 godina i 4,9% osoba starijih od 40 godina je imalo glaukom.
- vidnoj oštrini ($p= 0,805$). Prosečna vidna oštrina bila je $0,84 \pm 0,27$ u grupi osoba mlađih od 40 godina i $0,86 \pm 0,25$ u grupi osoba starijih od 40 godina.
- slabovidosti i slepila ($p= 0,580$). U grupi osoba mlađih od 40 godina bilo je 7,4% slabovidih, dok je u grupi osoba starijih od 40 godina bilo je 4,9% slabovidih i 3,3% slepih osoba.
- vrednostima Schirmer testa na suvo oko ($p= 0,120$). Prosečna vrednost Schirmer testa bila je $8,2 \pm 4,3$ mm kod osoba mlađih od 40 godina i $6,9 \pm 3,4$ mm kod osoba starijih od 40 godina.
- vrednostima tear TBUT testa ($p= 0,091$). Prosečna vrednost TBUT testa bila je $7,0 \pm 3,1$ s kod osoba mlađih od 40 godina i $5,8 \pm 2,9$ s kod osoba starijih od 40 godina.

U zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća, pacijenti su podeljeni u tri grupe: do 5 godina, od 5 do 10 godina i preko 10 godina, a broj pacijenata u ovim grupama bio je 59, 14 i 15 respektivno. Pacijenti koji su lečili sarkoidozu pluća duže od 10 godina (u poređenju sa onima koji su lečili od 0-5 i 6-10 godina), su češće imali uveitis i to: prednji ($p=0,012$), zadnji ($p=0,004$) i panuveitis ($p=0,001$).

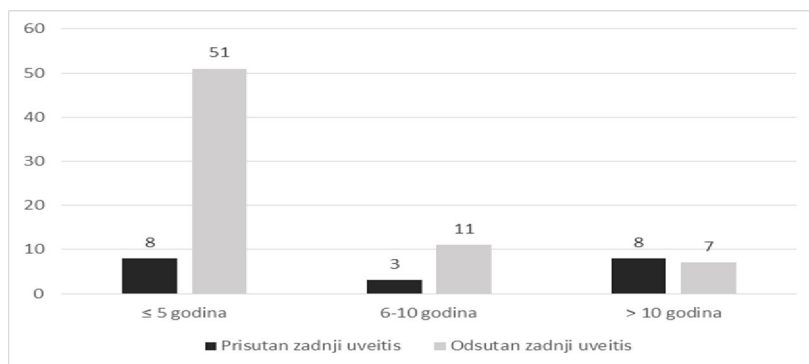
U odnosu na dužinu trajanja sarkoidoze pluća, postojala je statistički značajna razlika u pojavi:

- prednjeg uveitisa ($p=0,012$). U grupi do 5 godina trajanja je 3,4% pacijenata imalo bar jednu epizodu prednjeg uveitisa, u grupi 6-10 godina trajanja 7,1% pacijenata, dok je u grupi preko 10 godina trajanja imalo čak 26,7% pacijenata (grafikon 15).
- zadnjeg uveitisa ($p=0,004$). U grupi do 5 godina trajanja je 13,5% pacijenata imalo zadnji uveitis, u grupi 6-10 godina trajanja 21,4% pacijenata, dok je u grupi preko 10 godina trajanja čak 53,3% pacijenata imalo zadnji uveitis (grafikon 16).
- panuveitisa ($p=0,001$). U grupi do 5 godina trajanja je 1,7% pacijenata imalo panuveitis, u grupi 6-10 godina trajanja 0,0% pacijenata, dok je u grupi preko 10 godina trajanja čak 26,6% pacijenata imalo panuveitis (grafikon 17).
- zamućenja u staklastom telu ($p=0,028$). U grupi do 5 godina trajanja je 3,4% pacijenata imalo zamućenja u staklastom telu, u grupi 6-10 godina trajanja 0% pacijenata, dok je u grupi preko 10 godina trajanja čak 20% pacijenata imalo zamućenja.
- vaskulitisa retine ($p=0,001$). U grupi do 5 godina trajanja je 8,5% pacijenata imalo vaskulitis retine, u grupi 6-10 godina trajanja 7,1% pacijenata, dok je u grupi preko 10 godina trajanja čak 46,7% pacijenata imalo vaskulitis retine.
- Prosečnoj vidnoj oštrini. Pacijenti u grupi preko 10 godina trajanja sistemske bolesti su imali značajno niže vidne oštrine ($0,69 \pm 0,30$) u poređenju sa pacijentima u grupi do 5 godina trajanja ($0,89 \pm 0,24$) ($p=0,011$), dok pri poređenju sa grupom 6-10 godina trajanja ($0,86 \pm 0,21$) nije bilo statističke značajnosti ($p=0,090$).

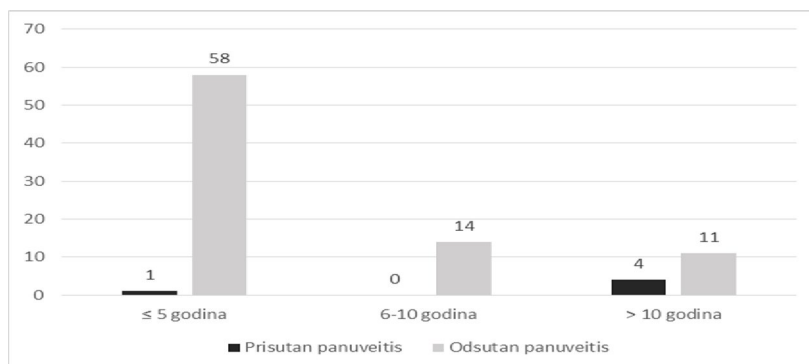
Grafikon 15. Prisustvo prednjeg uveitisa u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća kod pacijenata sa sarkoidozom pluća



Grafikon 16. Prisustvo zadnjeg uveitisa u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća kod pacijenata sa sarkoidozom pluća



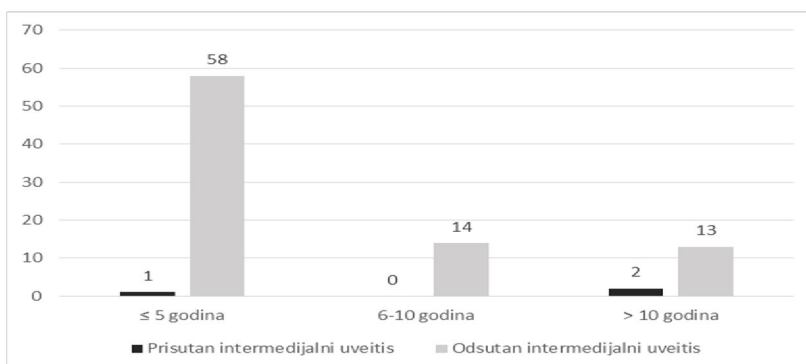
Grafikon 17. Prisustvo panuveitisa u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća kod pacijenata sa sarkoidozom pluća



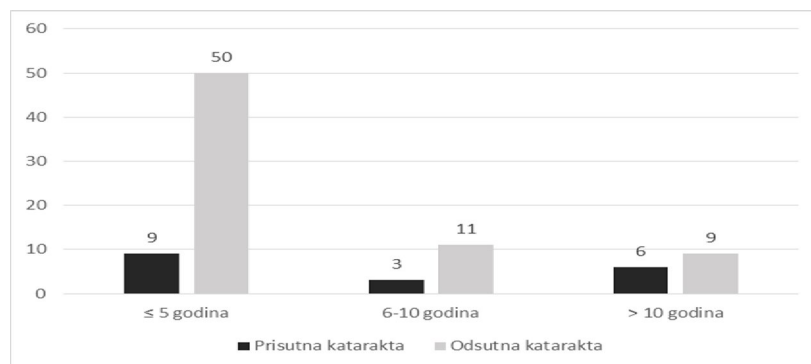
Nije bilo značajne razlike u učestalosti drugih oftalmoloških manifestacija i komplikacija u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća i to:

- suvog oka ($p= 0,592$); u grupi do 5 godina trajanja je 28,8% pacijenata imalo suvo oko, u grupi 6-10 godina trajanja 42,9%, a u grupi preko 10 godina trajanja 33,3%.
- intermedijalnog uveitisa ($p= 0,064$); u grupi do 5 godina trajanja je 1,7% pacijenata imalo intermedijalni uveitis, u grupi 6-10 godina trajanja 0,0%, a u grupi preko 10 godina trajanja 13,3% (grafikon 18).
- granuloma horoidee i retine ($p= 0,276$); u grupi do 5 godina trajanja je 6,8% pacijenata imalo granulome horoidee, u grupi 6-10 godina trajanja 14,3%, a u grupi preko 10 godina trajanja 20,0%.
- promena na papili vidnog živca ($p= 0,057$); u grupi do 5 godina trajanja je 1,7% pacijenata imalo promene na papili vidnog živca, u grupi 6-10 godina trajanja 14,3%, a u grupi preko 10 godina trajanja 6,7%.
- katarakte ($p= 0,105$); iako je učestalost pojavljivanja katarakte proporcionalno rasla sa dužinom trajanja sarkoidoze pluća, te je u grupi do 5 godina trajanja 15,3% pacijenata imalo kataraktu, u grupi 6-10 godina trajanja je 21,4%, a u grupi preko 10 godina trajanja čak 40% pacijenata (grafikon 19).
- glaukoma ($p= 0,650$); u grupi do 5 godina trajanja je 5,1% pacijenata imalo glaukom, u grupi 6-10 godina trajanja 0%, a u grupi preko 10 godina trajanja 6,7%.

Grafikon 18. Prisustvo intermedijalnog uveitisa u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća kod pacijenata sa sarkoidozom pluća



Grafikon 19. Prisustvo katarakte u zavisnosti od dužine trajanja sarkoidoze pluća kod pacijenata sa sarkoidozom pluća



U zavisnosti od radiološkog stadijuma sarkoidoze pluća (gradiran od I do IV), nije bilo statistički značajne razlike u javljanju ni jedne od oftalmoloških manifestacija:

- suvog oka ($p= 0,757$); suvo oko je imalo 35,1% pacijenata sa I stadijumom, 25,9% sa II stadijumom, 33,3% sa III stadijumom i 0,0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- prednjeg uveitisa ($p= 0,423$); prednji uveitis je imalo 7,0% pacijenata sa I stadijumom, 7,4% sa II stadijumom, 33,3% sa III stadijumom i 0,0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- intermedijalnog uveitisa ($p= 0,639$); intermedijalni uveitis je imalo 5,3% pacijenata sa I stadijumom, 0,0% sa II stadijumom, 0,0% sa III stadijumom i 0,0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- zadnjeg uveitisa ($p= 0,703$); zadnji uveitis je imalo 21,1% pacijenata sa I stadijumom, 25,9% sa II stadijumom, 0,0% sa III stadijumom i 0,0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- panuveitisa ($p= 0,938$); panuveitis je imalo 5,3% pacijenata sa I stadijumom, 7,4% sa II stadijumom, 0,0% sa III stadijumom i 0,0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- zamućenja u staklastom telu ($p= 0,890$); zamućenja u staklastom telu je imalo 7,0% pacijenata sa I stadijumom, 3,7% sa II stadijumom, 0% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- vaskulitisa retine ($p= 0,864$); vaskulitis retine je imalo 15,8% pacijenata sa I stadijumom, 14,8% sa II stadijumom, 0% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- granuloma horoidee ($p= 0,752$); granulome horoidee je imalo 8,8% pacijenata sa I stadijumom, 14,8% sa II stadijumom, 0% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- promena na papili vidnog živca ($p= 0,997$); promene na papili je imalo 5,3% pacijenata sa I stadijumom, 3,7% sa II stadijumom, 0% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- katarakte ($p= 0,436$). Kataraktu je imalo 15,8% pacijenata sa I stadijumom, 29,6% sa II stadijumom, 33,3% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća
- glaukoma ($p= 0,273$). Glaukom je imalo 1,8% pacijenata sa I stadijumom, 11,1% sa II stadijumom, 0,0% sa III stadijumom i 0% sa IV stadijumom sarkoidoze pluća

U zavisnosti od kliničkog toka sarkoidoze pluća, koji je bio podeljen u tri kategorije: akutan, hroničan i akutan početak praćen hroničnim tokom, nije bilo značajne razlike u pojavi ni jedne od oftalmoloških manifestacija ili komplikacija i to: suvog oka ($p= 0,219$), prednjeg ($p= 0,610$), intermedijalnog ($p= 0,770$), zadnjeg uveitisa ($p= 0,544$) i panuveitisa ($p= 0,884$), kao i prisustva zamućenja u staklastom telu ($p= 0,850$), vaskulitisa retine ($p= 0,860$), granuloma horoidee ($p= 0,876$) i promena na papili vidnog živca ($p= 0,736$), pojavi katarakte ($p= 0,152$), glaukoma ($p= 0,135$) i prisustvu slabovidosti i slepila ($p= 0,386$).

Tabela 8. Korelacije simptoma sa kliničkim nalazom na oku kod 88 pacijenata plućnom sarkoidozom.

	Koeficijent korelacije - <i>r</i>	<i>p</i>
Prisustvo oftalmoloških simptoma koreliralo je sa		
Polnom pripadnošću	0,2141	0,060
Starošću na oftalmološkom pregledu	0,2239	0,049
Dužinom trajanja sarkoidoze	0,2852	0,011
Prisustvom sarkoidoze orbite	0,4322	0,000
Prisustvom ptoze	0,4236	0,000
Prisustvom suvog oka	0,4060	0,000
Prisustvom neurosarkoidoze	0,4564	0,000
Dužinom trajanja neurosarkoidoze	0,3753	0,001
Prisustvom reumatoloških oboljenja	0,2236	0,049
Prisustvo suvog oka korelira sa		
Starošću na oftalmološkom pregledu	0,2960	0,009
Sarkoidoza orbite je korelirala sa		
Prisustvom ptoze	0,8111	0,000
Prisustvom neurosarkoidoze	0,2859	0,011
Prisustvo promena na koži kapaka		
Prisustvom prednjeg uveitisa	0,2887	0,010
Prisustvom vaskulitisa retine	0,4230	0,000
Prisustvom sarkoidoze srca	0,3300	0,003
Prisustvom neurosarkoidoze	0,2859	0,011
Prisustvo prednjeg uveitisa je koreliralo sa		
Prisustvom vitrealnih zamućenja	0,4138	0,000
Prisustvom vaskulitisa retine	0,3693	0,001
Promenama na papili vidnog živca	0,2634	0,020
Prisustvo intermedijalnog uveitisa je korelirao sa		
Prisustvom vaskulitisa retine	0,4324	0,000
Promenama na papili vidnog živca	0,3050	0,007
Prisustvo vitrealnih zamućenja je koreliralo sa		
Prisustvom prednjeg uveitisa	0,4138	0,000
Prisustvom intermedijalnog uveitisa	0,4730	0,000
Prisustvom vaskulitisa retine	0,6063	0,000
Brojem recidiva sarkoidoze pluća	0,2595	0,022
Prisustvo vaskulitisa retine je korelirao sa		
Brojem recidiva sarkoidoze pluća	0,2962	0,008
Prisustvom sarkoidoze srca	0,2586	0,022

Prisustvo granuloma horidee je koreliralo sa Sarkoidozom perifernih limfnih žlezda	0,2421	0,033
Prisustvo promena na papili vidnog živca je koreliralo sa	-0,2732	0,016
Starošću u vreme postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća	0,2623	0,020
Sarkoidozom jetre		
Prisustvo promena u makuli je koreliralo sa	0,2403	0,034
Serumskim ACE	0,2257	0,047
Sarkoidozom jetre	0,2978	0,008
Sarkoidozom slezine	0,3045	0,007
Sarkoidozom kože		

ACE: angiotenzin konvertujući enzim

Korelacije oftalmoloških simptoma i kliničkih karakteristika sarkoidoze oka prikazane su u tabeli 8. Prisustvo oftalmoloških simptoma je pozitivno koreliralo sa:

- polom ($r= 0,2141$, $p= 0,060$); osobe ženskog pola su češće imale oftalmološke simptome
- starošću na oftalmološkom pregledu ($r= 0,2239$, $p= 0,049$); starije osobe su češće imale oftalmološke simptome
- dužinom trajanja sarkoidoze ($r= 0,2852$, $p= 0,011$); osobe koje su imale duže trajanje sarkoidoze su češće imale oftalmološke simptome
- prisustvom sarkoidoze orbite ($r= 0,4322$, $p= 0,000$); osobe koje su imale sarkoidozu orbite su češće imale oftalmološke simptome
- prisustvom ptoze kapka ($r= 0,4236$, $p= 0,000$); osobe koje su imale ptozu kapka su češće imale oftalmološke simptome
- prisustvom suvog oka ($r= 0,4060$, $p= 0,000$); osobe koje su imale suvo oko su češće imale oftalmološke simptome
- prisustvom neurosarkoidoze ($r= 0,4564$, $p= 0,000$); osobe koje su imale neurosarkoidozu su češće imale oftalmološke simptome i dužinom trajanja neurosarkoidoze ($p= 0,001$); osobe koje su imale duže trajanje neurosarkoidoze su češće imale oftalmološke simptome
- prisustvom reumatoloških oboljenja ($r= 0,2236$, $p= 0,049$); osobe koje su imale reumatološka oboljenja su češće imale oftalmološke simptome.

Prisustvo suvog oka je pozitivno koreliralo sa starošću na oftalmološkom pregledu ($r= 0,2960$, $p= 0,009$), odnosno, stariji pacijenti su češće imali suvo oko (Tabela 8). Osim toga, tear break up time (TBUT) je negativno korelirao sa dužinom trajanja sarkoidoze pluća ($r= -0,2539$, $p= 0,025$ za desno i $r= -0,3283$, $p= 0,003$ za levo oko), odnosno pacijenti koji su duže lečili sarkoidozu pluća su imali niže vrednosti TBUT.

Prisustvo sarkoidoze orbite je pozitivno koreliralo sa postojanjem ptoze kapka ($r= 0,8111$, $p= 0,000$), odnosno osobe koje su imale sarkoidozu orbite su češće imale ptozu, kao i prisustvom neurosarkoidoze ($r= 0,2859$, $p= 0,011$), odnosno osobe koje su imale sarkoidozu orbite su češće imale neurosarkoidozu.

Prisustvo promena na koži kapaka je pozitivno koreliralo sa:

- prisustvom prednjeg uveitisa ($r= 0,2887$, $p= 0,010$); osobe koje su imale promene na koži kapaka su češće imale prednji uveitis
- vaskulitisa retine ($r= 0,4230$, $p= 0,000$); osobe koje su imale promene na koži kapaka su češće imale vaskulitis retine
- prisustvom sarkoidoze srca ($r= 0,3300$, $p= 0,003$); osobe koje su imale promene na koži kapaka su češće imale sarkoidozu srca
- prisustvom neurosarkoidoze ($r= 0,2859$, $p= 0,011$); osobe koje su imale promene na koži kapaka su češće imale neurosarkoidozu.

Prisustvo prednjeg uveitisa je pozitivno koreliralo sa:

- prisustvom vitrealnih zamućenja ($r= 0,4138$, $p= 0,000$); osobe koje su imale prednji uveitis su češće imale zamućenja u vitreusu
- prisustvom vaskulitisa retine ($r= 0,3693$, $p= 0,001$); osobe koje su imale prednji uveitis su češće imale vaskulitis retine
- promenama na papili vidnog živca ($r= 0,2634$, $p= 0,020$); osobe koje su imale prednji uveitis su češće imale promene na papili vidnog živca.

Prisustvo intermedijalnog uveitisa je pozitivno koreliralo sa prisustvom vaskulitisa retine ($r= 0,4324$, $p= 0,000$), odnosno osobe koje su imale intermedijalni uveitis su češće imale vaskulitis retine, kao i sa promenama na papili vidnog živca ($r= 0,3050$, $p= 0,007$), odnosno osobe koje su imale intermedijalni uveitis su češće imale promene na papili vidnog živca.

Prisustvo vitrealnih zamućenja je pozitivno koreliralo sa:

- prisustvom prednjeg uveitisa ($r= 0,4138$, $p= 0,000$); osobe koje su imale vitrealna zamućenja su češće imale prednji uveitis
- prisustvom intermedijalnog uveitisa ($r= 0,4730$, $p= 0,000$), odnosno osobe koje su imale vitrealna zamućenja su češće imale intermedijalni uveitis
- prisustvom vaskulitisa retine ($r= 0,6063$, $p= 0,000$), odnosno osobe koje su imale vitrealna zamućenja su češće imale vaskulitis retine
- brojem recidiva sarkoidoze pluća ($r= 0,2595$, $p= 0,022$), odnosno osobe koje su imale vitrealna zamućenja su imale veći broj recidiva sarkoidoze pluća.

Prisustvo vaskulitisa retine je pozitivno korelirao sa brojem recidiva sarkoidoze pluća ($r= 0,2962$, $p= 0,008$), odnosno osobe koje su imale vaskulitis retine su imale veći broj recidiva sarkoidoze pluća, kao i sa prisustvom sarkoidoze srca ($r= 0,2586$, $p= 0,022$), odnosno osobe koje su imale vaskulitis retine su češće imale sarkodozu srca.

Prisustvo granuloma horidee je pozitivno koreliralo sa sarkoidozom perifernih limfnih žlezda ($r= 0,2421$, $p= 0,033$), odnosno osobe koje su imale granulome horoidee su češće imale sarkoidozu perifernih limfnih čvorova.

Prisustvo promena na papili vidnog živca je pozitivno koreliralo sa sarkoidozom jetre ($r= 0,2623$, $p= 0,020$), odnosno osobe koje su imale promene na papili vidnog živca su češće imale sarkoidozu jetre, a negativno koreliralo sa starošću u vreme postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća ($r= -0,2732$, $p= 0,016$), odnosno osobe koje su imale promene na papili vidnog živca su bile značajno mlađe u vreme postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća.

Prisustvo promena u makuli je pozitivno koreliralo sa:

- nivoom serumskog ACE ($r= 0,2403$, $p= 0,034$), odnosno osobe koje su imale promene u makuli su češće imale visoke vrednosti ACE
- sarkoidozom jetre ($r= 0,2257$, $p= 0,047$), odnosno osobe koje su imale promene u makuli su češće imale sarkoidozu jetre
- sarkoidozom slezine ($r= 0,2978$, $p= 0,008$), odnosno osobe koje su imale promene u makuli su češće imale sarkoidozu slezine
- sarkoidozom kože ($r= 0,3045$, $p= 0,007$), odnosno osobe koje su imale promene u makuli su češće imale sarkoidozu kože (tabela 8).

Nije bilo korelacije između radiološkog stadijuma i kliničkog toka sarkoidoze pluća sa bilo kojom očnom manifestacijom sarkoidoze ili njenih komplikacija ($p> 0.05$).

4.4. Karakteristike pacijenata sa neurosarkoidozom

U ispitivanoj grupi od 88 pacijenata sa sarkoidozom pluća, neurosarkoidozu je imalo čak 23 (26,1%). U ovoj podgrupi dominirale su osobe ženskog pola (20 pacijenata, 87,0%), a prosečna starost pacijenata na oftalmološkom pregledu bila je $52,9 \pm 9,6$ godina. U pitanju su bili pacijenti sa najtežim oblikom bolesti koji su zahtevali češće hospitalizacije u cilju lečenja sistemskih i neuroloških komplikacija.

Od neurooftalmoloških manifestacija, ptozu kapka i diplopije je imalo po 4 (17,4%) pacijenta, a pozitivan aferentni pupilarni defekt i Hornerov sindrom po 1 (4,3%) pacijent. Paraliza okulomotorijusa i abducensa je dokazana kod po jednog pacijenta (4,3%).

Prosečna vidna oštrina pacijenata sa neurosarkoidozom bila je $0,88 \pm 0,26$ i varirala je od 1,0 do osećaja svetlosti. Od oftalmoloških manifestacija, sarkoidozu orbite imalo je 2 (8,7%) pacijenata, suvo oko 8 (34,8%), granulome konjunktive 1 (4,3%), izolovani prednji uveitis 2 (8,7%), izolovani intermedijalni uveitis 1 (4,3%), zadnji uveitis 7 (30,4%) i panuveitis 2 (8,7%). Vaskulitis retine je postojao kod 5 (21,7%), granulomi horoidee i retine kod 3 (13,0%), a promene na papili vidnog živca kod 2 (8,7%) pacijenta.

Od komplikacija sarkoidoze oka prisutni su bili katarakta kod 3 (13,0%), epiretinalna membrana u makuli 1 (4,3%), atrofija retine zadnjeg pola 1 (4,3%) pacijenta. Glaukom nije bio konstatovan ni kod jedne osobe iz ove podgrupe.

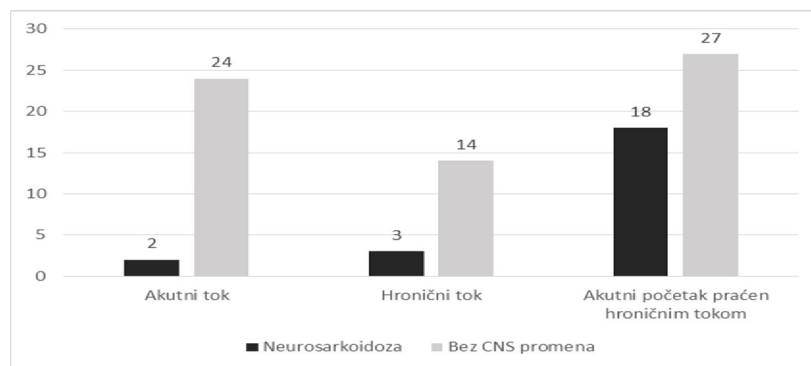
Pacijenti sa neurosarkoidozom su statistički značajno češće imali:

- akutni početak bolesti praćen hroničnim tokom (78,3%) u u poređenju sa pacijentima koji nisu imali neurosarkoidozu (41,5%) ($p= 0,008$) (grafikon 20)
- sarkoidozu perifernih limfnih čvorova (17,4%) u poređenju sa pacijentima koji nisu imali neurosarkoidozu (1,5%) ($p= 0,004$)
- ptozu kapka (17,4%) u poređenju sa pacijentima koji nisu imali neurosarkoidozu (0,0%) ($p= 0,004$).

Nije bilo statistički značajnih razlika između pacijenata sa neurosarkoidozom i onih sa sarkoidozom pluća bez zahvatanja centralnog nervnog sistema (CNS) u prisustvu ostalih manifestacija ($p > 0,05$):

- plućnih manifestacija - dužine trajanja sarkoidoze pluća, radiološkog stadijuma bolesti, nivoa ACE i 24h kalcijuma u urinu
- ekstrapulmonalnih manifestacija - sarkoidoze kože, jetre, slezine, srca i kosti
- sarkoidoze oka - suvog oka, sarkoidoze orbite, kožnih promena na kapcima, promena na konjunktivi, svih tipova uveitisa (prednji, intermedijalni, zadnji, panuveitis, vaskulitis retine, granulomi retine i horoidee), promena na papili vidnog živca, prosečnoj vidnoj oštini i komplikacijama sarkoidoze oka (katarakta, glaukom, promene u makuli).

Grafikon 20. Tok sarkoidoze pluća kod pacijenata sa neurosarkoidozom i pacijenata sa sarkoidozom pluća bez zahvatanja centralnog nervnog sistema



4.5. Komplikacije sarkoidoze oka

Komplikacije sarkoidoze oka su podrazumevale nastanak katarakte, sekundarnog glaukoma, cistoidnog makularnog edema, epiretinalnih membrana, makulopatije i horoidalne neovaskularne membrane (Table 2). Nije bilo razlike među polovima u nastanku očnih komplikacija ($p > 0,05$).

Prosečna najbolja korigovana vidna oštrina je bila $0,85 \pm 0,25$ (prema Snellenovim optotipima), a varirala je od osećaja svetlosti do 1,0.

Vidna oštrina je negativno korelirala sa prisustvom prednjeg uveitisa ($-0,2734$, $p = 0,015$), katarakte ($-0,4076$, $p = 0,000$), glaukoma ($-0,2544$, $p = 0,025$), promenama na papili vidnog živca ($-0,2953$, $p = 0,009$), dužinom trajanja sarkoidoze pluća ($-0,3286$, $p = 0,003$) i njenim tokom ($-0,2546$, $p = 0,024$) (tabela 9).

Tabela 9. Korelacije vidne oštrine i komplikacija na oku kod pacijenata sa sarkoidozom

	Koeficijent korelacije - <i>r</i>	<i>p</i>
Vidna oštrina na zahvaćenom oku je korelirala sa		
1. Životnom dobi u vreme oftalmološkog pregleda	-0,2487	0,028
2. Dužinom trajanja sarkoidoze pluća	-0,3286	0,003
3. Tokom sarkoidoze pluća	-0,2546	0,024
4. Prisustvom prednjeg uveitisa	-0,2734	0,015
5. Prisustvom katarakte	-0,4076	0,000
6. Prisustvom glaukoma	-0,2544	0,025
7. Promenama na papili vidnog živca	-0,2953	0,009
Dužina pada vida korelirala je sa		
1. Prisustvom sarkoidoze jetre	0,6020	0,000
2. Prisustvom sarkoidoze slezine	0,3292	0,003
3. Prisustvom prednjeg uveitisa	0,3309	0,003
4. Prisustvom katarakte	0,5621	0,000
5. Promenama na papili vidnog živca	0,4140	0,000
Prisustvo katarakte je koreliralo sa		
1. Starošću na oftalmološkom pregledu	0,2741	0,015
2. Dužinom trajanja sarkoidoze pluća	0,2212	0,052
3. Brojem recidiva sarkoidoze pluća	0,2520	0,026
4. Prisustvom prednjeg uveitisa	0,3962	0,000
5. Prisustvom intermedijalnog uveitisa	0,2231	0,050
Prisustvo glaukoma je koreliralo sa		
1. Prisustvom uveitisa	0,2748	0,015

Vidna oštrina na zahvaćenom oku je negativno korelirala sa:

- životnom dobi u vreme oftalmološkog pregleda ($r = -0,2487$, $p = 0,028$), odnosno osobe starije životne dobi su imale nižu vidnu oštrinu
- dužinom trajanja sarkoidoze pluća ($r = -0,3286$, $p = 0,003$), odnosno osobe kojima je duže trajala sarkoidoze pluća su imale nižu vidnu oštrinu
- tokom sarkoidoze pluća ($r = -0,2546$, $p = 0,024$), odnosno osobe koje su imale akutan početak bolesti praćen hroničnim tokom su imale nižu vidnu oštrinu od osoba sa akutnim početkom sarkoidoze
- prisustvom prednjeg uveitisa ($r = -0,2734$, $p = 0,015$), odnosno osobe koje su imale prednji uveitis su imale nižu vidnu oštrinu
- prisustvom katarakte ($r = -0,4076$, $p = 0,000$), osobe koje su imale kataraktu su imale nižu vidnu oštrinu
- prisustvom glaukoma ($r = -0,2544$, $p = 0,025$), odnosno osobe koje su imale glaukom su imale nižu vidnu oštrinu
- promenama na papili vidnog živca ($r = -0,2953$, $p = 0,009$), odnosno osobe koje su imale patološke promene na papili vidnog živca su imale nižu vidnu oštrinu

Dužina pada vida je pozitivno korelirala sa:

- prisustvom sarkoidoze jetre ($r = 0,2741$, $p = 0,000$), odnosno pacijenti koji su imali sarkoidozu jetre su imali duži pad vida
- prisustvom sarkoidoze slezine ($r = 0,2212$, $p = 0,003$), odnosno pacijenti koji su imali sarkoidozu slezine su imali duži pad vida
- prisustvom prednjeg uveitisa ($r = 0,2520$, $p = 0,003$), odnosno pacijenti koji su imali prednji uveitis su imali duži pad vida
- prisustvom katarakte ($r = 0,3962$, $p = 0,000$), odnosno pacijenti koji su imali kataraktu su imali duži pad vida
- promenama na papili vidnog živca ($r = 0,2231$, $p = 0,000$), odnosno pacijenti koji su imali promene na papili vidnog živca su imali duži pad vida.

Prisustvo katarakte je pozitivno koreliralo sa:

- starošću na oftalmološkom pregledu ($r= 0,2741$; $p= 0,015$), odnosno osobe koje su imale kataraktu su bile starije na oftalmološkom pregledu
- dužinom trajanja sarkoidoze pluća ($r= 0,2212$; $p= 0,052$), odnosno osobe koje su imale kataraktu su duže lečile sarkoidozu pluća
- brojem recidiva sarkoidoze pluća ($r= 0,2520$; $p= 0,026$), odnosno osobe koje su imale kataraktu su imale veći broj recidiva sarkoidoze pluća
- prisustvom prednjeg uveitisa ($r= 0,3962$; $p= 0,000$), odnosno osobe koje su imale kataraktu su češće imale prednji uveitis
- prisustvom intermedijalnog uveitisa ($r= 0,2231$; $p= 0,050$), odnosno osobe koje su imale kataraktu su češće imale intermedijalni uveitis.

Osobe koje su imale kataraktu su duže lečile sarkoidozu pluća ($8,9 \pm 10,2$ godine) u odnosu na one koje nisu imale kataraktu ($4,7 \pm 6,4$ godine) ($p= 0,030$) i bile su značajno starije ($60,6 \pm 10,4$ godine) od onih koje nisu imale kataraktu ($48,8 \pm 10,1$ godina) ($p= 0,000$).

Prisustvo glaukoma je pozitivno koreliralo sa prisustvom uveitisa ($r= 0,2748$; $p= 0,015$), odnosno osobe koje su imale glaukom su značajno češće lečile uveitis.

Ukupno 5 pacijenata je bilo u grupi slabovidih osoba, a prema kriterijumima revidirane klasifikacije oštećenja vida internacionalne statističke klasifikacije oboljenja (201). Unilateralna slabovidost je bila uzrokovana atrofijom vidnog živca (kod 1 pacijenta) i komplikacijama zadnjeg uveitisa (kod 3 pacijenta). Bilateralna umerena slabovidost je bila prisutna kod 1 pacijenta sa zadnjim uveitisom i ožiljnim promenama u predelu makule (tabela 10).

Tabela 10. Kliničke karakteristike pacijenata sa sarkoidozom oka i unilateralnim ili bilateralnom slabovidošću ili slepilom kod pacijenata sa sarkoidozom pluća

BCVA oka sa sarkoidozom ≤ 0.3	Unilateralno Broj (%)	Bilateralno Broj (%)
Broj pacijenata	4 (4,55)	1 (1,14)
Stepen oštećenja vida		
- Umeren ($0.1 < BCVA \leq 0.3$)	2 (2,27)	1 (1,14)
- Težak ($0.05 \leq BCVA \leq 0.1$)	1 (1,14)	0 (0,0)
- Izrazit ($BCVA < 0.05$)	1 (1,14)	0 (0,0)
Lokalizacija promena		
Prednji uveitis	0 (0,0)	0 (0,0)
Zadnji uveitis	3 (3,41)	1 (1,14)
Atrofija vidnog živca	1 (1,14)	0 (0,0)

BCVA: najbolja korigovana vidna oštrina (Best Corrected Visual Acuity)

5. DISKUSIJA

Sarkoidoza predstavlja idiopatsko, granulomatozno, inflamatorno oboljenje, koje primarno zahvata pluća, ali mnogi drugi sistemi organa mogu biti zahvaćeni, uključujući (prema redosledu učestalosti): kožu, oči, limfne čvorove, jetru, slezinu, mišićno-koštani sistem, mozak, bubrege i srce (4).

Iako je sarkoidoza prisutna u svim delovima sveta, u zavisnosti od regiona u kom su vršena ispitivanja postoje značajne među rasne i etničke razlike u kliničkim manifestacijama i težini bolesti. Smatra se da različite varijante HLA-DRB1 genskog lokusa uzrokuju različite manifestacije sistemske bolesti među različitim rasama (202,203).

Najviša incidenca sarkoidoze opisana je među osobama afričkog porekla u SAD (35,5 osoba na 100.000 stanovnika) (30) i u populaciji skandinavskih zemalja (19 osoba na 100.000 stanovnika) (31), posebno u Švedskoj (24 osobe na 100.000 stanovnika) (32), dok je nešto niža incidenca uočena kod osoba bele rase u SAD (10,9 osoba na 100.000 stanovnika) (30) i Velikoj Britaniji (5,0 osoba na 100.000 stanovnika) (35), a najniža u južnoj Evropi, posebno Grčkoj (1,1 osoba na 100.000 stanovnika) (36) i Japanu (1,0 osoba na 100.000 stanovnika) (37). U Srbiji je uočena niža prosečna incidenca sarkoidoze od 1,9 osoba na 100.000 stanovnika, sa značajnim varijacijama u zavisnosti od regiona zemlje (od 0,05 do 4,9 osoba na 100.000 stanovnika) (39).

Što se među rasnih razlika tiče, osobe crne rase u SAD značajno češće imaju težu formu sistemske bolesti, sa češće prisutnim uznapredovalim stadijumima plućne sarkoidoze i zahvatanjem više organa, uključujući i oko (30,41). Šta više, osobe crne rase češće imaju ekstrapulmonarne manifestacije bolesti, posebno granulomatozne inflamatorne promene na očima i koži (osim erythema nodosum), kao i sveukupno težu formu sistemske bolesti, češće komplikacije i višu stopu smrtnosti (8,42,204). Osobe bele rase češće imaju zahvatanje zglobova inflamatornim procesom i kožne promene po tipu erythema nodosum (40), dok osobe japanske nacionalnosti češće imaju srčane, kožne i očne manifestacije bolesti (8,37,38).

U ispitivanoj populaciji pacijenata, osobe ženskog pola su bile značajno češće zastupljene (76%) i značajno starije u momentu postavljanja dijagnoze sarkoidoze pluća u odnosu na osobe muškog pola ($p < 0,05$) (grafikon 1). Ovakva demografska raspodela sa većom učestalošću osoba ženskog pola među obolelima od sarkoidoze uočena je i u velikim epidemiološkim studijama iz Evrope (31,36,146,205), SAD (10,42,206), Indije (207,208), Japana (37) i Australije (209), a izuzetak je studija Gupte i saradnika iz istočne Indije u kojoj je 55% pacijenata bilo muškog pola (43). Osim toga, u studiji autora iz SAD, osobe ženskog pola su bile značajno starije u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća (42).

U našoj studiji, osim u pojavi sarkoidoze kože i jetre (sarkoidoza kože je češće postojala kod osoba ženskog pola, a sarkoidoza jetre kod osoba muškog pola), nije bilo korelacije između pola i plućnih i ekstrapulmonalnih manifestacija sarkoidoze. U studiji Baughmana i saradnika koja je obuhvatala 736 pacijenata sa sarkoidozom, osobe ženskog pola su značajno češće imale oftalmološke, neurološke i kožne promene (i to erythema nodosum) (42). U studijama drugih autora, osobe ženskog pola su češće u odnosu na osobe muškog pola imale zahvatanje perifernih limfnih čvorova, kože, oka i jetre (41,206,210). Ovakva raznovrsnost rezultata se može objasniti različitim karakteristikama sarkoidoze u različitim geografskim područjima.

Pacijenti sa sarkoidozom tipično pripadaju grupi osoba mlađe do srednje životne dobi, a u ispitivanoj grupi 65.9% pacijenata je bilo mlađe od 50 godina života u momentu prve manifestacije bolesti (grafikon 1) (211). Slična prosečna životna dob pacijenata sa sarkoidozom pluća uočena je i u studijama iz Velike Britanije (35), SAD (33) i internacionalnoj studiji Siltzbacha i saradnika (40). U populaciji crnaca u USA pik pojave sarkoidoze je u 4. deceniji za oba pola (30), dok je u Japanu jednu deceniju ranije (45). U studijama iz Evrope i SAD koje su ispitivale osobe bele rase uočena su dva pika incidence i to u trećoj i šestoj deceniji života, pri čemu je u starijoj grupi postojala predominacija osoba ženskog pola (31,78).

U našoj studiji, postojala je korelacija između starosti u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća i radiološkog stadijuma sarkoidoze, kliničkog toka, prisustva kožnih i reumatoloških sarkoidnih promena. Interesantno je da su osobe koje su bile mlađe u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća imale veći rizik za pojavu

kožnih i promena na zglobovima. Osim toga, osobe koje su bile starije osobe u momentu dijagnostikovanja sarkoidoze pluća, imale su veći rizik da im se dokaže viši radiološki stadijum plućne bolesti i da imaju akutni početak bolesti praćen hroničnim tokom, što su sve pokazatelji nepovoljnijeg kliničkog toka.

U studiju su uključeni samo pacijenti sa patohistološki potvrđenom sarkoidozom pluća, a sistemska bolest je trajala od 1 meseca do 33 godine. Ipak, dve trećine pacijenata (67,0%) je imalo trajanje bolesti do 5 godina, odnosno u pitanju su bili novootkriveni slučajevi sarkoidoze. Preostalih 33,0% su bili pacijenti sa hroničnim tokom bolesti, koji su hospitalizovani zbog recidiva i/ili pogoršanja sistemske bolesti. Na ovaj način je bilo moguće ispitati i uporediti sistemske i okularne manifestacije u različitim stadijumima i toku plućne bolesti. Ipak, najteži, nepokretni pacijenti koji nisu mogli biti pregledani u ambulantnim uslovima nisu bili uključeni u studiju, ali je broj ovih pacijenata bio veoma mali u odnosu na ukupnu grupu obolelih od sarkoidoze.

Dužina trajanja sarkoidoze pluća je korelirala sa brojem recidiva, dužinom trajanja neurosarkoidoze i prisustvom reumatoloških promena. Ovakav nalaz bi se mogao pripisati težem toku osnovne bolesti kod nekih osoba sa prisutnim manifestacijama dugogodišnje sistemske sarkoidoze.

U ispitivanoj grupi pacijenata najčešće (kod 95,5% pacijenata) su bili zastupljeni početni radiološki stadijumi sarkoidoze pluća, tj. I i II (kod 64,8% i 30,7% pacijenata respektivno) i nije bilo povezanosti između radiološkog stadijuma i prisustva znakova sarkoidoze oka. Osim toga, radiološki stadijum je korelirao sa tokom sarkoidoze pluća i prisustvom emfizema pluća, te su osobe sa uznapredovalim stadijumima sarkoidoze pluća češće imale akutni početak praćen hroničnim tokom bolesti i emfizem pluća.

Nije bilo korelacije između radiološkog stadijuma sarkoidoze pluća i bilo koje od oftalmoloških manifestacija sarkoidoze. Ovi nalazi su u saglasnosti sa kliničkim studijama sarkoidoze oka koje su sprovedene u Nemačkoj (9), SAD (10) i Turskoj (212), u kojima nije bilo povezanosti između radiološkog stadijuma sarkoidoze pluća i očnih manifestacija sarkoidoze. Ipak, Sungur i saradnici su u svojoj studiji u Turskoj uočili višu incidencu uznapredovalih stadijuma sarkoidoze pluća kod pacijenata sa uveitisom (213).

Broj recidiva sarkoidoze pluća je varirao od 0 do 4, pri čemu preko dve trećine pacijenata nije imao ni jedan recidiv (68,2%), dok je po jedan i dva recidiva imalo po 14,8%, a najređe su bili zastupljeni multipli recidivi (tri i četiri, kod po 1,1% pacijenata). Broj recidiva sarkoidoze pluća je pozitivno korelirao sa dužinom trajanja osnovne bolesti, odnosno pacijenti sa dužim trajanjem sarkoidoze pluća su imali veći broj recidiva bolesti.

Interesantno je da je broj recidiva pozitivno korelirao sa prisustvom vitrealnih zamućenja i vaskulitisa retine, odnosno što je bio veći broj recidiva sarkoidoze pluća, bile su češće i promene na zadnjem segmentu oka u smislu vitrealnih zamućenja i vaskulitisa retine. Iz ovoga se zaključuje da pacijenti koji imaju težu kliničku formu plućne bolesti sa većim brojem recidiva, imaju i veću verovatnoću nastanka promena na zadnjem segmentu oka.

Tok sarkoidoze pluća je u preko polovine slučajeva bio akutni početak praćen hroničnim tokom (51,1%), dok su akutni (29,6%) i hronični tok (19,3%) bili ređe zastupljeni. Interesantno, tok sarkoidoze pluća je korelirao sa postojanjem neurosarkoidoze, odnosno osobe sa akutnim početkom koji je praćen hroničnim tokom su najčešće imale neurosarkoidozu (40%), dok su osobe sa akutnim početkom najređe imale neurosarkoidozu (7,7%), te bi se akutni početak praćen hroničnim tokom bolesti mogao smatrati faktorom rizika za pojavu neurosarkoidoze.

Nije bilo korelacije između kliničkog toka sarkoidoze pluća i bilo koje od oftalmoloških manifestacija sarkoidoze. Iz ovoga se može zaključiti da oftalmološka i sistemska bolest imaju različit, vremenski nepovezan klinički tok, što je u skladu sa nalazima drugih studija u kojima je dokumentovano da promene na oku mogu biti prva manifestacija sistemske bolesti (13) ili se mogu javiti kasnije u sklopu hronične forme sarkoidoze pluća (214).

Zbog specifičnog dizajna studije, u ispitivanoj grupi, sarkoidoza pluća bila je patohistološki dokazana kod svih pacijenata (100%). Česte ekstrapulmonalne manifestacije sarkoidoze bile su: sarkoidoza oka (36,4%), kože (28,4%) i neurosarkoidoza (26,1%), dok je sarkoidoza perifernih limfnih čvorova (5,7%), srca (4,5%), jetre (4,5%), slezine (2,3%), kosti (1,1%) i tiroidne žlezde (1,1%) bila ređe zastupljena.

Učestalost pojave sarkoidoze oka i kože je u saglasnosti sa evropskim kliničkim studijama, dok je pojava sarkoidoze srca, jetre i slezine bila nešto niža nego što je registrovano od strane drugih autora (29,94). Ovakav nalaz može se objasniti rasnim i etničkim specifičnostima ispitivanih populacija. Učestalost neurosarkoidoze je bila viša nego u drugim kliničkim studijama, koje su neurosarkoidozu dijagnostikovale kod 5,1% - 9% pacijenata (41,170). Ovakav nalaz u našoj studiji se može objasniti češćim hospitalizacijama pacijenata sa neurosarkoidozom u cilju lečenja recidiva i/ili pogoršanja osnovne bolesti, te su zato oni u datom periodu posmatranja češće bili upućivani na pregled u poređenju sa pacijentima koji su imali povoljniji tok bolesti.

Oko i adneksa oka su često zahvaćeni inflamatornim lezijama u sklopu sistemske sarkoidoze, a incidenca ovih promena varira između 13-80% (4,8–10). Očne promene mogu biti prva (13) ili jedina manifestacija bolesti (12) ili mogu biti dijagnostikovane u kasnijem toku sistemske bolesti (12,215). Bilo koji segment oka ili orbite može biti zahvaćen uključujući kožu kapaka, suznu žlezdu, tkivo orbite, konjunktivu, rožnjaču, skleru, uveu, krvne sudove retine i vidni živac (159,161,216). Osim toga promene na oku mogu nastati i u sklopu neurosarkoidoze (sa zahvatanjem intrakranijalnih nerava ili intrakranijalnim lezijama) (111,112,172,217).

Češće prisustvo promena na očima opisivano je kod osoba ženskog pola, Afroamerikanaca (42) i u populaciji u Japanu (37). Granulomatozna inflamacija oka i orbite je češće opisivana u američkoj populaciji kod osoba crne rase (10,78), dok je prisustvo promena na zadnjem polu oka češće uočeno kod osoba bele rase (79).

U našoj studiji, oftalmološki simptomi su bili prisutni kod 65,9% pacijenata, a čak 20,4% pacijenata se žalilo na smanjenje vidne oštine, dok je osećaj grebanja, peckanja u očima i stranog tela postojao kod 19,3% pacijenata (211). Slično, autori iz SAD prikazali da je čak 79,0% pacijenata sa sistemskom sarkoidozom imalo neki od oftalmoloških simptoma koji su bili uzrokovani sarkoidozom oka, a od kojih su najčešći bili simptomi vezani sa suvo oko (28,4%), a potom zamagljen vid (25,9%) (10). Babu i saradnici su utvrdili da je čak 76,5% pacijenata sa sarkoidozom imalo smetnje u vidu (207), što su autori pripisali činjenici da je istraživanje sprovedeno u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi, te je postojala specifična selekcija najtežih slučajeva. U studiji

Pefkianaki i saradnika koja je sprovedena u Grčkoj, 88% pacijenata je imalo simptome, a najčešći od njih je bio osećaj stranog tela kod 30% (218).

Osobe ženskog pola su značajno češće imale oftalmološke simptome ($p=0,002$). Ipak, u studiji grčkih autora nije bilo razlike među polovima u učestalosti oftalmoloških simptoma (218).

Postojanje oftalmoloških simptoma je koreliralo sa polom, starošću na oftalmološkom pregledu, dužinom trajanja sarkoidoze, prisustvom sarkoidoze orbite, ptoze, suvog oka, neurosarkoidoze i reumatoloških oboljenja. Ovakav nalaz se može objasniti inače češće prisutnom simptomatologijom kod osoba sa inflamacijom orbite, ptozom i suvim okom. Interesantno je da je dužina trajanja sarkoidoze pluća, prisustvo neurosarkoidoze i reumatoloških oboljenja koreliralo sa oftalmološkom simptomatologijom, te da je kod pacijenata sa ovim težim formama sistemske bolesti češće postojala očna simptomatologija.

Oko i njegova adneksa su bili drugo po učestalosti mesto prisustva sarkoidnih promena nakon pluća, a oftalmološke manifestacije sarkoidoze bile su prisutne kod 32 (36.4%) pacijenta. Na trećem mesto po učestalosti pojave bile su kožne promene kod 25 (28.4%) pacijenta. Ovi nalazi su u saglasnosti sa nalazima drugih autora iz Evrope (9,146,212), SAD (42), Japana (37) i Australije (209), gde je učestalost pojave oftalmoloških promena bila na drugom ili trećem mestu nakon plućnih promena u sklopu sarkoidoze. U do sada najbrojnijoj po broju ispitanika studiji sprovedenoj u Nemačkoj u koju je bilo uključeno 1800 pacijenata sa sarkoidozom pluća, očne promene su takođe bile druga po učestalosti manifestacija sarkoidoze nakon promena u plućima (9). U studiji Miloškovića i saradnika, u koju je bilo uključeno 77 pacijentkinja sa sarkoidozom pluća iz Beograda i Kragujevca, očne promene su postojale kod 9,1% pacijenata (219).

Bilateralnost promena, kao jedna od značajnih karakteristika sarkoidoze oka bila je prisutna kod 17 pacijenata (tj. 19,3% svih pacijenata, odnosno 53,1% pacijenata sa sarkoidozom oka). U drugim studijama registrovan je viši procenat bilateralnih promena, kao na primer u studiji iz Francuske koja je obuhvatala osobe bele i crne rase gde je 68,5% promena bilo bilateralno (194). U studiji iz Indije, 75% pacijenata je imalo bilateralne oftalmološke manifestacije u sklopu sarkoidoze (207), a autori su visoku

incidencu promena objasnili činjenicom da je studija sprovedena u tercijernoj ustanovi. U studiji nemačkih autora 32,3% svih pacijenata sa sarkoidozom je imalo bilateralne očne promene (tj. 87,9% pacijenata sa sarkoidozom oka) (9). U studiji kineskih autora, čak 90% pacijenata sa sarkoidozom oka je imalo bilateralne promene (215).

Prosečna vidna oštrina u ispitivanoj grupi pacijenata bila je $0,85 \pm 0,25$, a varirala je od osećaja svetlosti do 1,0. Iako je prosečna vidna oštrina pacijenata sa sarkoidnim uveitisom bila za 1 red niža od pacijenata sa sarkoidozom pluća koji nisu imali uveitis, ova razlika nije dostigla statističku značajnost usled relativno malog broja pacijenata (22 sa sarkoidnim uveitisom i 66 sa sarkoidozom pluća koji nisu imali sarkoidni uveitis) ($p < 0,05$).

Keratoconjunctivitis sicca je potvrđen kod 31,8% pacijenata. Suvo oko je česta manifestacije u sklopu sarkoidoze i učestalost varira od 14%-15% u studijama iz SAD (10,220) i Indije (207) do 41,7% u Velikoj Britaniji (221) i 42,3% u Turskoj (13). Suvo oko može biti posledica zahvatanja inflamatornim procesom suzne žlezde (dacryoadenitis), sa ili bez uvećanja njenih dimenzija. U našoj studiji, kao što se moglo i očekivati, pojava suvog oka je korelirala sa starošću na oftalmološkom pregledu, te su starije osobe češće imale dijagnostikivano suvo oko.

Promene u orbiti i na adneksima oka su bile prisutne kod ukupno 12,5% pacijenata. Promene u orbiti i na adneksima oka su u drugim studijama registrovane u rasponu od 4,2% u Indiji (207,208), 6% u Japanu (37), do 22,3% u Turskoj (212), 23,7% u SAD (11) i 26,0% u Finskoj (120). Ovakva raznovrsnost u rezultatima studija se može objasniti različitim populacijama koje su bile uključene u studije, kao i različitim dizajnom studija, od kojih su mnoge bile retrospektivne.

Orbitalna inflamacija u sklopu sarkoidoze se najčešće javlja u prednjim delovima orbite, i to najčešće u suznoj žlezdi, ali može zahvatiti bio koji deo orbite uključujući ekstrakonalni i intrakonalni prostor. U jednoj od najvećih studija koju su sprovedeli Demirci i saradnici na 379 pacijenata sa sarkoidozom iz SAD, 30 (8%) pacijenata je imalo zahvatanje orbite, a u sklopu njih, većina (97%) je imala ekstrakonalno zahvatanje prednje orbite, i to suzne žlezde (63%), kapaka (17%), orbitalnog tkiva (13%) i suzne kesice (7%) (121). U studiji 20 pacijenata sa

sarkoidozom orbite Mavrikakisa i saradnika iz Kanade, suzna žlezda je najčešće bila zahvaćena inflamatornim procesom (55%), a potom prednja orbita (35%), srednja orbita (20%), vidni živac (15%) i najređe zadnja orbita (5%) (119). U multicentričnoj studiji Prabhakarana i saradnika, koja je obuhvatala centre sa 3 kontinenta, sa ukupno 26 pacijenata sa orbitalnom sarkoidozom, suzna žlezda je bila najčešće zahvaćena (42,3%), potom orbitalno tkivo (38,5%), kapci (11,5%) i suzna kesica (7,7%) (118).

Ipak, sarkoidoza orbite je bila retka manifestacija sarkoidoze i u našoj seriji postojala je kod 2 (2,3%) pacijenta i korelirala je sa prisustvom neurosarkoidoze i ptoze. Nalaz korelacije sa ptozom je i logičan, s obzirom da kod inflamatornih procesa u orbiti mogu biti oštećeni okulomotorijus ili levator gornjeg kapka, a što za posledicu ima poremećen položaj kapka. Korelacija između neurosarkoidoze i orbitalne sarkoidoze predstavlja interesantnu povezanost, s obzirom na anatomske i vaskularne povezanosti očne duplje i centralnog nervnog sistema.

Kod pacijenata sa sarkoidozom kapci mogu biti izmenjeni bilo usled postojanja inflamacije orbitalnog i/ili preorbitalnog tkiva, koje je često praćeno edemom kapaka, ili usled postojanja granuloma kože. Interesantno je da je prisustvo promena na kopcima u našoj studiji koreliralo sa postojanjem prednjeg uvetisa i vaskulitisa retine, kao i sarkoidoze srca i neurosarkoidoze. Ova udruženost je nova i do sada neopisana. Moguće je da pacijenti sa težim tokom sistemske bolesti i sistemskim vaskulitisom imaju češće promene i na koži kapaka.

Konjunktivalne promene su u našoj grupi pacijenata registrovane kod 7,9% pacijenata (odnosno 21,9% pacijenata sa sarkoidozom oka) i bile su formi konjunktivalnih granuloma donjeg tarzusa. Ove promene su lako dostupne biopsiji, a patohistološki je moguće potvrditi granulomatoznu inflamaciju u supstanciji propriji konjunktive, što je kod naših pacijenata i dokazano. Najveća učestalost konjunktivalnih promena registrovana je u studiji Cricka i saradnika koja je sprovedena u Londonu i to kod 31% pacijenata sa sarkoidozom oka (221). U studiji Atmace i saradnika iz Turske, konjunktiva je bila zahvaćena inflamatornim promenama kod 16,7% pacijenata sa sarkoidozom oka, a u studiji Babu i saradnika iz Indije, 6,25% pacijenata je imalo konjunktivalne granulome (207). Ovakva raznovrsnost u nalazu se može objasniti različitim ispitivanim populacijama u različitim studijama.

Sarkoidni skleritis je veoma redak i u literaturi su opisivani samo pojedinačni slučajevi nodularnog prednjeg (135–137), a veoma retko zadnjeg skleritisa (138). U našoj seriji slučajeva samo jedan pacijent (1,1%) je imao prednji nodularni skleritis. Inače, ovi pacijenti dobro reaguju na sistemsku kortikoterapiju (135–137), što je bio slučaj i kod našeg pacijenta.

Uveitis je bio prisutan kod čak 25% pacijenata i uključivao je izolovani prednji uveitis kod 2 pacijenata (2.3%), izolovani intermedijalni uveitis kod 1 pacijenata (1.1%), zadnji uveitis kod 14 pacijenata (15.9%) i panuveitis kod 5 pacijenata (5.7%). Slično našim nalazima, visoka zastupljenost lezija na zadnjem segmentu oka i panuveitisa je prikazana i u studijama sarkoidnog uveitisa u Francuskoj (146,205), kod osoba bele rase u SAD (78), u Indiji (207), Saudijskoj Arabiji (222) i Kini (215). Nasuprot tome, u dve različite studije iz Turske, uočena je veća zastupljenost zahvaćenosti prednjeg segmenta oka inflamatornim promenama i to u sklopu prednjeg (212) i intermedijalnog uveitisa (213). U studiji autora iz Srbije koji su analizirali pacijente sa vaskulitisom retine u sistemskim oboljenjima, Paović i saradnici našli su da je u slučaju hronične sarkoidoze, najčešća manifestacija bila intermedijalni uveitis (43,8%), potom prednji granulomatozni uveitis (37,5%) i vaskulitis retine (37,5%), dok nisu dati podaci za panuveitis (223).

Svi tipovi uveitisa su češće bili zastupljeni u grupama pacijenata koji su imale duže trajanje sistemske bolesti. Osobe koje su sarkoidozu lečile duže od 10 godina su češće imale jednu ili više epizoda prednjeg, zadnjeg ili panuveitisa, što bi se moglo pripisati dužem periodu praćenja ovih pacijenata. Pefkianaki i saradnici su u svojoj studiji utvrdili da je u grupi pacijenata kod kojih je sistemska sarkoidoza trajala duže od 48 meseci postojala značajno češća zahvaćenost zadnjeg segmenta oka inflamatornim promenama (218).

U odnosu na učestalost javljanja sarkoidnog uveitisa kao uzroka intraokularne inflamacije, postoje značajne varijacije u različitim krajevima sveta. Najmanji procenat sarkoidnih uveitisa je registrovan u zemljama južne Evrope (3%) (224) i severnoj Africi (3.3%) (225), a najviša učestalost uočena je u zemljama severne Evrope (17.4%) (226) i Japanu (13.3%) (227), dok se SAD nalaze između ovih ekstrema (6.7%) (228).

U ispitivanoj grupi pacijenata, uveitis je bio najznačajnija manifestacija sarkoidoze na oku i postojao je kod 25% svih pacijenata. Ipak, prisustvo bilo koje forme uveitisa nije zavisilo od pola, starosti, radiološkog stadijuma ili toka osnovne bolesti, ali je bilo značajno češće kod pacijenata sa dužim trajanjem osnovne bolesti. Osim toga, pacijenti sa sarkoidnim uveitisom su imali relativno dobru vidnu oštrinu i prognozu očne bolesti, a 1,1% pacijenata je bio u grupi legalno slabovidnih osoba.

U našoj studiji, vaskulitis retine je dijagnostikovao kod 14,8% svih pacijenata. Vaskulitis retine je u različitim svetskim studijama registrovan u rasponu od 4,2% u studiji indijskih autora (207), 7,4% u turskoj studiji (229), 14,5% (9) i 26,5% (145) u nemačkim studijama, 21,2% u slovenačkoj studiji (230), 30% u holandskoj studiji (231), do čak 44,8% u studiji japanskih autora (232). Ovako širok spektar nalaza se može objasniti različitim genetskim karakteristikama ispitivanih populacija, s obzirom da su nalazi u evropskim studijama bili u rasponu 15-30%, dok je vaskulitis retine bio relativno redak u indijskoj, a čest u japanskoj populaciji.

Prisustvo vaskulitisa retine je koreliralo sa brojem recidiva sarkoidoze pluća i sarkoidozom srca, odnosno pacijenti koji su imali veći broj recidiva osnovne bolesti i sarkoidne promene u srcu su češće imali vaskulitis retine. Ovo bi se moglo protumačiti težom formom osnovne bolesti kod ovih pacijenata, kao i sistemskim zahvatanjem krvnih sudova inflamacijom.

Kada je u pitanju vaskulitis u sklopu sarkoidoze, Yamada i saradnici su ispitivali vaskularnu funkciju (nivo pulsnog talasa i brzinu protoka krvi) u orbitalnim krvnim sudovima (oftalmičkoj arteriji, centralnoj retinalnoj arteriji i zadnjim cilijarnim arterijama) kod japanskih pacijenata sa sarkoidnim posteriornim uveitisom i poredili je sa grupom zdravih osoba. Oni su utvrdili da postoji značajno smanjenje u stepenu protoka krvi kod osoba sa sarkoidozom, kao i povećanje otpora proticanju krvi. Autori su zaključili da ove promene u cirkulatornim parametrima predstavljaju posledicu oštećenja zida krvnog suda u sklopu inflamacije (sarkoidnog vaskulitisa) (233). Slične zaključke imali su i Siasos i saradnici u svojoj studiji sprovedenoj u Grčkoj (234).

Horoidalni granulomi su dokazani kod 10,2% pacijenata sa sarkoidozom pluća. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa sličnim evropskim studijama iz Nemačke 6,9% (9), Turske 11,1% (229) i Francuske 11,7% (235), kao i sa studijom indijskih autora 14,6% (207). Interesantno je da je prisustvo horoidalnih granuloma u našoj studiji koreliralo sa postojanjem sarkoidne granulomatozne inflamacije perifernih limfnih žlezda.

Granulomi papile vidnog živca su redak nalaz i postojali su kod 1,1% pacijenata. Slični nalazi utvrđeni su i u studijama američkih 0,5% (220) i nemačkih autora 2,3% (9), dok je viša incidenca uočena u indijskoj populaciji 8,3% (207). U našoj studiji, prisustvo promena na papili vidnog živca je koreliralo sa starošću u vreme postavljanja sarkoidoze pluća, odnosno mlađe osobe su češće imale promene na papili vidnog živca.

Neurooftamološke manifestacije su bile prisutne kod 9,1% pacijenata sa sarkoidozom (211). Ipak, u različitim studijama postojale su značajne razlike u manifestacijama inflamatornih promena u sklopu sarkoidoze na vidnom živcu i varirale su od 0,7% u Turskoj (212) i 0,9% u Nemačkoj (9), 3% u Australiji (209), do 8,5% u Turskoj (213) i čak 19,6% u Indiji (207), što se može objasniti različitim demografskim karakteristikama ispitivanih populacija.

Od ukupno 88 pacijenata sa sarkoidozom pluća, 23 (26,1%) pacijenata je imalo dokazane sarkoidne lezije u centralnom nervnom sistemu. Prisustvo neurosarkoidoze je koreliralo sa postojanjem oftalmoloških simptoma i sarkoidoze orbite, odnosno pacijenti sa neurosarkoidozom su značajno češće u odnosu na pacijente sa sarkoidozom drugih organa imali oftalmološke simptome i sarkoidozu orbite. U norveškoj studiji Heusera i saradnika, je čak 66% pacijenata sa neurosarkoidozom imalo oftalmološke ili neurooftalmološke simptome i znakove (112).

U ispitivanoj grupi, pacijenti sa neurosarkoidozom su češće imali sarkoidozu orbite i sarkoidne promene na koži kapaka, ali razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0,066$). Nije bilo razlike u prosečnoj vidnoj ošttrini, učestalosti bilo koje forme sarkoidnog uveitisa i komplikacija uveitisa kod pacijenata sa neurosarkoidozom u odnosu na pacijente sa sarkoidozom pluća bez zahvatanja CNS.

U studiji sprovedenoj u Londonu, Menezo i saradnici su ustanovili da je kod pacijenata sa neurosarkoidozom 14,9% imalo diplopije, 33,3% prednji uveitis, 18,5% zadnji uveitis (51,8% ukupno je imalo uveitis) i po 7,4% je imalo unilateralni i

bilateralni edem vidnog živca. Autori su zaključili da su pacijenti sa neurosarkoidozom imali višu incidencu oftalmoloških manifestacija nego osobe sa sarkoidozom drugih organa, a jedna od hipoteza kojom bi se pokušao objasniti ovakav nalaz pretpostavlja sličnu patogenezu promena na venskim krvnim sudovima oka i perivaskularnim meningealnim lezijama, u sklopu sarkoidnog vaskulitisa (113).

U studiji Sterna i saradnika sprovedenoj na 33 pacijenta sa neurosarkoidozom u SAD, 54,5% ovih pacijenata je imalo i oftalmološke manifestacije bolesti, od kojih je najčešći bio uveitis kod 45,4%, a potom konjunktivitis kod 9,1%. Promene na vidnom živcu su registrovane kod 12,1% pacijenata (170). U studiji Ecksteina i saradnika koja je sprovedena kod 20 pacijenata sa neurosarkoidozom u SAD, otkriveno je da su ovi pacijenti imali značajne abnormalnosti u prosečnoj debljini makule i peripapilarnog sloja nervnih vlakana (u smislu edema ili atrofije), u čak 60% slučajeva (75% onih koji imaju očne simptome i 33% asimptomatskih pacijenata), u poređenju sa zdravim ispitanicima. Osim toga postojala je negativna korelacija između prosečne debljine makule i dužine trajanja osnovne bolesti.

Komplikacije sarkoidoze oka su bile nešto niže od onih koje su registrovane u studijama sprovedenim u Evropi (146,189). Kod pacijenata sa uveitisom, po vid opasne komplikacije su uključivale sekundarni glaukom (22,7%) i promene u makuli kao što su epiretinalne membrane (18,2%), cistoidni makularni edem (CME) (13,6%), atrofija fotoreceptora makularnog područja (9,1%) i horoidalna neovaskularizacija (4,5%).

Vidna oštrina na oku sa sarkoidozom je korelirala sa prisustvom prednjeg uveitisa, katarakte, glaukoma, i promena na papili vidnog živca, odnosno postojanje ovih promena uzrokovalo je značajno nižu vidnu oštrinu. Osim toga, vidna oštrina je korelirala sa dužinom trajanja sarkoidoze pluća i tokom sarkoidoze pluća, odnosno osobe sa težim formama sistemske bolesti (duže trajanje bolesti i hronični tok) su imale značajno nižu vidnu oštrinu.

Komplikovana katarakta je postojala kod 18 (20,4%) pacijenata. Katarakta sama po sebi predstavlja komplikaciju koju je moguće hirurški efikasno rešiti, iako je hirurška intervencija rizičnija nego u opštoj populaciji zbog povećanog rizika od postoperativne inflamacije na prednjem i zadnjem segmentu oka, nastanka promena u makuli (CME) i

skoka intraokularnog pritiska. U studiji Akove i saradnika, signifikantna katarakta koja je zahtevala hirurško lečenje je postojala kod 9,8% pacijenata, a prosečna finalna vidna oštrina kod ovih pacijenata je bila 0,4 (183). Osnovni razlozi za sniženu vidnu oštrinu u ovoj grupi pacijenata bili su postojanje oštećenja fotoreceptora zadnjeg pola usled zadnjeg uveitisa, CME, ERM i oštećenje vidnog živca usled sekundarnog glaukoma.

Sekundarni glaukom je jedna od najznačajnih komplikacija sarkoidoze oka koja može dovesti do ireverzibilnih ispada u vidnom polju i oštećenja vida (236). U našoj seriji, pojava sekundarnog glaukoma je korelirala sa prisustvom uveitisa (211) i odgovarala je po rasponu učestalostima referisanim u studijama drugih autora, koje su varirale od 27,9% u finskoj studiji Karne i saradnika (120), 24,4% u studiji Fostera i saradnika iz SAD (uključujući sekundarni glaukom i okularnu hipertenziju) (236), 14,1% i 20,2% u studijama sprovedenim japanskoj populaciji (37,237) i 17% u studiji turskih autora (229). Izuzetno mala učestalost sekundarnog glaukoma uočena je u francuskoj studiji Febvaya i saradnika, gde je povišen intraokularni pritisak je češće postojao kod osoba bele rase (6,5%) u odnosu na pripadnike drugih rasa (0%) (146), a ovaj nalaz se može protumačiti moguće nedovoljno dugim praćenjem pacijenata u ispitivanoj populaciji.

U studiji Kanda i saradnika, svi pacijenti sa sekundarnim glaukomom su po mehanizmu nastanka odgovarali glaukomu otvorenog ugla i to 78,9% je bilo uzrokovano inflamacijom, a 21,1% steroidima, dok glaukom zatvorenog ugla po tipu nastanka perifernih prednjih sinehija, pupilarnog bloka ili prednjeg pomeranja iris-lens dijafragme nije registrovan ni kod jednog pacijenta (237). Patološka studija Hamanake i saradnika sprovedena je na sedam uzoraka dobijenih nakon trepanotrabekulektomije pacijenata koji su imali sekundarni glaukom otvorenog ugla u sklopu sarkoidoze oka i sedam uzoraka prednjeg segmenta oka dobijenih autopsijom kod pacijenata sa sarkoidozom. U ovoj studiji, granulomi u komornom uglu su utvrđeni u šest uzoraka, dok je Šlemov kanal sužen, delom zatvoren i zamenjen fibroznim tkivom u sedam uzoraka, a infiltracija kanala limfocitima, monocitima i makrofagima je nađena u 11 uzoraka. Stoga je u ovoj grupi pacijenata „kanalitis“ bio pretpostavljeni mehanizam nastanka sekundarnog glaukoma, uz okluziju kanala granulomima ili fibroznim tkivom (184).

Prisustvo promena u makuli je koreliralo sa vrednostima ACE i prisustvom sarkoidoze jetre, slezine i kože. Ovo bi govorilo u prilog činjenici da su pacijenti sa brojim ekstrapulmonalnim manifestacijama i težom formom sistemske sarkoidoze češće imali makularne promene.

Pojava epiretinalnih membrana (ERM) na zadnjem polu oka može dovesti do trakcije na slojeve retine, njihovog trajnog oštećenja i smanjenja vidne oštrine. Ipak učestalost pojave ERM nije često ispitivana u oftalmološkim studijama. U studiji Pefkianaki i saradnika ERM je bila prisutna kod 12% pacijenata (218).

Cistoidni makularni edem (CME) predstavlja nakupljanje tečnosti unutar međučelijskih prostora u retini i to prvenstveno u spoljašnjem pleksiformnom sloju, nastalog usled oštećenja unutrašnje hemato-retinalne barijere i pojačanog propuštanja tečnosti iz perifovealnih retinalnih kapilara. Nakupljanje tečnosti i zadebljanje slojeva retine na zadnjem polu uzrokuje poremećaj strukture fotoreceptora u fovei centralis, i posledično do pada vida. Nešto niža incidenca CME je uočena u studiji iz Velike Britanije (9,3%) (189), što bi se moglo objasniti činjenicom da su u studiju bili uključeni pacijenti poreklom iz različitih etničkih grupa kao što su afričko-karipska, bela rasa, Azijati i drugi. U studijama turskih autora 16,0% (229) i 19,2% (213) pacijenata sa sarkoidnim uveitisom je imalo CME. Ipak, u studiji Febvay-a i saradnika (146), cistoidni edem makule je bio prisutan kod čak 38,6% pacijenata i to češće kod osoba bele rase. Veoma visok procenat komplikacija sarkoidoze oka uočen je u studiji sprovedenoj u Sloveniji u kojoj je 30% pacijenata imalo CME, 28% epiretinalne membrane, 26% povišen intraokularni pritisak, a čak 68% kataraktu (230). Ipak autori se nisu izjasnili koji procenat pacijenata je imao staračku, a koji komplikovanu kataraktu. Najviša incidenca CME registrovana je u studiji sprovedenoj u SAD i iznosila je čak 58% očiju sa sarkoidnim uveitisom (186).

Atrofija retine zadnjeg pola predstavlja finalni stadijum oštećenja retine u sklopu sarkoidoze oka, a najbolje se dijagnostikuje optičkom koherentnom tomografijom kada se registruje smanjena debljina određenih slojeva retine. Atrofija može biti uzrokovana direktnim oštećenjem fotoreceptora inflamatornim procesom (npr. nakon inflamacije na zadnjem polu oka sa posledičnim formiranjem atrofičnih ožiljaka), trakcijom na slojeve

retine od strane ERM (i potom njenim istanjenjem) ili oštećenjem ganglijskih ćelija u sklopu sekundarnog glaukoma. Bez obzira na to koji je neuron vidnog puta oštećen, rezultat atrofije je trajni gubitak vidne funkcije u datoj zoni.

Neovaskularizacija na očnom dnu je posledica hronične ishemije u sklopu sarkoidnog vaskulitisa, a u našoj studiji bila je retka komplikacija sarkoidoze oka. Nastanak neovaskularizacije na očnom govori o lošoj kontroli očne bolesti. Neovaskularizacija je utvrđena kod čak 22% pacijenata u studiji Spaltona i saradnika sprovedenoj u Londonu (238), a čak 14% ovih pacijenata je imalo sniženu vidnu oštrinu koja je varirala od amauroze do 0,6. U studiji sprovedenoj u Saudijskoj Arabiji, iako su autori konstatovali da se sarkoidni uveitis ređe javlja na bliskom istoku u odnosu na evropsku populaciju, incidenca horoidalne neovaskularizacije kod pacijenata sa sarkoidnim uveitisom bila je 20% (222).

U našoj studiji slabovidost je postojala kod pacijenata sa zadnjim uveitisom i to unilateralno kod 4,5% i bilateralno kod 1,1%.

Sarkoidoza oka ima neizvestan tok i postoji potreba da se utvrde faktori rizika koji uslovljavaju lošiji tok i ishod bolesti. U studiji koji su sproveli Lobo i saradnici u Velikoj Britaniji, tip intraokularne inflamacije je bio ključan za prognozu bolesti. Komplikacije sarkoidoze oka su najčešće bile prisutne kod pacijenata sa zadnjim i panuveitisom i u ovoj grupi je postojao značajno lošiji ishod bolesti pa je čak 51,4% pacijenata iz ove grupe imalo loš ishod sa vidnom oštrinom 0,5 ili manjom, dok je u grupi pacijenata koji su imali prednji uveitis samo 12,5% imalo vidnu oštrinu $\leq 0,5$ (189). U studiji Dane i saradnika iz SAD, faktori koji su najznačajnije doprinosili lošem ishodu po vidnu funkciju (vidna oštrina manja od 0,5) bili su kasno javljanje lekaru, ukupna dužina trajanja uveitisa, nastanak CME, sekundarni glaukom, prisustvo intermedijalnog i zadnjeg uveitisa (186). Karma i saradnici su u studiji sprovedenoj u Norveškoj kao najznačajnije komplikacije sarkoidnog uveitisa navodili nastanak sekundarnog glaukoma, katarakte, horioretinalnih ožiljaka i cistoidnog makularnog edema, a 1,8% svih pacijenata sa sarkoidozom pluća je bio u grupi slabovidih (120).

5. ZAKLJUČCI

1. U ispitivanoj grupi pacijenata sa sarkoidozom pluća dominirale su osobe ženskog pola (76,1%). Prosečna životna dob u vreme postavljanja dijagnoze bila je $45,7 \pm 10,6$ godina, pri čemu su žene su bile značajno starije ($p= 0,023$).
2. Prosečno trajanje sarkoidoze bilo je $5,5 \pm 7,4$ godina. Većina pacijenata su imali I i II stadijum plućne bolesti (65% i 31%, respektivno) i akutni početak praćen hroničnim tokom (51%).
3. Sarkoidoza oka je bila prva po učestalosti ekstrapulmonalna manifestacija sarkoidoze i utvrđena je kod 32 pacijenta (36.4%), a uključivala je promene na koži kapaka (2.3%), orbitalne lezije (2.3%), suvo oko (31,8%), konjunktivalne lezije (7.9%), skleritis (1,1%), uveitis (25%) i to: prednji (2.3%), intermedijalni (1.1%), zadnji (15.9%) i panuveitis (5.7%), i neurooftalmološke manifestacije (9.1%).
4. Oftalmološki simptomi su postojali kod 65,9% pacijenata. Postojala je pozitivna korelacija između pojave oftalmoloških simptoma i starosti na oftalmološkom pregledu ($p= 0,049$), dužini trajanja sarkoidoze ($p= 0,011$), prisustvu neurosarkoidoze ($p= 0,000$) i reumatoloških oboljenja ($p= 0,049$). Osobe ženskog pola su značajno češće imale oftalmološke simptome ($p= 0,002$).
5. Postojala je pozitivna korelacija između prisustva sarkoidoze orbite i neurosarkoidoze ($p= 0,011$).
6. Postojala je pozitivna korelacija između prisustva vitrealnih zamućenja i vaskulitisa retine i broja recidiva sarkoidoze pluća ($p= 0,022$ i $0,008$, respektivno).
7. Postojala je pozitivna korelacija između prisustva vaskulitisa retine i sarkoidoze srca ($p= 0,022$).
8. Postojala je pozitivna korelacija između prisustva granuloma horoidee i sarkoidoze perifernih limfnih žlezda ($p= 0,033$).
9. Prosečna vidna oštrina na zahvaćenom oku bila je $0,85 \pm 0,25$. Čak 20,4% pacijenata se žalilo na sniženje vidne oštine. Osobe muškog pola su češće bile u grupi legalno slepih i slabovidih osoba ($p= 0,019$).

10. Suvo oko je češće bilo prisutno kod pacijenata starijih od 40 godina ($p= 0,027$).
Nije bilo razlike u pojavi svih formi uveitisa, promena na vidnom živcu i komplikacija sarkoidoze oka u odnosu na starosnu dob pacijenata.
11. U odnosu na dužinu trajanja sarkoidoze pluća, osobe sa dužim trajanjem bolesti su češće imale prednji ($p= 0,012$), zadnji ($p= 0,004$) i panuveitis ($p= 0,001$).
12. U odnosu na klinički tok i stadijum sarkoidoze pluća, nije bilo razlike u pojavi svih formi uveitisa, promena na vidnom živcu i komplikacijama sarkoidoze oka.
13. Nije bilo razlike u pojavi svih formi uveitisa, promena na vidnom živcu i komplikacijama sarkoidoze oka kod pacijenata sa neurosarkoidozom u poređenju sa pacijentima bez neurosarkoidoze. Pacijenti sa neurosarkoidozom su češće imali ptozu ($p= 0,004$).
14. Komplikacije sarkoidoze oka su činile komplikovana katarakta (20,4%), glaukom (5,7%), cistoidni edem makule (3,4%), nastanak epiretinalnih membrana (4,5%), atrofija retine zadnjeg pola (2,2%) i horoidalna neovaskularizacija (1,1%).
15. Binokularna slabovidost uzrokovana sarkoidozom oka utvrđena je kod 1 pacijenta (1,1%), usled postojanja komplikacija zadnjeg uveitisa.

6. LITERATURA

1. Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda . Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1992;9:33–4.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):736–55.
3. Vucinic Mihailovic V, Sharma OP. *Atlas of Sarcoidosis Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Features*. London: Springer-Verlag; 2005. 1-117 p.
4. Patel SS. Ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55(3):15–24.
5. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):383–7.
6. Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: Recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):22–35.
7. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):459–73.
8. Rao DA, Dellaripa PA. Extrapulmonary Manifestations of Sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):277–97.
9. Heiligenhaus A, Wefelmeyer D, Wefelmeyer E, Rösel M, Schrenk M. The eye as a common site for the early clinical manifestation of sarcoidosis. *Ophthalmic Res*. 2011;46(1):9–12.
10. Evans M, Sharma O, LaBree L, Smith RE, Rao N a. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology*. 2007;114(2):325–33.
11. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(5):648–55.
12. Herbort CP, Rao N a, 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(3):160–9.
13. Sivakumar M, Chee SP. A Case Series of Ocular Disease as the Primary Manifestation in Sarcoidosis. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27(4):560–6.
14. Hutchinson J. Case of livid papillary psoriasis. *Illustrations of clinical surgery*. London: J&A Churchill; 1877. p. 42–3.

15. Hutchinson J. On eruptions which occur in connection with gout: case of Mortimer's malady. *Arch Surg.* 1898;9:307–14.
16. Besnier M. Lupus pernio de la face: synovites funguesues (scrofulo-tuberculeuses) symetriques des extremities superieures. *Ann Dermatol Syphiligr.* 1889;10:33–6.
17. Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis.* 1899;17:543–50.
18. Kuznitsky E, Bittorf A. Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. *Münch Med Wochenschr.* 1915;1349–53.
19. Heerfordt C. Uber eine Febris uveo-parotidea subchronica. *Von Graefe's Arch Ophthalmol.* 1909;70:254–73.
20. Schaumann J. Etude anatomo pathologique et histologique sur les localisations viscerales de la lymphogranulomatose benigne. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1934;1167–322.
21. Harrell G, Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium, and phosphatase values. *J Clin Invest.* 1939;18:687–93.
22. Kveim A. En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid. *Nord Med.* 1941;9:169–72.
23. Siltzbach L. The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. *JAMA.* 1961;178:476–82.
24. Löfgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand.* 1946;124:1–197.
25. Longscope W, Frieman D. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopies from the Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore).* 1952;31:1–142.
26. Wurm K, Reindell H, Heilmeyer L. *Der Lungenboeck in Röntgenbild.* Thieme. Stuttgart, Germany; 1958.
27. James DG, Williams WJ. Immunology of sarcoidosis. *Am J Med.* 1982;72:5–8.
28. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med.* 1975;59:365–72.
29. Jones N, Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features. *Ocul*

- Immunol Inflamm. 2010;18(2):72–9.
30. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145(3):234–41.
 31. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(1):29–32.
 32. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis.* 1990;7(1):50–7.
 33. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013 : A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;1–6.
 34. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2003;20(1):46–52.
 35. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61(11):980–5.
 36. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med.* 2009;103(8):1122–9.
 37. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008;31(2):372–9.
 38. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos A, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995;12(1):61–7.
 39. Pesut D. The role of central registry in control and research of sarcoidosis in Serbia and Montenegro. *Med Pregl.* 2005;58 Suppl 1:7–10.
 40. Siltzbach LE, James DG, Turiat J, Battesti JP, Sharma OP, Hosoda Y, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Medicine.* 1974;57(6):847–52.
 41. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the

- United States. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis.* 2012;29(2):119–27.
42. Baughman RP, Teirstein a S, Judson M a, Rossman MD, Yeager Jr. H, Bresnitz E a, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885–9.
 43. Gupta SK. Sarcoidosis: a journey through 50 years. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2002;44(4):247–53.
 44. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from literature. *Am J Med.* 1963;35:67–89.
 45. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med.* 1997;18(4):681–94.
 46. Varron L, Cottin V, Schott A-M, Broussolle C, Sève P. Late-Onset Sarcoidosis. *Medicine.* 2012. p. 137–43.
 47. Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003;361(9363):1111–8.
 48. Darlington P, Gabrielsen a., Sörensson P, Tallstedt L, Padyukov L, Eklund a., et al. HLA-alleles associated with increased risk for extra-pulmonary involvement in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2014;83(4):267–72.
 49. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, et al. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7109–15.
 50. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2153–65.
 51. Spagnolo P, du Bois RM. Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(3):242–9.
 52. Ishihara M, Ishida T, Mizuki N, Inoko H, Ando H, Ohno S. Clinical features of sarcoidosis in relation to HLA distribution and HLA-DRB3 genotyping by PCR-RFLP. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):322–5.
 53. Sharma S, Ghosh B, Sharma SK. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)-alpha levels in Asian Indians. *Clin Exp Immunol.* 2007;151(2):251–9.

54. Feng Y, Zhou J, Gu C, Ding Y, Wan H, Ni L, et al. Association of six well-characterized polymorphisms in TNF-alpha and TNF-beta genes with sarcoidosis: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(11):e80150. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0080150>
55. Xie HJ, Wu M, Niu Y, Shen B, Huo Y, Cheng Y. Associations between tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and sarcoidosis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(7):4475–80.
56. Mortaz E, Sereshki HA, Abedini A, Kiani A, Mirsaeidi M, Soroush D, et al. Association of serum TNF- α , IL-8 and free light chain with HLA-DR B alleles expression in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis. *J Inflamm*. 2015;12(21):1–8.
57. Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlunde K, Eklund a., et al. HLA-DRB1*alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1151–7.
58. Gazouli M, Ikonomopoulos 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;40(8):3060–3.
59. Brownell I, Ramirez-Valle F, Sanchez M, Prystowsky S. Evidence for mycobacteria in sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(5):899–905.
60. Moller DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(5):465–8.
61. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;(1):1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472979215302985>
62. Popper HH, Klemen H, Hoefler G, Winter E. Presence of mycobacterial DNA in sarcoidosis. *Hum Pathol*. 1997;28(7):796–800.
63. Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. *Respir Investig* [Internet]. Elsevier; 2013;51(2):56–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2013.01.001>
64. Yasuhara T, Tada R, Nakano Y, Tei M, Mochida C, Kamei M, et al. The

- presence of *Propionibacterium* spp. in the vitreous fluid of uveitis patients with sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(3):364–9.
65. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Yamada T, Takemura T, Koike M, et al. Quantitative analysis of Mycobacterial and Propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):198–204.
 66. Verma DK, Ritchie a. C, Shaw ML. Measurement of beryllium in lung tissue of a chronic beryllium disease case and cases with sarcoidosis. *Occup Med (Chic Ill)*. 2003;53(3):223–7.
 67. Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1190–5.
 68. Newman KL, Newman LS. Occupational Causes of Sarcoidosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):145–50.
 69. Iveson JMI, Cotterill J a., Wright V. Sarcoidosis presenting with multiple tattoo granulomata. *Postgrad Med J*. 1975;51(599):670–2.
 70. Joel P, Hull P. Tattoo reactions as a sign of sarcoidosis. *CMAJ*. 2012;184(4):432.
 71. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):869–72.
 72. Dubrey S, Shah S, Hardman T, Sharma R. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. *Postgrad Med J*. 2014;90:582–9.
 73. Ringkowski S, Thomas PS, Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis. *Front Pharmacol*. 2014;5(233):1–11.
 74. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007;131(5):1414–23.
 75. Agostini C, Facco M, Chilosi M, Semenzato G. Alveolar macrophage-T cell interactions during Th1-type sarcoid inflammation. *Microsc Res Tech*. 2001;53(4):278–87.
 76. Chan ASY, Sharma OP, Rao NA. Review for disease of the year: immunopathogenesis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):143–51.

77. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Sarcoidosis Listed for Lung Transplantation. *Chest*. 2001;120(3):873–80.
78. Birnbaum AD, Oh FS, Chakrabarti A, Tessler HH, Goldstein DA. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):409–13.
79. Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol*. 1989;72(3-4):287–96.
80. Crystal R, Bitterman P, Rennard S, Hance A, Keogh B. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med*. 1984;310(4):235–44.
81. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med*. 1981;305(8):429–34.
82. Robinson BW, McLemore TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1985;75(5):1488–95.
83. Konishi K, Moller D, Saltini C, Kirby M, Crystal R. Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1988;82:775–81.
84. Hunninghake GW, Bedell GN, Zavala DC, Monick M, Brady M. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(4):634–8.
85. Sekiya M, Ohwada A, Miura K, Takahashi S, Fukuchi Y. Serum Vascular Endothelial Growth Factor as a Possible Prognostic Indicator in Sarcoidosis. *Lung*. 2003;181(5):259–65.
86. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 1961;2(5261):1165–72.
87. Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Čolović R, Videnović J, Žugić V, Stojšić J. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures. *Med Pregl*. 2004;57(9-10):462–6.

88. Promteangtrong C, Salavati A, Cheng G, Torigian D a., Alavi A. The role of positron emission tomography-computed tomography/magnetic resonance imaging in the management of sarcoidosis patients. *Hell J Nucl Med.* 2014;17(2):123–35.
89. Sharma OP, Vucinic V. Sarcoidosis of the Thyroid and Kidneys and Calcium Metabolism. *Semin Care Med.* 2002;23(6):579–88.
90. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, Hamaguchi N, Ito R, Irifune K, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2010;137(6):1391–7.
91. Dugdale DC. ACE blood test [Internet]. MedlinePlus. 2013. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003567.htm>
92. DoveMed. Angiotensin Converting Enzyme Blood Test. [Internet]. 2013. Available from: <http://www.dovemed.com/ace-test/>
93. Bunting PS, Szalai JP, Katic M. Diagnostic aspects of angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. *Clin Biochem.* 1987;20(3):213–9.
94. Sivaprasad S, Okhravi N, Lightman S. Inflammatory vascular disease: sarcoidosis. In: Philipp M, Humberger M, Schmidt JW, editors. *Retinal Vascular Disease.* Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 657–67.
95. Harlander M, Salobir B, Zupančič M, Dolenšek M, Bavčar Vodovnik T, Terčelj M. Serial chitotriosidase measurements in sarcoidosis--two to five year follow-up study. *Respir Med.* 2014;108(5):775–82.
96. Grosso S, Margollicci M a, Bargagli E, Buccoliero QR, Perrone a, Galimberti D, et al. Serum levels of chitotriosidase as a marker of disease activity and clinical stage in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):57–62.
97. Bargagli E, Maggiorelli C, Rottoli P. Human chitotriosidase: A potential new marker of sarcoidosis severity. *Respiration.* 2008;76(2):234–8.
98. Danesh-Meyer H V, Savino P, Sergott R, Khera TK, Dick AD, Nicholson LB, et al. Human chitotriosidase: A potential new marker of sarcoidosis severity. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;64(6):180–5.
99. Tomita H, Sato S, Matsuda R, Sugiura Y, Kawaguchi H, Niimi T, et al. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. *Lung.* 1999;177(3):161–7.
100. Karma A, Poukkula AA, Ruokonen AO. Assessment of activity of ocular

- sarcoidosis by gallium scanning. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(5):361–7.
101. Jain V, Hasselquist S, Delaney MD. PET scanning in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228(1):46–58.
 102. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 1993;104(2):352–61.
 103. Tutor-Ureta P, Citores MJ, Castejon R, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M, Romero Y, et al. Prognostic value of neutrophils and NK cells in bronchoalveolar lavage of sarcoidosis. *Cytom Part B (Clinical Cytom)*. 2006;70(6):416–22.
 104. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):470–6.
 105. Vorselaars ADM, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):479–87.
 106. Sah BP, Goyal S, Iannuzzi MC. Novel pharmacotherapy of sarcoidosis. *Pharmacol Ther*. 2016;157:1–9.
 107. Baughman RP, Lower EE, Bradley D a., Raymond L a., Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: Results of a double-blind randomized trial. *Chest*. 2005;128(2):1062–7.
 108. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ, Carmona L. Efficacy and safety of TNF antagonists in Sarcoidosis: Data from the Spanish registry of biologics BIOBADASER and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):89–103.
 109. Orum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Dan Med J*. 2012;59(12):2–6.
 110. Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):119–24.
 111. Constantino T, Digre K, Zimmerman P. Neuro-ophthalmic complications of sarcoidosis. *Semin Neurol*. 2000;20(1):123–37.
 112. Heuser K, Kerty E. Neuro-ophthalmological findings in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):723–9.

113. Menezes V, Lobo A, Yeo TK, du Bois RM, Lightman S. Ocular features in neurosarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(3):170–8.
114. Papadia M, Herbort CP, Mochizuki M. Diagnosis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(6):432–41.
115. Hall JG, Cohen KL. Sarcoidosis of the eyelid skin. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(1):100–1.
116. Pessoa de Souza Filho J, Martins MC, Sant’Anna AEBPP, Coutinho AB, Burnier MN, Rigueiro MP. Eyelid swelling as the only manifestation of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13(5):399–402.
117. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012;41(6):e355–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.02.046>
118. Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B, Sullivan TJ, McNab A, Davis G, et al. Orbital and adnexal sarcoidosis. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(12):1657–62.
119. Mavrikakis I, Rootman J. Diverse Clinical Presentations of Orbital Sarcoid. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(5):769–75.
120. Karma A, Huhti E, Poukkula A. Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(4):467–72.
121. Demirci H, Christianson MD. Orbital and adnexal involvement in sarcoidosis: analysis of clinical features and systemic disease in 30 cases. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(6):1074–80.
122. Weinreb RN. Diagnosing sarcoidosis by transconjunctival biopsy of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(5):573–6.
123. Collison JM, Miller NR, Green WR. Involvement of orbital tissues by sarcoid. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(3):302–7.
124. Peterson EA, Hymas DC, Pratt D V, Mortenson SW, Anderson RL, Mamalis N. Sarcoidosis with orbital tumor outside the lacrimal gland: initial manifestation in 2 elderly white women. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(6):804–6.
125. Cornblath WT, Elnor V, Rolfe M. Extraocular muscle involvement in sarcoidosis. *Ophthalmology.* 1993;100(4):501–5.
126. Stannard K, Spalton DJ. Sarcoidosis with infiltration of the external ocular muscles. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(8):562–6.

127. Hannanachi Sassi S, Dhouib R, Khanchel F, Doghri R. Orbital tumor revealing a systemic sarcoidosis. *Acta Med Iran.* 2015;53(3):195–7.
128. Kang JJ, Aakalu VK, Lin A, Setabutr P. Orbital granuloma annulare as presentation of systemic sarcoidosis. *Orbit.* 2013;32(6):372–4.
129. Manrique Lipa RK, de los Bueis AB, De los Ríos JJ, Manrique Lipa RD. Sarcoidosis presenting as acute bulbar follicular conjunctivitis. *Clin Exp Optom.* 2010;93(5):363–5.
130. Nichols CW, Eagle RC, Yanoff M, Menocal NG. Conjunctival biopsy as an aid in the evaluation of the patient with suspected sarcoidosis. *Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology.* 1980;87(4):287–91.
131. Spaide RF, Ward DL. Conjunctival biopsy in diagnosis of sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:469–71.
132. Dios E, Saornil MA, Herreras JM. Conjunctival biopsy in the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(1):59–64.
133. Akpek E, Ilhan-Sarac O, Green WR. Topical Cyclosporin in the Treatment of Chronic Sarcoidosis of Conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1333–5.
134. Oh JY, Wee WR. Cyclosporine for Conjunctival Sarcoidosis. *Ophthalmology.* 2008;115(1):0–2.
135. Heiligenhaus A, Michel D, JM. K. Nodular scleritis in a patients with sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:507–8.
136. Dunn JP. Sarcoidosis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(2):85–6.
137. Qazi F a., Thorne JE, Jabs D a. Scleral nodule associated with sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(4):752–4.
138. Dodds EM, Lowder CY, Barnhorst DA, Lavertu P, Caravella LP, White DE. Posterior scleritis with annular ciliochoroidal detachment. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(5):677–9.
139. Harthan JS, Reeder RE. Peripheral ulcerative keratitis in association with sarcoidosis. *Contact Lens Anterior Eye. British Contact Lens Association;* 2013;36(6):313–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2013.07.013>
140. Johnston RL, Stanford MR, Verma S, Green WT, Graham EM. Resolution of calcific band keratopathy after lowering elevated serum calcium in a patient with sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(11):1050.

141. Hunter G, Foster CS. Ocular manifestations of sarcoidosis. In: Albert D, Jakobiec F, editors. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 443–50.
142. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):840–9.
143. Kassa E, Elner VM, Moroi SE, Sun Y. Diffuse Berlin nodules: unusual presentation of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(9):1214–1214.
144. Finger PT, Narayana K, Iacob CE, Samson CM, Latkany P. Giant sarcoid tumor of the iris and ciliary body. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15(2):121–5.
145. Hassenstein A, Bialasiewicz AA, Knospe V, Richard G. Incidence of ocular manifestations in patients with histologically confirmed systemic sarcoidosis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003;220(6):414–7.
146. Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, et al. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(10):1372–6.
147. Cowan CL. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(6):442–51.
148. Rothova A. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:110–6.
149. Franceschetti A, Babel J. La chorio-retinie en 'taches de bougie', manifestation de la maladie de Besnier-Boeck. *Ophthalmologica.* 1949;118:701–10.
150. Yokoi K, Oshita M, Goto H. Retinal macroaneurysm associated with ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(5):392–5.
151. Rothova A, Lardenoye C. Arterial macroaneurysms in peripheral multifocal chorioretinitis associated with sarcoidosis. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1393–7.
152. Verougstraete C, Snyers B, Leys A, Caspers-Velu LE. Multiple arterial ectasias in patients with sarcoidosis and uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(2):223–31.
153. Abad S, Meyssonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet a. L, Monnet D, et al. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: A study of thirty-seven patients. *Arthritis Care Res.* 2004;51(6):974–82.
154. Ossewaarde-van Norel J, ten Dam-van Loon N, de Boer JH, Rothova A. Long-Term Visual Prognosis of Peripheral Multifocal Chorioretinitis. *Am J*

- Ophthalmol. 2015;159(4):690–7.
155. Koop A, Ossewaarde A, Rothova A. Peripheral multifocal chorioretinitis: Complications, prognosis and relation with sarcoidosis. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):492–7.
 156. Cheung CM., Durrani OM, Stavrou P. Peripapillary choroidal neovascularisation in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(1):69–73.
 157. Olk RJ, Lipmann MJ, Cundiff HC, Daniels J. Solitary choroidal mass as the presenting sign in systemic sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(12):826–9.
 158. Campo R V, Aaberg TM. Choroidal granuloma in sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(4):419–27.
 159. Castagna I, Salmeri G, Famà F, Trombetta CJ, Ricci R, Traclò CD. Optic nerve granuloma as first sign of systemic sarcoidosis. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift für Augenheilkd.* 1994;208(4):230–2.
 160. Pelton RW, Lee AG, Orengo-Nania SD, Patrinely JR. Bilateral optic disk edema caused by sarcoidosis mimicking pseudotumor cerebri. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(2):229–30.
 161. Beardsley TL, Brown S V, Sydnor CF, Grimson BS, Klintworth GK. Eleven cases of sarcoidosis of the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(1):62–77.
 162. Dick DJ, Newman PK, Richardson J, Wilkinson R, Morley AR. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and sarcoidosis. *Ophthalmology.* 1988;72:74–7.
 163. Darugar A, Mathian A, LeHoang P, Bodaghi B. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy as the initial manifestation of sarcoidosis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(4):338–43.
 164. Vrabc TR, Augsburger JJ, Fischer DH, Belmont JB, Tashayyod D, Israel HL. Taches de bougie. *Ophthalmology.* 1995;102(11):1712–21.
 165. Maini R, Sharpe GDM, Roxburgh STD. Choroidal ischaemic plaques in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(7):704–5.
 166. Edelsten C, Stanford MR, Graham EM. Serpiginous choroiditis: an unusual presentation of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(1):70–1.
 167. Cook BE, Robertson DM. Confluent choroidal infiltrates with sarcoidosis. *Retina*

- (Philadelphia, Pa.). 2000. p. 1–7.
168. Salchow DJ, Weiss MJ. Retinal pigment epithelial detachment in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(4):245–8.
 169. Watts PO, Mantry S, Austin M. Serous retinal detachment at the macula in sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(2):262–4.
 170. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol.* 1985;42(9):909–17.
 171. Nozaki K, Judson M a. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2012;41(6):e331–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.12.017>
 172. Loor RGJ, Van Tongeren J, Derks W. Multiple cranial nerve dysfunction caused by neurosarcoidosis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2012;33(4):484–6.
 173. Mijajlovic M, Mirkovic M, Mihailovic-Vucinic V, Aleksic V, Covickovic-Sternic N. Neurosarcoidosis: Two case reports with multiple cranial nerve involvement and review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):662–7.
 174. Maldonado-Morales ML, Ruiz Calvo A, Santos-Bueso E, Del-Hierro A, Lopez-Abad C, Diaz-Valle D, et al. Visual fields defect as initial presentation of neurosarcoidosis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012;87(2):50–4.
 175. Henkind P, Gottlieb MB. Bilateral internal ophthalmoplegia in a patient with sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1973;57(10):792–6.
 176. Brazis PW, Stewart M, Lee AG. The uveo-meningeal syndromes. *Neurologist.* 2004;10(4):171–84.
 177. Hoover DL, Khan J a, Giangiacoimo J. Pediatric ocular sarcoidosis. *Surv Ophthalmol.* 1986;30(4):215–28.
 178. Takase H, Mochizuki M. The role of imaging in the diagnosis and management of ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin.* 2012;52(4):113–20.
 179. Wolfensberger TJ, Herbort CP. Indocyanine green angiographic features in ocular sarcoidosis. *Ophthalmology.* 1999;106(2):285–9.
 180. Machida S, Tanaka M, Murai K, Takahashi T, Tazawa Y. Choroidal circulatory disturbance in ocular sarcoidosis without the appearance of retinal lesions or loss

- of visual function. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48(4):392–6.
181. Eckstein C, Saidha S, Sotirchos ES, Byraiah G, Seigo M, Stankiewicz A, et al. Detection of clinical and subclinical retinal abnormalities in neurosarcoidosis with optical coherence tomography. *J Neurol.* 2012;259(7):1390–8.
 182. Bonfioli A a, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol.* 2005;20(3):177–82.
 183. Akova YA, Foster CS. Cataract Surgery in Patients with Sarcoidosis-associated Uveitis. *Ophthalmology.* 1994;101(3):473–9.
 184. Hamanaka T, Takei A, Takemura T, Oritsu M. Pathological study of cases with secondary open-angle glaucoma due to sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(1):17–26.
 185. Mirza S, Saeed T, Murray PI. Ocular hypertension associated with ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15(6):447–9.
 186. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg D a, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1846–53.
 187. Duker JS, Brown GC, McNamara J a. Proliferative sarcoid retinopathy. *Ophthalmology.* 1988;95(12):1680–6.
 188. Hoogstede H a, Copper a C. A case of macular subretinal neovascularisation in chronic uveitis probably caused by sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1982;66(8):530–5.
 189. Lobo A, Barton K, Minassian D, du Bois RM, Lightman S. Visual loss in sarcoid-related uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2003;31:310–6.
 190. Miserocchi E, Modorati G, Di Matteo F, Galli L, Rama P, Bandello F. Visual outcome in ocular sarcoidosis: Retrospective evaluation of risk factors. *European Journal of Ophthalmology.* 2011. p. 802–10.
 191. Stavrou P, Linton S, Young DW, Murray PI. Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye (Lond).* 1997;11 (Pt 3):365–70.
 192. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):361–8.
 193. Baughmann RP, Lower EE, Kaufman AH. Ocular sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):452–62.

194. Pruna L, Angioi K, Robin A, Deibener J, Poirson A, Selton J, et al. Uveitis as a presenting manifestation of sarcoidosis: Clinical characteristics of a series of 23 cases. *Rev Med Interne*. 2012;33(11):615–20.
195. Maust H a., Foroozan R, Sergott RC, Niazi S, Weibel S, Savino PJ. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2003;110(3):559–63.
196. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology*. 1999;106(1):111–8.
197. Cruz B a., Reis DD, Araujo CA a. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1181–3.
198. Kurup S, Lew J, Byrnes G, Yeh S, Nussenblatt R, Levy-Clarke G. Therapeutic efficacy of intravitreal bevacizumab on posterior uveitis complicated by neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(3):349–52.
199. Stone LS, Ehrenberg M. Bilateral nodular sarcoid choroiditis with vitreous haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(9):660–6.
200. Procena broja stanovnika Republike Srbije, Republički zavod za statistiku [Internet]. 2011. Available from: <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/Public/PageView.aspx?pKey=2>
201. Dandona L, Dandona R. Revision of visual impairment definitions in the International Statistical Classification of Diseases. *BMC Med*. 2006;4:1–7. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-4-7>
202. Rybicki B a, Sinha R, Iyengar S, Gray-McGuire C, Elston RC, Iannuzzi MC. Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun*. 2007;8(5):379–86.
203. Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, Hofmann S, Montgomery CG, Iannuzzi MC, et al. Identification of immune-relevant factors conferring sarcoidosis genetic risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):727–36.
204. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Sweiss NJ, Baughman RP. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(2):438–49.
205. Rahmi a., Deshayes E, Maucourt-Boulch D, Varron L, Grange JD, Kodjikian L, et

- al. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with findings from 18F-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):99–103.
206. Birnbaum AD, Rifkin LM. Sarcoidosis: sex-dependent variations in presentation and management. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1–7.
207. Babu K, Kini R, Mehta R, Abraham MP, Subbakrishna DK, Murthy KR. Clinical profile of ocular sarcoidosis in a South Indian patient population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(5):362–9.
208. Khanna A, Sidhu U, Bajwa G, Malhotra V. Pattern of ocular manifestations in patients with sarcoidosis in developing countries. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(6):609–12.
209. Gillman a., Steinfort C. Sarcoidosis in Australia. *Intern Med J*. 2007;37(6):356–9.
210. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren’s syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):40–4.
211. Radosavljevic A, Jaksic V, Pezo L, Kovacevic Pavicevic D, Ilic A, Vucinic Mihailovic V. Clinical features of ocular sarcoidosis in patients with biopsy-proven pulmonary sarcoidosis in Serbia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;5(00):1–5.
Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09273948.2016.1167224>
212. Atmaca L, Atmaca-Sonmez P, Idil A, Kumbasar O, Celik G. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:91–4.
213. Sungur G, Hazirolan D, Bilgin G. Pattern of ocular findings in patients with biopsy-proven sarcoidosis in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(6):455–61.
214. Jovanovic S, Vukosavljevic M, Jovanovic M, Paovic AS, Kragujevac CC, Academy MM, et al. Ocular manifestations of chronic sarcoidosis. *Ser J Exp Clin Res*. 2008;9(1):27–30.
215. Chung YM, Lin YC, Liu YT, Chang SC, Liu HN, Hsu WH. Uveitis with biopsy-proven sarcoidosis in Chinese - A study of 60 patients in a uveitis clinic over a period of 20 years. *J Chinese Med Assoc*. 2007;70(11):492–6.
216. James GD, Zatouroff MA, Trowell J, Rose FC. Papilloedema in sarcoidosis. *Br J*

- Ophthalmol. 1967;51:526–9.
217. Bowie EM, Givre SJ. Tonic pupil and sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):417–9.
 218. Pefkianaki M, Androudi S, Praidou A, Sourlas V, Zakynthinos E, Brazitikos P, et al. Ocular disease awareness and pattern of ocular manifestation in patients with biopsy-proven lung sarcoidosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011;1(4):141–5.
 219. Milošković VR, Pešut DP. Clinical and radiographic features of sarcoidosis in menopausal women – the impact on therapeutic approach and prognosis Kliničke i radiografske odlike sarkoidoze kod žena u menopauzi – uticaj na terapijski pristup i prognozu bolesti. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(1):13–8.
 220. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(3):297–301.
 221. Pitts Crick R, Hoyle C, Smellie H. The eyes in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1961;45:461–81.
 222. Shoughi SS, Jaroudi MO, Tabbara KF, Kozak I. Clinical manifestations and outcomes of ocular sarcoidosis in Saudi Arabia. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(6):1261–3.
 223. Paović J, Paović P, Vukosavljevi M. Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(12):961–5.
 224. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):561–7.
 225. Chebil A, Baroudi B, Slim M, Chaker N, Lamloum M, Bouladi M, et al. Epidemiology of uveitis in the Tunis area. *J. Fr. Ophtalmol.* 2013;36(9):764–8.
 226. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz HM, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center - Analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009;36(1):127–36.
 227. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(1):41–4.
 228. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:889–901.

229. 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(4):337–43.
230. Fakin A, Terčelj M VN. Frequency of IWOS Suggestive Ocular Signs in Slovenian Uveitis Patients with Confirmed Pulmonary Sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;(December):1–5.
231. Clement DS, Postma G, Rothova A, Grutters JC, Prokop M, de Jong P a. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with positive chest high-resolution computed tomography findings. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(2):219–22.
232. Kawaguchi T, Hanada A, Horie S, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M. Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(2):121–6.
233. Yamada R, Ueno S, Yamada S. Assessment of blood flow in orbital arteries in ocular sarcoidosis. *Curr Eye Res.* 2002;24(3):219–23.
234. Siasos G, Paraskevopoulos T, Gialafos E, Rapti A, Oikonomou E, Zaromitidou M, et al. Vascular function and ocular involvement in sarcoidosis. *Microvasc Res.* 2015;100:54–8.
235. Kirsch O, Frau E, Nodarian M, Labetoulle M, Offret H. Clinical course of ocular sarcoidosis in patients with histologically proven systemic sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol.* 2001;24(6):623–7.
236. Merayo-Lloves J, Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster SC. Secondary Glaucoma in Patients with Uveitis. *Ophthalmologica.* 1999;213:300–4.
237. Kanda T, Shibata M, Taguchi M, Ishikawa S, Harimoto K, Takeuchi M. Prevalence and aetiology of ocular hypertension in acute and chronic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):932–6.
238. Spalton DJ, Sanders MD. Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(5):348–58.

8. PRILOZI

8.1. Spisak skraćenica

SD: standardna devijacija

OS: očna sarkoidoza

ACE: angiotenzin konvertujući enzim (angiotensin converting enzyme)

BAL: bronhoalveolarna lavaža

RAPD: relativni aferentni pupilarni defekt

CME: cistoidni makularni edem

ERM: epiretinalna membrana

CNV: horoidalna neovaskularizacija (choroidal neovascularisation)

TNF: faktor tumorske nekroze (tumor necrosis factor)

IFN: interferon

Il: interleukin

VEGF: vaskularni endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor)

HLA: humani leukocitni antigen (human leucocyte antigen)

MHC: glavni kompleks tkivne podudarnosti (major histocompatibility complex)

CT: kompjuterizovana tomografija (computed tomography)

PET: pozitronska emisiona tomografija (positron emission tomography)

MRI: magnetna rezonanca (magnetic resonance imaging)

FVC: forsirani vitalni kapacitet (forced vital capacity)

OCT: optička koherentna tomografija (optical coherence tomography)

FA: fluoresceinska angiografija (fluorescen angiography)

APMPPE: akutna posteriorna multifokalna plakoidna pigmentna epiteliopatija

MS: multipla skleroza

IOP: intraokularni pritisak

IWOS: International Workshop on Ocular Sarcoidosis

CNS: centralni nervni sistem

Biografija:

Aleksandra Radosavljević rođena je 13. 08. 1976. godine u Beogradu. Osnovnu školu i V beogradsku gimnaziju završila je kao odličan đak. Medicinski fakultet upisala je 1995. godine, a završila januara 2002. godine prosečnom ocenom 9,31. U toku studija bila je tri godine demonstrator na predmetu histologija. Školske 1997/98. godine radila je kao saradnik u Istraživačkoj stanici Petnica na predmetu biohemija. Školske 2003/04. godine radila je na Institutu za biohemiju kao asistent pripravnik.

Specijalizaciju iz oftalmologije započela je septembra 2004. godine na Institutu za očne bolesti KCS, a specijalistički ispit iz oftalmologije položila je 2008. godine ocenom odličan. Aprila 2007. godine položila je Basic Science test British Council of Ophthalmology.

Zaposlena je na Institutu za očne bolesti od 16. 10. 2006. godine, a od 1. 10. 2010. godine radi kao lekar specijalista na Odeljenju za uveitise. Za kliničkog asistenta na predmetu Oftalmologija, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu izabrana je 15. 11. 2012. godine.

Tokom 2013. godine bila je na studijskom boravku na odeljenju za medical retinu i uveitise u Moorfields Eye Hospital u Londonu, a 2015. godine bila je na tromesečnom usavršavanju na odeljenju za uveitise u New York Presbyterian Hospital, New York, USA. Pohađala je brojne međunarodne kurseve iz oblasti uveitisa (London 2011. godine, Milano 2012. godine, Salzburg 2014. godine).

Magistarske studije iz oftalmologije upisala je oktobra 2004. godine, a magistarsku tezu pod nazivom „Faktori rizika za nastanak senilne degeneracije makule“ odbranila je 1. 12. 2009. godine.

Naučno-nastavno veće Medicinskog fakulteta u Beogradu je 14. 05. 2012. odobrilo izradu doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom“. Rezultati disertacije publikovani su 2016. godine u časopisu Ocular Immunology and Inflammation: „Clinical features of ocular sarcoidosis in patients with biopsy-proven pulmonary sarcoidosis in Serbia“, DOI 10.3109/09273948.2016.1167224. (211)

Govori engleski i ruski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr Aleksandra Radosavljević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2016.

A. Radosavljević

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Aleksandra Radosavljević

Broj upisa _____

Studijski program Oftalmologija

Naslov rada „Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom“

Mentor doc. dr Vesna Jakšić

Potpisani 

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2016.

A. Pajovićević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Ispitivanje učestalosti i karakteristika promena na očima kod bolesnika sa plućnom sarkoidozom“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2016.

A. Pagona bnoebit

1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.