

T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

PEDİATRİK KRONİK İRİDOSİKLİT VE
PARS PLANİT TEDAVİSİNDE ANTI TÜMÖR NEKROZ
FAKTÖR ALFA (ADALİMUMAB) KULLANIMI VE
SONUÇLARIMIZ

DR. MERVE BAHAR
TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MERİH ORAY

İSTANBUL-2022

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim; başta tezimin her aşamasında büyük emek veren, tecrübelerini benimle paylaşan ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. N. İlknur Tutkun'a ve Doç. Dr. Merih Oray'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belgin İzgi'ye, Prof. Dr. Nur Kır'a, Prof. Dr. Nilüfer Gözüm'e, Prof. Dr. Samuray Tuncer'e, Doç. Dr. Zafer Cebeci'ye, Doç. Dr. Şerife Bayraktar'a, Doç. Dr. Emre Altinkurt'a, Doç. Dr. Kemal Turgay Özbilen'e, Dr. Öğr. Ü. Can Öztürker'e, Öğr. Gör. Dr. Nihan Aksu Ceylan'a, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Merve BAHAR

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. PEDİATRİK KRONİK İRİDOSİKLİT (Jüvenil idiyopatik artrit ilişkili üveit).....	7
2.1.1 Epidemiyoloji.....	7
2.1.2 Etiyopatogenez.....	10
2.1.3 Genetik.....	10
2.1.4 Klinik	11
2.1.5 Komplikasyonlar.....	13
2.2 PARS PLANİT.....	14
2.2.1. Epidemiyoloji.....	15
2.2.2. Etiyopatogenez.....	15
2.2.3 Genetik.....	16
2.2.4 Klinik.....	16
2.2.5 Tanı.....	17
2.2.6 Komplikasyonlar.....	18
2.2.7 Prognoz.....	19
2.3 TEDAVİ.....	20

2.3.1 Kortikosteroid.....	21
2.3.2 Konvansiyonel İmmunosupresif ajanlar.....	23
2.3.3 Biyolojik ajanlar.....	26
3. METOT.....	31
3.1. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1 Pars planit grubu başvuru bulguları ve tedavi sonuçları.....	36
4.2 Kronik iridosiklit grubu başvuru bulguları ve tedavi sonuçları	45
5. TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

ADA: Adalimumab

PP: Pars planit

SUN: Standardisation of Uveitis Nomenclature

KS: Kortikosteroid

JİA: Jüvenil idiyopatik artrit

ANA: Anti nükleer antikor

RF: Romatoid faktör

HLA: İnsan lökosit antijeni

OKT: Optik kohorens tomografi

ILAR: The International League of Associations for Rheumatology

KMÖ: Kistoid makula ödemi

DMÖ: Diffuz makula ödemi

FFA: Fundus flöressein anjiografi

VİH: Vitre içi hemoraji

UBM: Ultrasonik biomikroskopi

RD: Retina dekolmanı

ERM: Epiretinal membran

SSKR: Santral seröz koryoretinopati

MTX: Metotreksat

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

AZA: Azatiopürin

MFM: Mikofenolat Mofetil

CsA: Siklosporin A

İFX: İnfliksimab

GİL:Göz içi lens

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

SRS: Subretinal sıvı

PPV: Pars plana vitrektomi

RPE: Retina pigment epiteli

LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SMK: Santral makula kalınlığı

ÖK: Ön kamara

DEX: Dekzametazon

OHT: Okuler hipertansiyon

İMT: İmmunomodülatuar

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Üveit terminolojisi standardizasyonu çalışma grubu (SUN) kriterlerine göre üveit başlangıcı, süresi ve seyrine göre sınıflaması

Tablo 2: Üveit terminolojisi standardizasyonu çalışma grubu (SUN) kriterlerine göre belirlenmiş üveit anatomik sınıflaması

Tablo 3: ILAR (The International League of Associations for Rheumatology) Jüvenil idiyopatik artrit sınıflaması

Tablo 4: Jüvenil idiyopatik artrit için belirlenmiş üveit tarama klavuzu

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 6: Pars planit grubu ilk muayene ön ve arka segment bulguları

Tablo 7: Pars planit grubu takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön kamara reaksiyonu, göz içi basıncı, ön kamara flare, santral makula kalınlığı değerleri ve karşılaştırması

Tablo 8: Pars planit grubu takipler sırasında gelişen komplikasyonlar

Tablo 9: Pars planit grubunda adalimumab tedavisi sırasında aktivasyon gözlenen 14 hastada aktivasyon nedenleri ve tedavi yaklaşımı

Tablo 10: Pars planit grubu adalimumab öncesi tedavi, adalimumab doz ve kullanım süresi, yan etkileri, son muayenede aldıkları tedavi ve toplam takip süreleri

Tablo 11: Kronik iridosiklit grubu başvuruda ön ve arka segment bulguları

Tablo 12: Kronik iridosiklit grubu takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön kamara reaksiyonu, göz içi basıncı, flare, santral makula kalınlığı değerleri ve karşılaştırması

Tablo 13: Kronik iridosiklit grubu takipler sırasında gelişen komplikasyonlar

Tablo 14: Kronik iridosiklit grubu adalimumab tedavisi sonrası görülen üveit aktivasyon nedenleri ve tedavisi

Tablo 15: Kronik iridosiklit grubu adalimumab öncesi tedavi, adalimumab dozu ve kullanım süresi, son muayenede aldıkları tedavi ve toplam takip süreleri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Pars planit grubu cinsiyete göre tanı yaşı ve takip süresi dağılım grafiği

Grafik 2: Gruplara göre başvuru şikâyetleri

Grafik 3: Pars Planit grubu en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin takiplere göre dağılımı

Grafik 4: Pars Planit grubu ön kamara flare değerinin takiplere göre dağılımı

Grafik 5: Pars Planit grubu santral makula kalınlığının takiplere göre dağılımı

Grafik 6:Kronik iridosiklit grubu en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin takiplere göre dağılımı

Grafik 7:Kronik iridosiklit grubu ön kamara Flare ortalamasının takiplere göre dağılımı

ÖZET

Amaç: Pars planit (PP)ve pediatrik kronik iridosiklit hastalarında adalimumab tedavisi ve sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 2009–2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Üvea Biriminde takip edilen 16 yaşından önce adalimumab tedavisi başlanmış ve en az 12 ay süreyle tedaviye devam etmiş 32 PP ve 22 pediatrik kronik iridosiklit hastası çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak demografik özellikler, oküler şikayetler, muayene bulguları, laser flaremetre ölçümleri, yardımcı görüntüleme yöntemleri bulguları, uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. PP ve pediatrik kronik iridosiklit hastalarının adalimumab tedavisi öncesi ile tedavi altındaki takiplerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), laser flare fotometri ölçümleri ve optik koherens tomografi (OKT) ile santral makula kalınlığı (SMK) ölçümleri gruplar içinde karşılaştırıldı.

Bulgular:Pars planit grubunda18 (%56,25) hasta kadın, 14 (%43,75) hasta erkek idi. Pediatrik kronik iridosiklit grubunda 17 (%77,2) hasta kadın, 5 (%22,7) hasta erkek idi. Hastaların ortalama tanı yaşı PP grubunda 8,53±3,13 yıl; pediatrik kronik iridosiklit grubunda 6,45±2,94 yıl idi. Ortalama takip süresi PP grubunda 57,91±26,23 ay, pediatrik kronik iridosiklit grubunda ise 67,23±30,49 ay idi. PP grubunda hastaların en sık şikayeti görmede azalma; pediatrik kronik iridosiklit grubunda ise gözlerde kızarıklık idi. Her iki grupta adalimumab tedavisi başlamayı gerektiren en sık endikasyon konvansiyonel immunosüpresif tedavilere dirençli kronik üveit idi. PP hastalarının adalimumab öncesi ve son muayene EİDGK karşılaştırmasında adalimumab tedavisi öncesine göre son muayenede anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,0001$). Aynı grupta laser flare fotometri ve SMK ölçümlerinde adalimumab tedavisi öncesine göre son muayenede anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,0001$). Pediatrik kronik iridosiklit hastalarının adalimumab öncesine göre son muayenede EİDGK’de anlamlı artış, SMK’da anlamlı azalma saptandı. Adalimumab tedavisi öncesine göre 12. ay laser flare fotometri ölçümlerinde anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,0001$). PP grubunda %56, pediatrik kronik iridosiklit grubunda %54 hastada adalimumab ile ek tedavi gerekmeden remisyon sağlandı. Tedavi altında en sık görülen istenmeyen etki sistemik enfeksiyonlara yatkınlıktı.

Sonuç: Pars planit ve pediatrik kronik iridosiklit hastalarının tedavisinde adalimumab güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: adalimumab; pediatrik kronik iridosiklit; pars planit

ABSTRACT

Aim: To report the results of adalimumab treatment in pars planitis (PP) and pediatric chronic iridocyclitis.

Methods: 32 patients with PP and 22 patients with chronic iridocyclitis who had started adalimumab treatment before the age of 16 and had received adalimumab treatment for at least 12 months at Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Uveitis Clinic between 2009 and 2019 were included in the study. Medical records of the patients were reviewed retrospectively for demographic characteristics, ocular complaints, ocular examination findings, laser flare photometry measurements, ancillary imaging findings, therapeutic regimen, and complications. Best corrected visual acuities (BCVA), laser flare photometry measurements, and central macular thickness (CMT) measurements on optical coherence tomography (OCT) before and after adalimumab treatment were compared within the 2 groups of patients; PP and pediatric chronic iridocyclitis.

Results: Eighteen (56,25%) patients were female and 14 (43,75%) patients were male in PP group. 17 (77,2%) patients were female, 5 (22,7%) patients were male in pediatric chronic iridocyclitis group. Mean age of the patients at diagnosis were $8,53\pm 3,13$ years in PP group and $6,45\pm 2,94$ years in pediatric chronic iridocyclitis group. Mean duration of follow-up were $57,91\pm 26,23$ months in PP group and $67,23\pm 30,49$ months in pediatric chronic iridocyclitis group. The most common ocular complaint in PP group was decreased visual acuity and in pediatric chronic iridocyclitis group was ocular hyperemia. The most common indication of adalimumab treatment in both groups was chronic uveitis resistant to conventional immunosuppressive treatment. Mean BCVA of the patients at last visit in PP group had significantly increased ($p<0,0001$); mean laser flare photometry measurements and CMT measurements had significantly decreased compared to the visit before adalimumab treatment ($p<0,0001$). Mean BCVA of the patients at last visit in pediatric chronic iridocyclitis group had significantly increased ($p<0,05$); mean CMT measurements had significantly decreased compared to the visit before adalimumab treatment ($p<0,0001$). Laser flare photometry measurement at 12th month of follow-up showed significant decrease compared to the visit before adalimumab treatment ($p=0,01$). Clinical remission with adalimumab treatment was achieved in 56% of the patients with PP and in 54% of the patients with pediatric chronic iridocyclitis. The most common adverse event in the 2 groups was tendency to systemic infection.

Conclusion:Adalimumab may be a safe and effective therapeutic option in patients with PP and pediatric chronic iridocyclitis.

Keywords:adalimumab;pediatric chronic iridocyclitis; pars planitis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üveal sistem önden arkaya iris, siliyer cisim ve koroid olmak üzere üç kısımdan oluşmuştur. Gözün pigmentli ve vasküler bakımdan en zengin dokusu olan üvea, nöroepitelyum ve sklera arasında uzanarak göz küresi tabakalarının ortasında yer alır. Üveit, üveayı oluşturan dokuların ayrı ayrı veya hepsinin ortak enflamasyonlarını tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Klinik kullanımda; sadece üveal sistemin değil, aynı zamanda yakın komşulukları nedeniyle enflamasyona katılan retina, vitreus, optik sinir gibi intraoküler yapıların primer enflamasyonunu da kapsar [1].

Üveit; çoğunlukla erişkin popülasyonu etkileyen bir hastalıktır. Pediatrik hastalarda üveit sıklığı erişkinlere oranla düşüktür. Pediatrik üveitler; üçüncü basamak klinikleri içeren çalışmalarda tüm vakaların %5-16'sına karşılık gelmektedir [2-4].

Üveit, oküler morbiditenin önemli bir nedenidir. Dünya çapında görme bozukluklarının %5-10'una yol açar [5]. Pediatrik üveitler nadir görülmesine rağmen; kronik, asemptomatik olabilen seyri, pediatrik yaş grubunun şikayetlerini ifade etmedeki yetersizliği, hastaları muayene etmedeki zorluk nedeniyle tanıda gecikmeler ve komplikasyon gelişimi görülebilmektedir. Bu nedenlerle hastalık kötü prognozla seyredebilmektedir. Görme kaybına neden olabilecek komplikasyonların önlenmesinde; erken tanı, etkin tedavi ve yakın takibin önemli yeri vardır [2].

Sitokinlerden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) üveit patofizyolojisinde görülen apoptoz ve enflamasyonda rol oynamaktadır. Otoimmün oküler enflamatuvar hastalıklarda aköz hümor ve kan serumunda TNF- α seviyesinde artış görülür. Bu nedenle son dönemde TNF- α 'ya karşı geliştirilen ajanlar özellikle konvansiyonel immunsupresif tedaviye dirençli vakalarda kullanılmaktadır. Adalimumab (ADA); TNF- α 'ya karşı üretilen tam insanlaştırılmış monoklonal antikordur ve üveit tedavisinde kullanılmaktadır [6].

Bu çalışma ile kliniğimizde tanı almış pediatrik üveitlerden kronik iridosiklit ve pars planit (PP) hastalarında; ADA kullanımını öncesi ve tedavi süresince görülen sistemik/oküler komplikasyonlar ve sıklığı, ADA tedavisine başlama endikasyonları, tedavi ile remisyon oranları, süreleri ve dozları değerlendirilmiştir. Hastalar kontrollerde sistemik yan etki gelişimi açısından sorgulanıp, rutin biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri ile değerlendirilerek ilacın güvenilirliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Birçok ülkeyi kapsayan üveit epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış çalışmalarda, üveit insidansı yılda 100.000 kişide 17-52 vaka ve prevalansı ise 100.000 kişide 38-714 vaka olarak bulunmuştur [1, 7, 8]. Üveit, oküler morbiditenin önemli bir nedenidir. Üveitli hastaların %30-35 kadarında yasal körlüğe kadar varabilen önemli görme kayıpları ortaya çıkabilir [9, 10].

Üveitler; enfeksiyöz veya otoimmün etiyolojiye sahip olabilir, bazı üveitler gözle sınırlı kalırken, büyük bir kısmı da sistemik hastalıklarla birliktelik gösterir. Üveitin yanı sıra sistemik hastalıklarla ilişkili ekstraoküler tutulum bulgularına rastlanabilir [11]. Bu nedenle hastalığın etiyojisinin tespitinetam bir oftalmolojik muayenenin yanı sıra dikkatli bir anamnez ve hastanın sistemik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Üveit terminolojisi standardizasyonu çalışma grubu (Standardisation of Uveitis Nomenclature Group) (SUN) üveiti; hastalığın etkin tanı, tedavi ve takibi için sınıflamıştır. Sınıflama; anatomik lokalizasyon, başlangıç paterni, hastalığın süresi ve seyrine göre yapılmıştır [12]. Üveitin seyri akut (ani başlangıçlı, 3 aydan kısa süren), rekürren (3 aydan uzun süren remisyonda dönemlerle ayrılmış tekrarlayan üveit) ve kronik (3 aydan uzun süren persiste eden üveit) olarak tanımlanır (Tablo 1). Bununla birlikte, asemptomatik olmaları nedeniyle çocuklarda başlangıç net olarak tanımlanamayabilir. Anatomik olarak ön (iris ve siliyer cisim), orta (vitreus ve pars plana), arka (koroid ve / veya retina) üveit ve panüveit (ön, orta ve arka üveit birlikte) olarak sınıflandırılır (Tablo 2). Üveit; granüloamatöz veya nongranüloamatöz yapıya sahip olabilir [11, 12].

Tablo 1:Üveit terminolojisi standardizasyonu çalışma grubu (SUN) kriterlerine göre üveit başlangıcı, süresi ve seyrine göre sınıflaması

<i>Kategori</i>	<i>Tanım</i>	<i>Yorum</i>
<i>Başlangıç</i>	<i>Ani</i>	
	<i>Sinsi</i>	
<i>Süre</i>	<i>Sınırlı</i>	≤ 3 ay
	<i>Persistan</i>	>3 ay
<i>Seyir</i>	<i>Akut</i>	ani başlangıç/ sınırlı süre
	<i>Rekürren</i>	>3 ay tedavisiz inaktif dönem sonrası tekrarlayan
	<i>Kronik</i>	tedavinin kesilmesi sonrası < 3 ayda tekrarlayan

Tablo 2: Üveit terminolojisi standardizasyonu çalışma grubu (SUN) kriterlerine göre belirlenmiş üveit anatomik sınıflaması

<i>Tip</i>	<i>Primer enflamasyon</i>	<i>İçerik</i>
<i>Ön üveit</i>	ön kamara	İritis, iridosiklitis, anterior siklit
<i>Orta üveit</i>	Vitreus	Pars planit, posterior siklit
<i>Arka üveit</i>	retina, koroid	fokal, multifokal, diffüz koroidit, koryoretinit, retinit, nöroretinit,
<i>Panüveit</i>	ön kamara, vitreus, retina, koroid	

Anatomik olarak en sık ön üveit görülmektedir. Batı ülkelerinde, birinci basamak sağlık kuruluşlarında tüm üveit vakalarının %90'ı ve üçüncü basamak sevk merkezlerinde %50-60'ı ön üveittir. Çoğunlukla (%38-88) altta yatan sebep bulunamaz ve idiyopatik olarak adlandırılır. Ön üveiti sırasıyla arka üveit (%15-30), panüveit (%15-20) ve orta üveit (%15) takip etmektedir. Otoimmün idiyopatik üveit sıklığı kadınlarda daha fazladır [1]. Üveit her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Ancak, üveit vakalarının %60-80'i 20-50 yaş arası görülmektedir. 10 yaşın altındaki çocuklarda ve 70 yaşın üzerindeki yetişkinlerde üveit oldukça nadirdir [9, 13].

Enflamasyon 16 yaş öncesi ortaya çıktığında pediatrik üveit olarak kabul edilmektedir [14]. Pediatrik çağ üveitleri erişkinlere oranla nadir görülmektedir. Üveit vakaların % 5-10'u pediatrik çağ üveitleridir [15]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sıklığı %9,1 olarak bildirilmiştir [16]. Kuzey Amerika ve Avrupa'da pediatrik üveit insidansının 100.000 nüfusta 4-6, prevalansının ise yaklaşık 30 olduğu bildirilmiştir [17, 18]. Gelişmekte olan ülkelerde oran artmaktadır. Kadın hastalarda erkeklerden daha sık üveit geliştiği görülmektedir [2]. Dünya genelinde değişik çalışmalar karşılaştırıldığında pediatrik grupta en sık görülen anatomik lokalizasyon formu ön üveittir [19]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise en sık intermediate (orta) üveit görülmektedir [16, 20]. Pediatrik üveit, etkilenen çocukların %60'a varan kısmında ciddi oküler komplikasyonlar ve görme kaybı ile ilişkili olabilir [21-23]. Yapılan bir çalışma, hastaların üçte birinde ciddi görme kaybının bulunduğu sonucuna varmıştır ki, yetişkinlere oranla oldukça fazladır [24]. Komplikasyon gelişiminin önlenip göz sağlığının korunabilmesi için çocukların hızlı ve uygun tıbbi ve cerrahi tedavi almaları önemlidir. Pediatrik hastaların tedavi uyumları erişkinlere oranla kötüdür ve sistemik tedavinin daha ciddi yan etkileri olabilmektedir. Sistemik tedavinin ve uzun süreli kortikosteroid (KS) kullanımının çocuk gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak tedavi dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.

2.1 PEDİATRİK KRONİK İRİDOSİKLİT (Jüvenil idiyopatik artrit ilişkili)

Kronik iridosiklit; 3 aydan uzun süren temel tutulum yeri iris ve silyer cisim olan üveit tipidir. Pediatrik yaş grubunda kronik iridosiklitin çoğunluğu idiyopatiktir. Sistemik hastalıklarla ilişkili olduğunda birçok neden olabilmesine rağmen Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) ilişkili formunu baskın olarak görmekteyiz [25]. Diğer kronik iridosiklit yapan nedenler arasında; tübülointerstisyel nefrit-üveit sendromu (TINU), erken başlangıçlı pediatrik sarkoidoz/Blau sendromu, viral (HSV, VZV) ön üveitler, fuchs üveiti, postenfeksiyöz otoimmün üveit, travmatik üveit gelmektedir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Jüvenil idiyopatik artrit; çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır [26]. İdiyopatiktir ve çoğunlukla periferik tutulumlu artrit seyreder. JİA tanısı; 16 yaşından önce başlayıp 6 haftadan uzun süren, en az bir eklemi tutan artrit ve başka bir etiyolojinin ortaya konulamaması ile konur. Artrit; eklemden şişme, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ya da kızarıklık olarak tanımlanır. Bu tabloya ağrı da eşlik edebilir. Alt gruplara ayrılır. İlk kez 1995 yılında ILAR (The International League of Associations for Rheumatology) Santiago sınıflama ölçütlerini geliştirdi. Daha sonra bu sınıflama Durban sınıflama ölçütleri olarak gözden geçirilip ve 1998 yılında yayımlandı. Son olarak da 2001'de Edmonton düzenlenmesi ile yayımlandı ve bu son hali yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3) [27, 28].

Literatür verileri tarandığında hastalık insidansının 100.000'de 1-22; prevalansının 100.000'de 7-150 bildirilmiştir [29, 30]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada çocukluk çağında kronik artrit prevalansı 100.000'de 64 olarak bildirilmiştir [31]. Türkiye'de rapor edilen JİA insidansı %3,3 ile %30,4 arasında değişmektedir [32]. JİA pediatrik üveit vakalarının önemli bir kısmına eşlik etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen tüm üveit vakalarının %6'sı pediatrik yaş grubudur ve yaklaşık %80'i JİA ile ilişkili üveittir [33]. JİA ile ilişkili üveit sıklığı, farklı merkezlere göre büyük ölçüde değişmekle birlikte, Avrupa, Kuzey Amerika ve İsrail'de yapılan çalışmalarda pediatrik üveitler içinde sıklığı %15-67'dir [17, 34, 35]. JİA ilişkili üveit sıklığı, Almanya'da 3271 JİA hastasını içeren geniş popülasyonlu bir çalışmada %12 olarak bildirilmiştir; oligoartiküler alt grupta ise %25 olarak saptanmıştır [36].

Tablo 3:ILAR (The International League of Associations for Rheumatology) Juvenil idiyopatik artrit sınıflaması

1) Sistemik başlangıçlı JİA	ateş ≥ 2 hafta ve artrit ≥ 1 eklem -eritematöz döküntü -yaygın lenf nodu büyümesi -hepatomegali ve/veya splenomegali -serözitten en az birinin eşlik etmesi
2) Oligoartiküler başlangıçlı JİA	Artrit ≤ 4 eklem ilk 6 ay içinde
- Kalıcı oligoartiküler	Artrit ≤ 4 eklem ilk 6 ay sonrası da
-Yayılmış oligoartiküler	Artrit >4 eklem ilk 6 ay sonrası
3) Poliartiküler başlangıçlı JİA	Artrit ≥ 5 eklem ilk 6 ay içinde
Romatoid faktör (RF) (+) (seropozitif)	3 ay arayla en az iki kez RF pozitif
4) Poliartiküler başlangıçlı JİA	Artrit ≥ 5 eklem ilk 6 ay içinde
Romatoid faktör (RF) (-) (seronegatif)	RF –
5) Psöriatik artrit	Artrit ve psöriazis veya artrit ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisi: daktilit, tırnak batması veya onkoliz, birinci derece akrabada sedef hastalığı varlığı
6) Entezit ilişkili artrit	Artrit ve entezit veya; birisiyle aşağıdakilerden en az ikisi: sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya lumbosakral ağrı varlığı/geçmiş, HLA-B27 antijeni varlığı, >6 yaşında bir erkekte artrit başlangıcı, akut ön üveit. Birinci derece akrabada aşağıdakilerden birinin öyküsü: ankiroz ankspondilit, entezit ile ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte sakroileit, Reiter sendromu veya akut ön üveit
7) Undiferansiye artrit	Diğer sınıflamalara uymayan veya birden fazlasını içeren

JİA: Juvenil idiyopatik artrit, RF: Romatoid faktör, HLA: İnsan lökosit antijeni

Üveit; JİA'nın en yaygın eklem dışı bulgusudur. Akut veya kronik olabilir. JİA ile ilişkili üveit tipik olarak non granümatöz, sinsi başlangıçlı ve kronik seyirlidir. Ön üveit (%80) en yaygın tutulum şeklidir ve hastaların yarıya yakınında oküler komplikasyonlar gelişir. Üveit %10 oranında artrit başlangıcından önce ortaya çıkabilir ve erken tanı konulamadığından uzun süreli oküler enflamasyon sonucu komplikasyon gelişim riski artmaktadır [34, 37]. Hastalık paterni ile ilgili yapılan bir çalışmada;1081 JİA hastası değerlendirilmiş olup %13,1'inde üveit saptanmıştır. Kronik ön üveit (%68,3) baskın olup; akut ön üveit (%16,2), tekrarlayan ön üveit (%12) ve panüveite de (%3,5) rastlanmıştır [25]. Sonuç olarak; kronik ön üveit, JİA'lı çocukların yaklaşık %10-20'sinde gelişir, genellikle asemptomatiktir [38].

Hastalık alt tiplerinden biri olan sistemik başlangıçlı JİA, tekrarlayan ateş ve döküntü ile karakterizedir ve nadiren üveite yol açar. JİA'ların %10-20' sine karşılık gelir. Gelişmiş ülkelerde görülen en sık JİA alt grubu oligoartiküler JİA'dır. 6 yaş altı kadın hastalarda sık görülen oligoartiküler JİA'ya %70-80 oranında antinükleer antikor pozitifliği (ANA) ve ön üveit eşlik eder. Erişkin romatoid artritinin bir analogu olan seropozitif poliartiküler JİA, pediatrik hastaların %10'undan azında görülür. Seronegatif poliartiküler JİA, yaygın büyük ve küçük eklem tutulumu ile ortaya çıkar. Entezit ile ilişkili artrit, entezit ve asimetrik alt ekstremitte artrit ile karakterize ayrı bir alt tipidir, insan lökosit antijen-B27 (HLA-B27) pozitifliği ve üveiti olan, ancak genellikle aksiyel iskelet tutulumu olmayan erişkin spondiloartropatilerin çocukluk formunu temsil eder. Juvenil psöriatik artrit ise; artrit, tırnak batması ve daktilitin eşlik ettiği bir psöriatik döküntü ile karakterizedir; %10-20 oranında ön üveitle ilişkilidir [30, 39]. Üveitin artrit alt tipine ve laboratuvar bulgularına göre dağılımı yapılan bir çalışmada; sistemik ve RF pozitif JİA'da %0, uzamış oligoartiküler JİA'da %20,5, persistan oligoartiküler JİA'da %19,1, RF negatif poliartiküler JİA'da %22,5, juvenil psöriatik artritte %35,7, entezit ilişkili artritte %8,3 ve sınıflandırılmamış JİA'da %19,0 olarak bulunmuştur [40].

JİA ile ilişkili üveit için bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. Erken yaş, kadın cinsiyet, oligoartiküler hastalık ve ANA pozitifliği kronik ön üveit için risk faktörleridir [26]. Buna karşılık, HLA-B27 pozitif ve entezitle ilişkili artrit alt grubunda olan erkek hastalar akut ön üveite yatkındır [41]. Bireysel risk faktörleri arasındaki etkileşim karmaşık ve birbirine bağımlıdır. Örneğin, JİA'lı 1047 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, kızlarda üveit gelişme riski yaşa bağımlı bulunurken, erkeklerde ilişki saptanamamıştır. Etnisitenin JİA ilişkili üveit üzerindeki etkisi belirsizdir. İlk çalışmalar üveiti birçok farklı etnik grupta

tanımlayarak ve etnisitenin bir rol oynamadığını öne sürmüştür. Daha yakın tarihli çalışmalar Avrupa kökenlilerde üveit riskinin yüksek olduğunu saptamıştır [42, 43].

2.1.2 Etiyopatogenez

Hastalığın etiyopatogenezi hala belirsizdir. En kabul görmüş teori, farklı genetik ve çevresel faktörlere ikincil immünolojik mekanizmaların etkisini desteklemektedir. Enfeksiyonlar; stres ve travma başlıca sorumlu etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir. JİA hastaları arasında artan otoimmün hastalık sıklığı, hastalığın genetik temelini düşündürmektedir [44, 45]. HLA B27 ve diğer HLA doku tipleri en sık saptanan genetik faktörlerdir. JİA patogenezi; enterik patojenler, parvovirüs B19, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virüsü, mikoplazma ve klamidya gibi çeşitli enfeksiyonların rolü olabileceği düşünülmektedir.

Üveit patofizyolojisinde T ve B lenfositlerinin; doğal göz içi antijenlerine karşı bağışıklık oluşturmada rol oynadığı görülmektedir. Çeşitli nedenlerle uyarılmış olan yardımcı T lenfositleri (Th) Th1 ve Th2'ye ayrılır. JİA'da baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyararak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlekin 1 ve 6, TNF- α) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. JİA ilişkili üveiti olan hastaların göz biyopsileri immunhistokimyasal incelemeye tabi tutulunca CD8+ T lenfositler yerine artmış düzeyde CD4+ T ve çeşitli seviyelerde CD20+ B lenfositleri görülmüştür. Otoimmünitenin, otoantijenlere karşı intöleransa yol açan bu hücre alt grupları arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir [46].

2.1.3 Genetik

Jüvenil idiyopatik artrit ve üveit arasında sıkı bir ilişki olmasına rağmen, üveal enflamasyonun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. JİA ilişkili üveitin genetiği karmaşıktır. Ailesel yatkınlık bildirilmiş olmasına rağmen, monogenik veya Mendelyel kalıtım kalıpları tanımlanmamıştır. JİA ilişkili genlerin çoğu HLA bölgesinde bulunmuştur. Belirli JİA alt tiplerinde risk oluşturan HLA alelleri tanımlanmıştır. HLA-DR1 kronik anterior üveite karşı koruyucu olduğu birçok çalışmada gösterilmiş tek HLA allelidir [46]. Oligoartiküler JİA hastalarında kronik anterior üveit, HLA-DR5 haplotipi ve HLADRB1* 1104 alleli ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle HLA-DRB1* 1104 ve HLA DPB1* 0201 allel kombinasyonu olan hastalarda kronik üveit riski 7,7 kat artmıştır [47, 48]. HLA B27 klasik olarak entezitle

ilişkili formunda görülür ve bu hasta grubunda akut anterior üveit riskinde artışa neden olur. Ek olarak farklı yaşlarda HLA allelleri JİA' ya karşı direnç veya duyarlılık sağlayarak yaşa bağımlı farklılık gösterebilir [49].

2.1.4 Klinik

İntraoküler enflamasyon tipik olarak non-granüloematözdür, ön üveit şeklindedir ve sinsi başlangıçlıdır; çoğunlukla kronik seyir gösterir ve yapısal komplikasyonların yokluğu durumunda sıklıkla asemptomatiktir [26]. Akut ön üveit şeklinde ortaya çıktığında belirgin semptomlarla kendini gösterir. Tipik şikayetler arasında kızarıklık, göz ağrısı, baş ağrısı, fotofobi benzeri görsel şikayetler bulunur. Hastalık başlangıcı sıklıkla asemptomatik olduğu için, JİA hastalarında üveit açısından düzenli tarama, klinik olarak sessiz, ancak potansiyel olarak görmeyi tehdit eden hastalığı tespit etmek için gereklidir ve kritiktir. Non-granüloematöz üveit JİA için tipik olmasına rağmen, özellikle siyahi popülasyonda granüloematöz özellikler gösterebilir. Vakaların büyük çoğunluğunda, başlangıçta üveit bilateraldir ya da birkaç ay içinde diğer gözde de başlar ve bilateralite kazanır [50]. Kızarıklık, ağrı veya ışık hassasiyeti gibi belirgin oküler semptomların olmaması, çocuk hastaların şikâyetlerini ifade etmedeki yetersizlikleri ve hastalığın kronik seyri nedeniyle tanı gözden kaçabilir. İlk başvuruda bant keratopati, katarakt, glokom veya hipotoni gibi görmeyi tehdit eden ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle, JİA tanısı alan tüm hastaların, JİA alt türü ve kliniğine göre oftalmolojik muayene ve düzenli taramadan geçmesi önerilmektedir(Tablo 4) [51].

Tablo 4: Juvenil idiyopatik artrit için belirlenmiş üveit tarama klavuzu

<i>Tip</i>	<i>ANA</i>	<i>Başlangıç yaşı</i>	<i>Hastalık süresi/yıl</i>	<i>Risk kategorisi</i>	<i>Oftalmolojik muayene sıklığı (ay)</i>
<i>Oligoartiküler/</i>	+	≤6	≤4	Yüksek	3
<i>Poliartiküler</i>					
	+	≤6	>4	orta	6
	+	≤6	>7	Düşük	12
	+	>6	≤4	orta	6
	+	>4	>4	Düşük	12
	-	≤6	≤4	orta	6
	-	≤6	>4	düşük	12
	-	>6	N/A	düşük	12
<i>Sistemik başlangıçlı</i>	N/A	N/A	N/A	düşük	12

ANA: anti nükleer antikor, N/A: not available

Kötü prognoz göstergesi olan faktörler arasında; erken yaş ve oligoartiküler başlangıç, ilk muayenede şiddetli üveit saptanması ve buna eşlik eden oküler komplikasyonların varlığı, artrit tanısı öncesinde veya sırasında başlayan üveit, artrit başlangıcı ile oküler tutulum arasındaki sürenin kısa olması ve erkek cinsiyet yer alır. Aköz hümördeki protein miktarının göstergesi olan ön kamara flare değerleri devamlı yüksek olan hastalar komplikasyonlar açısından daha risklidir [50]. Ayrıca, erken çocukluk döneminde artrit bulgusu olan hastalar, kronik şiddetli üveit açısından yüksek risk altındadır. Bunun tersine, artriti daha ileri yaşta başlayan hastalar, tekrarlayan akut ön üveit atakları sergiler ve daha iyi bir prognoza sahiptir [52, 53]. Enflamasyon asıl ön kamarada olmasına rağmen, ön vitreusta da hücreler görülebilir (iridosiklit). Kistoid makula ödemi de gelişebilir ancak retinit ve koroidit oluşmaz.

2.1.5 Komplikasyonlar

Başvuru sırasında oküler komplikasyonlar yaygındır, geniş popülasyona sahip bir çalışmada JİA ilişkili üveiti olan çocukların %45'inde; Wilmer Göz Enstitüsü'nde 20 yıllık süre boyunca takip edilen 75 hastanın %67'sinde komplikasyon gelişimi saptanmıştır [36, 54]. Görme kaybıyla ilişkili oküler yapısal komplikasyonlar; bant keratopati (%32), posterior sineşi (%28), katarakt (%22), oküler hipertansiyon (OHT) (%15), hipotoni (%9), epiretinal membran (ERM) (%4), optik disk ödemi (%4) ve maküla ödemi (%3) olarak sıralanabilir. JİA ile ilişkili üveitte; erken başlangıç, bilateral üveit, artrit ile üveit tanısı arasındaki sürenin daha kısa olması, üveit süresinin uzun olması, pozitif ANA, persistan oligoartiküler tip JİA, başvurudan önce KS veya metotreksat (MTX) kullanımı ve başvuruda yoğun ön kamara hücreleri veya flare varlığı, kötü prognoz göstergesi olmakla beraber başvuruda en az bir oküler komplikasyon olması için risk faktörleridir [54].

Klinik muayene ile inaktif olmasına rağmen aközde enflamatuar sitokinlerin varlığı ile subklinik enflamasyon görülebilir ve uzun süreli olması yüksek komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Yüksek ön kamara flare; ön kamara reaksiyonundan bağımsız olarak artmış görme kaybı riski ile ilişkili bulunmuştur ve agresif şekilde tedavi edilmelidir [55]. Yüksek flare değerinin (≥ 20 foton / milisaniye) komplikasyonların ve görme kaybının güçlü bir prediktörü olduğu saptanmıştır [38]. Bu nedenle laser flare fotometrinin kronik ön üveitli çocukların takibinde önemli yeri vardır.

Bant keratopati:

Kornea epiteliyle Bowman tabakası arasında kalsiyum birikmesi ile karakterizedir. Sıklıkla saat 3 ve 9 hizasındaki limbustan başlar. Santrale uzanım gösterdiğinde vizyon azalmasında sebep olmaktadır.

Posterior sineşi:

Ön kamara enflamasyonuna sekonderpupil kenarı ile lens ön kapsülü arasında oluşur, sineşinin ön kenarında pupil aralığında membran gelişebilir. Yaygın sineşi varlığında ve seklüzyo pupilla geliştiğinde pupil bloğu ile göz içi basıncı yükselir. İris öne bombe hale gelerek ön kamarayı sığlaştırır ve iridokorneal açığı kapanmasına yol açabilir. Tedavisinde hızlı bir şekilde ön-arka kamara basıncını dengeleyebilmek amacıyla iridotomi veya iridektomi yapılmalıdır.

Katarakt:

JİA ilişkili üveiti olan 75 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, katarakt gelişimi için önemli risk faktörleri arasında; aktif enflamasyon, posterior sineşi varlığı, ve başvuru sırasında ve sonrasında uzun süreli topikal KS kullanımı yer almıştır [56]. Yapılan bir çalışmada üveit tanısı anında posterior sineşi varlığı cerrahi gerektiren katarakt gelişimi için en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır [57]. Son dönemde kullanılmaya başlanan ilaçlar sayesinde etkin ve uzun süreli enflamasyon kontrolü sağlanabildiğinden katarakt ekstraksiyonu sonrası intraokuler lens implantasyonu güvenle yapılabilmektedir [58].

Üveitik glokom/ oküler hipertansiyon:

Üveite sekonder mekanizmalarla göz içi basıncının yükselerek optik sinir ve retina sinir lifi tabakasında yapısal hasar, görme alanı defekti oluşturarak fonksiyonel hasar oluşturması sonucu gelişir. Periferik anterior sineşi, aköz hümörde artmış protein konsantrasyonu, trabeküler enflamasyon ve hasar gibi birçok nedene sekonder gelişebilen aköz dışı akımında azalma ve blokaja bağlıdır [59, 60]. Topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan yüksek göz içi basıncı varlığında cerrahi tedavi gerekebilmektedir. Cerrahinin başarı oranı ve uzun dönem etkinliği üveitik hastalarda sınırlı olabilmektedir.

Makulopati: Uzun süreli enflamasyon sonucu gelişebilir.

Hipotoni/Fitizis: Şiddetli üveiti olan hastaların küçük ama önemli bir bölümünü etkiler, ancak enflamasyonun agresif kontrolü riski azaltabilir.

2.2 PARS PLANİT

Intermediate (orta) üveit; primer olarak ön vitreus, silyer cisim ve periferik retinanın enflamasyonudur. İdiyopatik olabildiği gibi enfeksiyöz veya sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir. Pars planit (PP) ise; ağırlıklı olarak pediatrik ve adölesan yaş grubunu etkileyen pars plana eksüdası (snowbank) ve perifer retinada kartopu opasitelerinin (snowball) eşlik ettiği idiyopatik orta üveiti tanımlamaktadır [12]. Çocuklarda orta üveit sıklıkla PP olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.1. Epidemiyoloji:

Hastalığın prevalans ve insidansı coğrafik bölgelere ve genetik özelliklere göre farklılık gösterir. PP farklı serilerde pediatrik üveitlerin %5-26,7'sini oluşturur [3, 61-63]. Ülkemizden Özdal ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada pediatrik üveitlerin başlıca nedeni PP olarak bulunmuştur (%24) [63]. Soylu ve arkadaşları ise Behçet ve toxoplazma üveitinden sonra 3. en sık (%9) pediatrik üveit sebebi olarak bulmuşlardır [62]. Hastalığın tipik başlangıcı 6-10 yaş aralığında olmaktadır [61, 62]. Semptomlar ortalama 6 yaş civarında başlar ve hastaların çoğu 14 yaş öncesi tanı alır [64]. Her iki cinsiyet de etkilenebilmekle birlikte küçük yaşlarda erkek, adölesan dönemde de kadın cinsiyet öne çıkmaktadır [65, 66]. PP, %75-80 oranında bilateraldir ve asimetrik tutulum gösterebilir [67].

2.2.2 Etiyopatogenez

Histopatolojik ve klinik bulgular otoimmün etiyolojiyi düşündürmektedir. Henüz net olarak tespit edilemeyen oküler antijenlere karşı otoimmün bir cevap olduğu düşünülmektedir. Retina kan damarları, siliyer cisim veya pars plananın kendisinin antijenlerin kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Retina vasküler sızıntılarda ve pars plana eksüdatlarında yardımcı Th hücreler bulunmuştur. Vitreusda yoğun T hücre saptanması nedeniyle T hücrelerin baskın olduğu bir otoimmün mekanizmanın rolü kabul görmektedir.

Sağlıklı gözlerde iç-dış kan retina bariyeri ve kan aköz bariyeri immünolojik ajanlara karşı bariyer olarak görev yapmaktadır. Transforme büyüme faktörü- β 2 (TGF- β 2), interlökin 10 (IL-10), CD 86, somatostatin, trombospondin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), kan retina ve kan aköz bariyerinde bulunur. İris, siliyer cisim ve retina pigment epitel (RPE) hücreleri T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu ya doğrudan hücreden hücreye temasla ya da aracılı mekanizmalarla baskılama yeteneği gösterir. Bazı durumlarda RPE hücreleri Th hücrelerini düzenleyici T (Treg) hücrelerine dönüştürebilir. Ayrıca Th hücrelerini baskılayabilir.

Pars plana eksüdatı histopatolojik olarak fibrogial ve vasküler bileşenlerden oluşur. Bunların eksüda değil, yeni oluşan kollajenler, epiteloid hücreler, multi nükleuslu dev hücreler, lenfositler ile enflamatuvar uyarılara bir tür doku reaksiyonu olduğu kabul edilmektedir [68]. Retina periferinde kar topu opasiteler ise hyalüronik asit enjeksiyonu ve albumin enjeksiyonu ile deney hayvanlarında ortaya çıkarılabildiğinden gözün non-antijen-

spesifik bir cevabı olarak kabul edilmektedir. Kartopu opasitelerin, epitelooid hücreler ve multi nükleer dev hücreleri kapsamı ve bunların üveada bulunmayan hücre tipleri olması, vitreusun ilk enflamasyon alanı olduğu fikrini desteklemektedir [68].

2.2.3 Genetik

Pars planit etiyojisi günümüzde hala tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, olası etiyojiler arasında genetik ve immünolojik faktörler sayılabilmektedir. Hastaların %15'inde ailesel bir ilişki bulunduğundan ve hastaların %50-70'inde HLA DR2 bulunduğundan, genetik bir yatkınlığın var olduğuna inanılmaktadır [69]. PP ile HLA-DR2, DR15, B51 ve DRB1*0802 haplotipleri arasındaki ilişkiler, immünogenetik yatkınlığı düşündürmektedir. HLA-DR15 pozitif olan hastaların, multipl skleroz (MS), optik nörit ve narkolepsi gibi diğer HLA-DR15 ile ilişkili bozuklukların sistemik bulgularına sahip oldukları bildirilmiştir, bu da ortak bir genetik değişikliğe işaret etmektedir [70].

2.2.4 Klinik

Semptomlar genellikle tek gözde başlar ve sinsi bir başlangıç gösterir. Tipik olarak hafif bir görme bulanıklığı, uçuşmalar ve yüzen cisimcikler görülür. İlk başvuru sırasında en sık görülen yakınma uçuşma ve bulanık görmedir. Donaldson ve arkadaşları, tanı anında vakaların %74'ünde bulanık görme ve %61'inde uçuşan cisimler bildirmiştir [71]. Daha nadir olmakla beraber hastalar gözde kızarıklık, ağrı, ışık hassasiyeti, görme kaybı, şaşılık, lökokori ile başvurabilir. Bazen de hastalık asemptomatik seyir gösterir ve üveit rutin göz muayenesi esnasında saptanabilir. Özellikle küçük yaş hastalarda; şikayetlerini ifade etmedeki zorluk nedeniyle tanı gecikmelere ve tanı anında yüksek komplikasyon oranlarına rastlanmaktadır [72].

Klinik olarak hastalık şiddeti çok değişkendir. Hafif ön segment enflamasyonu görülen olgularda kızarıklık, ağrı gibi yakınmalar nadir olacağından özellikle küçük yaş hastalarda tanı gecikmekte kalıcı görme kaybına yol açabilecek komplikasyon gelişim riski artmaktadır.

Pars planit çoğunlukla bilateral seyir gösteren bir hastalıktır, ancak enflamasyonun şiddeti asimetrik olabilir. Çeşitli çalışmalarda %92'ye varan yüksek oranlarda bilateral tutulum bildirilmiştir [61, 67]. Tipik klinik bulgular arasında; hafif ila orta derecede ön

segment enflamasyonu, yaygın vitreus hücresi ve bulanıklığı, retina alt periferinde yerleşen pars plana eksüdası ve kartopu opasiteler bulunur [19]. PP ön segmentten arka segmente kadar uzanan tutulum paterni gösterir. Ön segment tutulumunda en sık görülen ön kamaradaki enflamatuar hücrelerdir. Gözlerin yaklaşık %50 kadarında kornea endotelinde küçük, yuvarlak, beyaz keratik presipitatlar bulunur. Otoimmün etiyojolojiye işaret eden periferik korneal endotelyopati; periferik kornea ödemi, ödemli ve normal kornea sınırında iri koyun yağı keratik presipitelerle (KP) karakterizedir [73]. Enflamasyonun kronikleşmesiyle birlikte bant keratopati, anterior ve posterior sineşi, katarakt gibi ön segment tutulumuna rastlanabilir ve çocukluk çağında erişkinlere oranla sık görülür [19].

Arka segment ve vitreus tutulum paterni PP'in önemli klinik özelliklerindedir. Karakteristik bulgular; pars plana eksüdası, periferik kartopu opasiteler, periferik vaskülit, vitrede diffüz hücre ve bulanıklıktır. Kartopu opasiteler genellikle orta ve alt periferde bulunan sarı-beyaz inflamatuvar birikintilerdir. Pars plana eksüdaları genellikle altta yer alan pars plana üzerindeki eksüdalar olarak tanımlanmaktadır. Vakaların yaklaşık %60-65'inde gözlemlenmiştir; altta başlar ve yayılarak 360° periferik retina önünde birikebilir. Donaldson ve arkadaşları, PP'li gözlerin %67,4'ünde kartopu opasiteler ve %97,8'inde pars plana eksüdası varlığını saptamıştır [71]. Periferik retinal vaskülit ve venlerde kılıflanma da görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda sıklığı %17-90 değişebilmektedir [74]. Optik disk enflamasyonu da sık görülmekle birlikte özellikle fundus flöressein anjiyografi (FFA) ile tarandığında sıklığı %70'leri bulmaktadır [64, 75].

Pars planit şüphesi olan hastalar skleral çökertme ile dikkatli bir fundus muayenesinden geçirilmeli, kartopu opasite ve pars plana eksüdası varlığı araştırılmalıdır. PP'lerde eksüdanın yaygınlığı ve daha ciddi vitreus enflamasyonu varlığı çoğunlukla KMÖ ile birliktelik gösterir. Bazı olgularda vitreus bazının neovaskülarizasyonuna bağlı vitreus içi hemoraji (VİH) olabilir [76].

2.2.5 Tanı

Spesifik bir tanı testi yoktur. Klinik oftalmolojik muayene ile tanı konmaktadır. Orta üveit düşünülen hastada eşlik edebilecek enfeksiyöz (toksokariyazis, periferik toksoplazmozis, Lyme üveiti, tüberküloz, sfiliz) ve otoimmün (Behçet, sarkoidoz, multiple skleroz) sistemik hastalıklar tetkik edilerek dışlandıktan sonra tanı kesinleştirilir. Optik

kohorens tomografi (OKT) ve FFA; hastalığın tanısı, tedavisi ve takibinde önemlidir. OKT hızlı ve kolay tekrarlanabilir olması nedeniyle yaygın kullanılmaktadır. Makula ödemi yanı sıra ERM, vitreomaküler traksiyon, foveal atrofi olan hastaların tedavi takibinde etkindir. Retina tabakaları hakkında ayrıntılı değerlendirme sağlayabildiğinden görsel prognoz tahmininde önemlidir [77]. FFA'da; retina damarlarından yaygın flöressein sızıntısı, optik disk enflamasyonu ve KMÖ'ye bağlı hiperflöresans izlenir. Klinik muayenede hiperflöresans gösterecek hiçbir neovaskülarizasyon, periferik retina traksiyonu ve vaskülitik değişiklik olmadığı halde, pars plana eksüdalarının erken hiperflorasans ve sızıntı gösterdikleri ortaya konmuş ve bunun okült neovaskülarizasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür [78]. Retina periferinde yerleşen pars plana eksüdarı fibrovasküler bir kitle görünümü alabilir. Bunun ultrasonografi ile gösterilmesi mümkündür. Ultrason biomikroskopisi (UBM), pars plananın kalınlaştığını, periferik retina ve pars planada yerleşen eksüdarın homojen, orta yoğunlukta yansıtıcılık veren opasiteler olduğunu gösterir [79].

2.2.6 Komplikasyonlar

Pars planit, özellikle tanı gecikirse oküler yapılarda kalıcı hasara ve komplikasyonlara bağlı körlüğe yol açabilir [80]. Kronik ve asemptomatik olabilen seyri nedeniyle tanı ve tedavide gecikmeler görülebilir. Üveiti küçük yaşta başlayan çocukların (≤ 7 yaş) katarakt, glokom ve VİH gelişimine daha yatkın oldukları ve büyük çocuklara (>7 yaş) kıyasla görsel prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir [81]. Sık görülen komplikasyonlar; katarakt, KMÖ, vitreus opasiteleri ve optik disk ödemidir. Band keratopati, ambliyopi, ERM oluşumu, vitreus kondansasyonu, neovaskülarizasyonlar, VİH, retina dekolmanı (RD) ve siklitik membranlar da uzun süreli PP sonucunda görülür.

En sık görülen komplikasyonlar optik disk ödemi ve KMÖ'dür. Vizyon azlığının en sık sebebi olan KMÖ kötü görsel prognozla ilişkilidir. De Boer ve ark. PP'li çocukların %44'ünde görüldüğünü bildirmiştir [75]. Üveitik maküla ödemi olan gözlerde OKT'de elipsoid zon (EZ) kaybının zayıf görme keskinliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Diğer komplikasyonlar arasında bant keratopati (%9), periferik korneal endoteliyopati (kornea greft reddi benzeri görünüm), posterior sineşi, snowbank ile bağlantılı veya optik disk neovaskülarizasyonuna (%6,5) ikincil VİH (%3), ERM (%34,6), siklitik membran, vaskülit, vitre opasiteleri/ kondansasyonları ve neredeyse sadece çocuklarda gelişen inferior periferik retinoskizis (%4) bulunmaktadır [82].

Optik disk neovaskularizasyonu şiddetli enflamasyonla ilişkili bulunmuştur [70]. Yoğun vitre kondansasyonları kataraktla karışabilen lökokori sebebidir. PP' li çocuklarda arka subkapsüler katarakt sık görülmekle beraber; ambliyopi açısından ciddi risk oluşturmaktadır [82].

Epiretinal membran oluşumunun doğrudan hastalık kronikliği ile ilişkili olduğu ve hastalık başlangıcı ile ERM oluşumu arasındaki ortalama sürenin 7-8 yıl olduğu bulunmuştur [71]. Aynı zamanda üveitik maküla ödeme eşlik eden ERM varlığının tedavi sonrası daha kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [83].

Retina dekolmanı (traksiyonel, yırtıklı veya eksüdatif); nadiren görülür ve değişik çalışmalarda vakaların %10 kadarında bildirilmiştir [65, 71, 84]. Retina periferinde retinoskizis ve traksiyonel RD gelişiminin daha önceki snowbank' in neden olduğu gliozun traksiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Periferik retinoskizisler çoğu durumda stabildir ve kendi kendini sınırlayan bir yapıya sahiptir [85]. Başka bir görüş ise vasküler etioloji üzerinde durarak; kronik enflamasyonun periferik anjiyogeneze neden olduğunu; anjiogenezin de eksüdatif RD, retinoskizis, intraretinal ödem ve kist oluşumuna yol açtığını öne sürmüştür [86].

Glokom; JİA-Ü ile benzer mekanizmalarla gelişir. Hastaların yaklaşık %6-8'inde görülen bir komplikasyondur ve vakaların yarısında cerrahi gerektirir [70].

Ayrıca, diğer nadir görülen komplikasyonlar maküla deliği ve maküler ektopidir.

Ambliyopi; yoğun bant keratopati, vitre opasiteleri, vitre bulanıklığı, görsel aksı kapatan kataraktlar veya kalıcı maküla ödemeine bağlı olarak ortaya çıkabilir [87, 88].

2.2.7 Prognoz

Pars planitin doğal seyri değişkendir. Yapılan çalışmalar; bazı hastaların kendi kendini sınırlayan, bazılarının sık alevlenmelerle birlikte uzamış aktif bir seyir izlediğini ve diğer bazı hastaların birkaç alevlenme atağı sonrası kronik bir seyir izlediğini bildirmiştir. Hastalığın kronik, sinsü doğası ve ön segmentin genellikle sessiz olması nedeniyle PP'li çocuk hastalarda kalıcı görme kaybı olabilir. Çocuklarda PP prognozu, vitreus iltihabının şiddetiyle yakından ilişkilidir. Daha şiddetli enflamasyonu olan gözler KMÖ ve diğer maküler komplikasyonları geliştirmeye daha yatkınken, vitreus bantları olan gözler retinal traksiyon ve RD'ye yol

açabilir [89]. Hastaların genel prognozunu iyileştirmek için; enflamasyonun yeterli kontrolü ve ilişkili komplikasyonların hızlı tespiti esastır [90]. Görsel prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri hastalığın başlangıç yaşıdır. PP'li çocuk hastalarda; ilk tanıda ve takip sırasında görme keskinliği yetişkinlere kıyasla daha kötüdür. 7 yaşında veya daha küçük tanı alan çocukların daha büyük çocuklara göre komplikasyon gelişimine daha yatkın oldukları ve daha kötü görsel prognoza sahip oldukları gösterilmiştir [81]. Yapılan bir diğer çalışmada; 10 yaş ve öncesi başlangıç, erkek cinsiyet, belirgin vitre bulanıklığı ve maküla ödemi varlığı kötü prognoz belirteçleri olarak gösterilmiştir [67].

2.3 TEDAVİ

Pediyatrik üveitler; kronik seyirli, nükslerle seyredabilen ve prognozu kötü olabilen hastalıklardır. Tedavi yönetiminde oftalmologla birlikte pediatristen oluşan ekiple multidisipliner yaklaşım önemlidir [91]. Tedavi başlamadan önce üveitin sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlarla ilişkisi iyi araştırılmalıdır. Kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri iyi bilinmelidir. Hastaya yapılan tetkikler ve planlanan tedavi hakkında bilgi verilmeli, yan etkiler açısından hastanın yakın takibi yapılmalıdır.

Tedavinin amacı akut dönemde enflamasyonu baskılamak, uzun dönemde ise atakların sıklığını, şiddetini ve komplikasyonları azaltmaktır. Nihai amaç, tam bir remisyona sağlanarak oküler morbiditenin önlenmesidir. Pediyatrik yaş grubunda non-enfeksiyöz üveit için geleneksel tedaviler arasında topikal, perioküler, intravitreal veya sistemik yolla uygulanabilen KS'ler, MTX, azatioprin (AZA), siklosporin A (CsA), mikofenolat mofetil (MMF) gibi immunomodülatuar (İMT) ajanlar bulunmaktadır. Son yıllarda; anti-TNF- α tedavisi gibi biyolojik ajanları kapsayan yeni tedavi seçenekleri yaygınlaşmış olup tedavide etkin şekilde kullanılmaktadır.

Jüvenil idiyopatik artrit ile ilişkili üveit hastalarında; hafif ön üveit saptandığında topikal KS ve miyotik ajan ile tedaviye başlanır. Enflamasyonun daha yaygın ve şiddetli olduğu durumlarda ise perioküler veya sistemik KS'ler kullanılabilir. Uzun süreli KS kullanımını gerektiren veya kısa süreli kullanımda dahi yan etki gelişimi görülen durumlarda İMT ajanları tedaviye eklenir. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmadığı şiddetli enflamasyon durumlarında biyolojik ajanlar özellikle de ADA tedavide iyi bir seçenektir [32].

Pars planit pratiğimizde ilk tedavi basamağı tedavinin temelini oluşturan KS kullanımınıdır. Topikal KS'ler yalnızca ön segment enflamasyonu varsa kullanılır. Özellikle fakik vakalarda orta üveit tedavisinde etkisizdirler. Bununla birlikte, çoğu hastada sistemik veya perioküler KS'ler gereklidir. Perioküler KS enjeksiyonları özellikle tek taraflı veya asimetrik tutulumu olan hastalarda ve makula ödemi varlığında faydalıdır.

Uzun süreli tedavi gerektiren kronik üveitte steroid koruyucu İMT düşünölmelidir. Dirençli üveit, kötü prognostik faktörler varlığında ve tanıda komplikasyon gelişmiş ileri evre hastalıkta KS'lerle birlikte ilk basamak olarak gecikmeden İMT başlanmalıdır. MTX, MFM, AZA ve CsA tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. İMT ajan seçimi oftaloğun tercihi ve tecrübesine, ayrıca hastanın klinik bulgularına ve yaşına göre değişebilir.

Konvansiyonel immunsupresif tedaviye dirençli ve kontrol altına alınamayan üveit hastalarında veya yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımına devam edilemeyen durumlarda biyolojik ajanlar gündeme gelmektedir. Özellikle ADA biyolojik ajan tedavisine geçişte ilk tercih olmaktadır. Bazı durumlarda üveit çok şiddetli olup, anti-TNF- α ile kontrol altına alınamadığında tocilizumab (anti-IL 6) tedavisine geçilebilmektedir.

2.3.1 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; adrenal korteks tarafından sentezlenen hormonlardır. Güçlü anti-enflamatuar ve immünsupresif etkiye sahipler. Dolaşımdaki monositlerin, T hücrelerin, eozinofillerin ve bazofillerin sayılarını azaltır; nötrofillerin sayılarını artırır. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu engeller. T lenfositler ile ilişkili olan interlökin (IL) -2 oluşumunu inhibe eder. Enflamasyonda önemli fonksiyona sahip olan endotel hücrelerine etki ederek, damar geçirgenliğini azaltır. Ayrıca endotel hücrelerinin adezyon molekül ekspresyonunu azaltır; IL-1 ve prostaglandin oluşumunu baskılar. Hem endotel hem de düz kaslardaki endotelin reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe eder. Özellikle yüksek doz kullanımda kronik inflamasyonda rolü olan fibroblastları baskılar. Kollajen, elastin ve glikozamin oluşumunu inhibe eder [92].

Kortikosteroidler, pediatrik non-enfeksiyöz üveit için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Topikal KS; başlıca ön segment enflamasyonunun tedavisinde kullanılır, özellikle fakik olgularda orta ve arka üveit tedavisinde etkisi yetersizdir [74]. Teorik olarak en

güçlü topikal KS deksametazondur. Ama prednizolon asetatın daha yüksek transkorneal penetrasyonu ve aköz hüümörde daha yüksek molar konsantrasyona ulaşma kabiliyeti onu deksametazon alkol/soydum fosfat damlalarından daha potent yapmaktadır. Loteprednol etabonat, fluorometolon alkol/asetat ve medrizon alkol gibi topikal KS'lerin ön kamaraya penetrasyonu çok düşük olduğu için, ön üveitten ziyade, oküler yüzey patolojilerinde kullanılmaktadır. Vitreye penetre olamadıkları için arka segment enflamasyonunda topikal KS'ler etkisiz kalmaktadır. Bu durumlarda subkonjonktival, peribulber, intravitreal veya sistemik KS tedavisi uygulanabilir. Perioküler veya subtenon KS enjeksiyonları, özellikle tek taraflı vakalarda orta ve arka üveit tedavisinde veya KMÖ tedavisinde kullanılabilir. Perioküler KS uygulamalarının en yaygın komplikasyonları; artan göz içi basıncı, katarakt ve aponevrotik pitozdur [67]. Topikal KS uzun süreli kullanımı ve tekrarlanan perioküler enjeksiyonlar, çocuklarda daha yüksek oküler komplikasyon riski ile ilişkilidir [89, 93]. Katarakt gelişimi, göz içi basıncı yükselmesi ve buna bağlı glokom görülebilir. Göz içi basıncı yükselmesi ve steroide bağlı glokom çocuklarda daha hızlı ortaya çıkar ve tedaviye dirençli olabilir. Bununla birlikte çoklu perioküler enjeksiyonlar sistemik KS komplikasyonlarına neden olabilir. İntravitreal enjeksiyonlar sistemik yan etkiler açısından güvenilir olsa da, olası oküler komplikasyon oranı daha yüksektir [94].

Kortikosteroidlerin yan etkileri ortalama doz ve tedavinin süresi ile ilişkilidir. Düşük doz kullanımda dahi ciddi yan etkiler görülebilir. Sistemik ve topikal KS kullanıma bağlı olarak arka subkapsüler katarakt, GİB yükselmesi/glokom, herpes virüs reaktivasyonu, korneal yaraların geç iyileşmesi, kornea/sklara incelmesi, subkonjonktival kanamalar, miyopi, santral seröz koryoretinopati (SSKR), iris/siliyer cisimde mikrokist oluşumu gibi oküler yan etkiler görülebilir.

Sistemik KS; cushingoid değişiklikler, büyüme geriliği, iştah artışı, kilo alma, huzursuzluk, hipertansiyon, osteoporoz, gastrointestinal rahatsızlık, psikoz ve elektrolit dengesizliği, psödotümör serebri gibi uzun süreli kullanımlarıyla ilişkili önemli sistemik yan etkiler nedeniyle çocuklarda sadece kısa süreli tedavi için kullanılır.

Oral prednizolonun indüksiyon dozu 1-2 mg/kg'dır. Daha hızlı ve güçlü etki gerektiğinde intravenöz metilprednizolon 30 mg/kg tercih edilebilir.

Yüksek doz KS'e yeterince yanıt vermeyen veya yüksek doza bağımlı hastalarda, ek İMT ajan başlanması gerekmektedir. Ayrıca ciddi oküler komplikasyonlarla başvuran ve yeni

komplikasyonların gelişimi için risk faktörleri mevcut olan hastalarda, KS ile kombine İMT ajanlar ilk vizitte başlanabilir [19].

2.3.2 Konvansiyonel İmmunosupresif Tedavi Ajanları

Antimetabolitler

Metotreksat

Metotreksat, uzun vadede güvenli kullanım profili sayesinde üveiti olan çocuklarda en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilen İMT ajandır. Uzun süreli kullanımında kanser riskinde artış görülmemiştir [68, 95].

Metotreksat; pürin ve guanozin sentezi için gerekli olan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, böylece tetrahidrofolat üretimini bozarak DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyonunun inhibisyonuna yol açan bir folat analogudur [96]. T ve B hücrelerine etki eder ve çoğunlukla hızla çoğalan bağışıklık hücrelerine karşı etkilidir. Düşük dozlarda, bir antimetabolitten çok bir anti-enflamatuvar ajan olarak işlev görür.

Enflamatuvar oküler hastalığın tedavisinde düşük doz rejim kullanımı etkindir ve önerilmektedir [97, 98]. MTX, çocuklara haftada bir kez oral veya deri altından (subkutan) 10-15 mg/m²' lik bir dozda uygulanır 6-8 hafta sonunda verilen yanıt ve ilaca toleransa göre doz 30 mg/m²' ye kadar güvenle çıkılabilmektedir. Terapötik etkisi genellikle 6 ila 10 hafta sonra görülür [89]. Subkutan yol, mide bulantısı şikâyeti olan olan çocuklarda veya oral biyoyararlanımı zayıf olan hastalarda daha iyi tolere edilir. JİA ilişkili üveit hastalarının yaklaşık %60-82'si MTX tedavisi ile remisyon göstermektedir. MTX ile tedaviye erken başlanır ve en az 3 yıl devam edilir; tedavinin kesilmesinden önce de en az 2 yıl süreyle hastalığın inaktif olduğu görülürse rekürrensle karşılaşma ihtimali düşüktür [32].

Metotreksat tedavisinin yan etkileri doza ve tedavi süresine bağlıdır. MTX bir folik asit antagonisti olduğundan, folik asit eşliğinde kullanılmalıdır. Folik asit analogu yaklaşık 24 saat sonra verilmelidir (Önemli gastrointestinal şikâyet oluştuğunda folik asit bu yan etkileri azaltmada etkili görünmektedir.) [99]. Aversiyon; metotreksat tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek istenmeyen bir yan etkidir. Oral veya subkutan bir doz öncesi, çocuklar sıklıkla karın ağrısı, mide bulantısı yaşar ve kusabilir, bu semptomlar çocuğun yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilerse; tedavide ısrar etmemek ve MTX yerine alternatif ajanlar kullanmak

önemlidir. Bununla birlikte, MTX'in en yaygın yan etkisi karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek transaminaz seviyesini yükseltmesidir. Gastrointestinal toksisite, karaciğer sirozu, hematolojik toksisite, pnömoni, akciğer fibrozu ve teratojenite gibi yan etkiler MTX kullanımı sırasında karşımıza çıkabilmektedir. Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni ve hepatit C virüsü (HCV) antikor testleri yapılmalıdır. 1-2 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) tekrarlanmalıdır. MTX'in tedavide yetersiz olduğu durumlarda diğer İMT ajanlar veya kombine tedavi başlanabilir.

Azatioprin

Pürin nükleotid analogudur. Karaciğerde aktif metaboliti 6-merkaptopürine dönüşerek etkir ve pürin nükleotidlerinin sentezini inhibe eder. Böylece DNA ve RNA sentezi inhibe olur ve dolaşımdaki lökositler azalır. T hücreleri üzerinde B hücrelerine oranla daha etkilidir ve antikor üretimi etkilenmez. AZA, üveitli hastalar için günde 1-2 mg/kg (30-60 mg/m²) dozunda oral tedavi olarak önerilmektedir. Terapötik etki esas olarak 1-3 aylık kullanımda ortaya çıkar. Çoğu yan etki, genellikle daha yüksek dozlarda gastrointestinal sistem şikayetleri şeklindeyken, maligniteler sadece uzun süreli tedavide nadiren bildirilmiştir [100]. Bununla birlikte, çocukluk çağı üveitinin tedavisinde AZA kullanımı rutin değildir, sınırlı veriler mevcuttur ve şu anda daha az yan etkiye sahip diğer antimetabolitler (MFM) tercih edilmektedir [93]. Yan etkiler; en sık lökopeni, trombositopeninin olduğu kemik iliği baskılanması ve hepatotoksisitedir. İlaç monitorizasyonunda aylık tam kan sayımı ve KCFT kontrolü yapılmalıdır.

Mikofenolat Mofetil

Ön ilaçtır; seçici olarak insan T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe eder. İn vivo olarak, ön ilaç hızla aktif mikofenolik aside metabolize edilir. Mikofenolat, pürin sentez yollarında yer alan inosin-5 monofosfat dehidrojenaz enzimini reversibl şekilde bloke eder. T ve B lenfositleri çoğalmaları için de novo purin sentezine bağımlıdırlar; oysa diğer hücre tipleri pürinleri sentezlemek için kurtarma yollarını kullanabilir. Bu nedenle MMF, lenfositler üzerinde diğer hücre tiplerine göre daha güçlü bir sitostatik etkiye sahiptir. İnsan T ve B lenfositlerinin çoğalmasını engeller ve B hücrelerinin antikor üretimini baskılar [101]. AZA'ya oranla daha iyi tolere edilir. MFM, yüksek oral biyoyararlanıma sahiptir ve aç karnına alınmalıdır. Antasitler ilacın biyoyararlanımını %15 azaltır. Üveitte tavsiye edilen ilaç dozu 2g/gün'dür.

Hastaların %30 kadarında mide bulantısı, gastrointestinal rahatsızlık, ishal ve daha nadir yan etkiler olarak bildirilen lökopeni, saç dökülmesi ve yorgunluk görülür. Hastalar 4 hafta boyunca haftada bir, daha sonra 2 ay boyunca ayda iki kez, daha sonra ayda bir kez tam kan sayımı ile izlenmelidir. KCFT 3 ayda bir yapılmalıdır.

Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin

İmmünsüpresif etkisini başlıca T lenfositler üzerinden gösterir. Hücre içinde siklofiline bağlanarak kalsiyum bağımlı enzim kalsinörini selektif şekilde baskılayarak T hücre aracılı inflamasyonu baskılar. Bununla birlikte; diğer birçok immünomodülatör ajanın aksine CD4+ T lenfositlerini seçici olarak etkileyen siklosporin (CsA) miyelosüpresyon yapmamakta ve immün sistemde rol alan diğer hücreler üzerindeki etkisini indirekt yolla göstermektedir [102].

Siklosporin tedavisi; dirençli non-enfeksiyöz çocukluk çağı üveitinin tedavisinde etkilidir [103]. T hücre aktivasyonunu baskılayan bir kalsinörin inhibitörü olan CsA, tek başına kullanıldığında pediatrik üveitlerde sınırlı etkinliğe sahiptir. Genellikle kombine tedaviler şeklinde uygulanır.

Siklosporin kullanımıyla ilişkili önemli yan etkiler arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, anemi, diş eti hiperplazisi, hipertrikoz, mide bulantısı, kusma ve titreme yer alır. Alkilleyici ajanlar gibi daha toksik immünosüpresif ajanlarla karşılaştırıldığında, CsA miyelosüpresyona veya gonadal disfonksiyona neden olmaz ve malignite riski çok daha düşüktür. Çocuklarda daha yüksek klirensi nedeniyle, CsA'nın yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha az nefrotoksik olduğu bulunmuştur. Hastalar böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan basıncı ölçümleriyle yan etkiler açısından izlenmelidir. Önerilen CsA dozu günde 2,5-5 mg/kg'dır [104].

Daha az sıklıkla kullanılan diğer T hücre inhibitörleri; takrolimus ve sirolimustur. Ancak bu ajanların pediatrik hastalarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

2.3.3 Biyolojik ajanlar

Enflamatuar süreçteki özgün molekülleri (proteinleri) etkileyerek bağışıklık sisteminde daha sınırlı ancak etkin bir tedavi sağlamaktadırlar. Biyolojik ajanlar, moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir. Bu ajanların büyük çoğunluğu monoklonal antikordur [105]. Bu ilaçlar üveit tedavisinde oküler enflamasyonu baskılamada KS ve konvansiyonel immunsupresif tedavi başarısız olduğunda veya steroidden kaçınmak gereken durumlarda bir sonraki basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır. Tek başlarına veya konvansiyonel ajanlar ile kombine kullanılabilirler. Üveit tedavisinde en sık kullanılan biyolojikler TNF- α inhibitörleridir; özellikle ADA ve infliksimab (İFX) tercih edilmektedir. TNF inhibitörlerine dirençli hastalarda tocilizumab (anti-IL 6) gibi farklı biyolojik ajanlar denenebilmektedir.

Bununla birlikte maliyetlerinin yüksek olması ve uzun vadede güvenlik verilerinin yetersizliği göz önüne alındığında birçok hastada enfeksiyöz olmayan üveit için birinci basamak tedavi olarak değil; KS ve konvansiyonel ajanlar ile kontrol altına alınamayan durumlarda kullanılmaktadır. Bu ajanlar deneyimli klinisyenler tarafından dikkatle kullanılmalıdır [105].

TNF inhibitörleri

Tümör nekroz faktör; sistemik enflamasyonla birlikte akut faz reaksiyonunu uyaran ve otoimmün oküler hastalıklarda aktive makrofajlar, CD4+ T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler (NK) tarafından üretilen bir grup sitokindir. Enflamasyon ve apoptozda rol alır. TNF-alfa inhibisyonunun; lökosit aktivitesini, fonksiyonunu (yuvarlanmasını, yapışmasını) ve vasküler sızıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Bu mekanizma enflamatuar oküler hastalıklardaki etkinliğini açıklayabilir [106]. TNF- α 'nın; koroid endotel hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırdığı ve üveitik hastalarda maküler ödemden VEGF'nin sorumlu olduğu bulunmuştur. Anti-TNF'ler üveitik makula ödemi tedavisinde TNF- α üretimini inhibe ederek plazmadaki VEGF- α seviyelerini düşürür [107]. Serum ve aköz humör TNF- α seviyesinin üveiti olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir ve yükselme hastalık aktivitesi ile korele bulunup ilişkilendirilmiştir [108]. TNF; iris, siliyer cisim ve retina pigment epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik membran reseptörlerine (TNF- α reseptörleri I ve II) bağlanır [107].

Tümör nekroz faktör inhibitörleri 2 şekilde olabilir; çözülebilen reseptör füzyon proteini şeklinde olan (etanercept) ya da monoklonal antikolarlar (İFX, ADA, golimumab, certolizumab). İFX kısmen insan, kısmen fare antikorundan oluşur ve kimeriktir; ADA ise tamamen insan antikorudur. Aktiviteleri benzerdir ancak bazı farklar vardır. ADA; etanercept veya İFX'e göre TNF- α 'ya daha yüksek afinite ile bağlanır ve bu nedenle tedavide kullanımının avantajlı olduğu kanıtlanmıştır [109].

Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri; nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte sarkoidoz ve psöriazis tedavisinde kullanılmasına karşın paradoksal olarak akciğerde sarkoidoz benzeri tutulum ve psöriatik deri lezyonlarına neden olabilmektedir. TNF- α inhibitörleri, multipl sklerozda kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce tüberküloz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sifiliz, HBV, HCV ve toksoplazma gibi enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. TNF- α inhibitörlerinin yaygın yan etkileri arasında aşırı duyarlılık bulunurken, daha ciddi yan etkiler arasında enfeksiyonlar, hematolojik reaksiyonlar, maligniteler ve miyokard enfarktüsleri bulunur.

Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri kullanan hastalar, her 6 ila 12 haftada bir tam kan sayımı, KCFT, kan üre nitrojeni ve serum kreatinin düzeylerini içeren düzenli kan değerlendirmeleri gerektirir.

İnfliksımab

İnfliksımab (Remicade®,USA); hem dolaşımdaki çözülmüş halde bulunan hem de membrana bağlı şekildeki TNF- α 'ya bağlanan kimerik bir (fare-insan) monoklonal antikordur. Standart uygulama; 0, 2 ve 6. haftalarda intravenöz olarak verilen dozları içerir. Daha sonra 4 veya 8 haftalık aralıklarla verilebilir. İFX'in yarı ömrü 10 gündür; ancak etkileri 2 aya kadar devam edebilir. Kimerik yapısı nedeniyle, İFX sıklıkla anti-kimerik antikor oluşumunu azaltmak ve ilaç etkinliğinin süresini artırmak için MTX veya başka bir İMT ajan ile birlikte verilir [106]. Pediatrik üveitlerde yan etki nedeniyle KS'lerden kaçınılan hızlı etkinlik gereken durumlarda iyi bir seçenektir. Pediatrik hastalar, yetişkinlere kıyasla kilo başına daha yüksek doz veya daha sık infüzyon gerektirebilir.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®, AbbVie Inc., North Chicago, IL, ABD), TNF- α 'ya karşı geliştirilen tam hümanize monoklonal bir antikordur. Bu monoklonal antikor tamamen hümanize olduğundan kimerik antikor oluşumu riski yoktur. Bununla birlikte, bazı hastalarda ADA'ya karşı zaman içinde ilacın etkinliğini azaltabilecek antikorlar gelişebilir [106]. ADA'nın güvenlik ve etkinlik profili; romatoid artrit, psöriazis, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, hidradenitis suppurativa ve JİA gibi çeşitli enflamatuvar durumlar için yaklaşık 20 yıldır bilinmektedir. VISUAL I klinik deneyi de dahil olmak üzere birçok prospektif çalışma, kronik ve dirençli üveit tedavisinde ve KS kullanımını azaltmada anti-TNF ilaçların (İFX ve ADA) etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir [110]. ADA, 2016 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından non-enfeksiyöz orta, arka ve panüveit tedavisinde kullanılmak üzere anti-TNF ajan olarak onaylandı.

Üveit için belirlenmiş standart ADA protokolü, ilk uygulamada hasta 30 kilogram veya üstü ise 80 mg ardından 1 hafta sonra 40 mg doz ve sonrasında 2 haftada 1 40 mg doz subkutan uygulama şeklindedir. 30 kilogram altındaki hastalarda ise doz yarıya inmektedir.

Adalimumab tedavisinde en sık görülen yan etkiler, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlardır [110, 111]. ADA ile selülit, pnömoni, apandisit, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, gastrointestinal sistem apsesi ve gastroenterit daha nadir olarak da tüberküloz, fırsatçı enfeksiyon vakaları bildirilmiştir. Demiyelinizan bozukluklar, lupus benzeri sendrom ve konjestif kalp yetmezliği gibi diğer ciddi yan etkiler nadirdir. ADA'nın herhangi bir hastane veya sağlık kuruluşu başvurusu gerektirmeden uygulanabilmesi diğer anti TNF ajanlara bir üstünlüğüdür.

İlk klinik çalışmalar, JİA ilişkili üveitte ADA etkinliğini göstermiştir. Dirençli üveiti olan 14 çocuk hastada (9 JİA ve 5 idiyoPATİK üveit) yapılan prospektif bir çalışmada, etkilenen gözlerin %81'inde ön kamara enflamasyonu gerilemiştir [112]. Retrospektif bir çalışmada JİA ilişkili üveitte ADA kullanımının; İFX veya etanersept ile kontrol altına alınamayan hastaların %35'inde enflamasyonu etkili bir şekilde kontrol altına aldığı görülmüştür [113]. Değişik yaş gruplarından 131 hasta içeren prospektif çok merkezli bir vaka serisinde ADA tedavisinin, KS azaltma yeteneği ile ön kamara ve vitre enflamasyonu önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir. KMÖ'lü hastalar için, gözlerin %70'inde 6. ayda KMÖ'de tam rezolüsyon gösterilmiştir [114].

Ming ve arkadaşlarının yaptığı randomize ve non randomize çalışmaları içeren metaanalizde; kısa ve orta-uzun dönem takipte üveitin enflamatuvar aktivitesinin sırasıyla %74 ve %79 oranında azaldığı bulunmuştur. Görme keskinliğinin düşmesini önlediği (%88,8'i), KS kullanımını hastaların %75'inde önemli ölçüde azalttığı, genellikle iyi tolere edildiği ve böylece güvenli olduğu kanıtlanmıştır [115].

Yapılan çalışmalarda ADA ve İFX'in enflamasyon kontrolü sağlamada etkin olduğu; başarısının ve etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir [116]. ADA'nın uygulama kolaylığı (subkutan yolla uygulanabilmesi) sağlık kuruluşuna başvuru gerektirmemesi İFX'e karşı önemli bir üstünlüğüdür. Yapılan başka bir çalışmada ise; ADA'nın sadece dolaşımında değil, hücre yüzeyinde bulunan TNF- α 'ya bağlandığı için daha üstün bir yanıt sağlayacağı, haftalık veya iki haftada bir uygulama ile İFX'in periyodik infüzyonlarından daha az değişken bir serum seviyesi sağlayacağı öne sürülmüştür [112]. Pediatrik kronik non-enfeksiyöz üveit tedavisi için ADA ve İFX'i karşılaştıran diğer bir çalışmada remisyon oranları benzer bulunmuştur. Bununla birlikte remisyonun sürdürülmesinde ADA'nın İFX'e göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda tedavide ilk anti TNF- α ajan olarak ADA kullanımının, İFX başarısızlığı durumlarında kullanımına kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir [117, 118].

Cerrahi Tedavi

Takipler esnasında bant keratopati, katarakt, posterior sineşi (seklüzyo pupil), glokom, yoğun vitreus opasiteleri ve retinal komplikasyonlar (VİH, traksiyonel bantlar, RD, retinoskizis) geliştiğinde; pediatrik üveit vakalarında medikal tedaviye ek olarak cerrahi müdahaleler gerekebilir. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta; cerrahi başarının oküler enflamasyonun medikal tedavi ile tamamen baskılanmasına bağlı olduğudur. Bu nedenle cerrahi öncesi tam enflamasyon kontrolü sağlandığından emin olunmalıdır [32].

Bant keratopati, kornea epiteliyle Bowman tabakası arasında kalsiyum birikmesi ile karakterizedir. Sıklıkla saat 3 ve 9 hizasındaki limbustan başlar. Keratopati görmeyi tehdit ettiğinde etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile şelasyon tedavisi yapılabilir. Şelasyon tedavisi etkindir, ancak üveitik gözlerde nüks oranı yüksektir. Bu nedenle ciddi görme kaybı veya ambliyopi riski olan gözlere şelasyon tedavisi uygulanması önerilir [119].

Üveitik hastalarda görme azlığının yaygın nedenlerinden biri de üveitin sebep olduğu enflamasyon ve kullanılan KS'ye bağlı gelişen kataraktır. Pediatrik hastalarda katarakt cerrahisi; skleral rijidite azlığı, bant keratopati ve posterior sineşi gibi mevcut oküler komplikasyonlar nedeniyle zor olabilir. Son yıllarda, preoperatif enflamasyon kontrolünün iyi sağlanmasının yanı sıra fakoemülsifikasyon gibi modern cerrahi teknikler ve katlanabilir hidrofobik akrilik göz içi lenslerin (GİL) gelişimi ile kapsüler keseye lens implantasyonu yapılmış katarakt cerrahisi sonrası başarılı görsel sonuçlar elde edilmiştir. Bu başarıda postoperatif enflamasyon kontrolü sağlamanın payı büyüktür. Katarakt ameliyatı sırasında GİL implantasyonu uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Postoperatif GİL etrafında fibrotik membran oluşum oranının yüksekliği nedeniyle katarakt ekstraksiyonu sonrası GİL implantasyonunun kontrendike olduğu görüşü yaygındı [120]. Güncel çalışmalar ise aksini göstermektedir; afak ve psödo fak gözlerde postoperatif komplikasyon oranlarının benzer olduğu, psödo fak gözlerde postoperatif uzun dönemde görsel sonuçların afak hastalara oranla iyi olduğu gösterilmiştir [121].

Üveitik glokom; birçok farklı mekanizma ile aköz dışı akımında bozukluk geliştiğinde oluşur. Tıbbi tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi müdahale devreye girmektedir. Trabekülektominin etkinliği, özellikle postoperatif şiddetli enflamasyon ve fibrozis nedeniyle üveitik hasta popülasyonunda sınırlı ve geçici olabilmektedir [60]. Postoperatif erken dönemde hipotoni veya hipertoniye üveitik hastalarda daha sık rastlanabilmektedir. Glokom drenaj implant cerrahisi ve goniotomi, pediatrik üveit hastalarında uygulanabilecek diğer cerrahi yöntemlerdir [122, 123]. Preoperatif unutulmaması gereken nokta; cerrahi etkinliğin sağlanabilmesi ve uzun dönem başarısı açısından mutlaka enflamasyon kontrolünün tam olarak sağlanmış olması gerektirir.

Periferik neovaskülarizasyon, retinal traksiyon veya retinoskizis olan olgularda laser fotokoagülasyon yapılabilir. Pars plana vitrektomi (PPV); özellikle vitreus kondansasyonu, VİH, RD ve ERM gelişen hastalarda uygulanır. PPV ayrıca aktif enflamasyonu ve medikal tedaviye dirençli KMÖ olan hastalarda enflamatuar mediatörlerin mekanik olarak temizlenmesini sağlamaktadır [74].

3. METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Departmanında 2009–2019 yılları arasında PP veya kronik iridosiklit tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu grup içerisinde, 16 yaş öncesi başlamak şartıyla en az 12 ay süreyle adalimumab (Humira®, AbbVie Inc., North Chicago, IL, ABD) tedavisi alan ve bu sürede kontrollere düzenli gelip ilk başvuru, ADA öncesi (pre-ADA), 3., 6., 12. ay, son muayenede verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

Hastaların ilk başvuru sırasındaki yaşı, şikâyetleri, genel durumları, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri, kullandıkları topikal ya da sistemik ilaçlar sorgulandı. ADA başlama endikasyonları, başlangıç dozları (miligram/hafta), yapılan doz değişiklikleri zamanı ve nedenleriyle birlikte not edildi.

Adalimumab başlamadan önce tüm çocuk hastalara; Quantiferon, HbsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, tam kan sayımı ve rutin biyokimya tetkikleri yapılmaktadır. Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ilgili birimlerle (enfeksiyon hastalıkları, nöroloji, romatoloji) konsulte edilip onayları alınmaktadır. Önerilen ADA dozu, ≥ 30 kg ağırlığındaki çocuklarda ve yetişkinlerde 80 mg yükleme dozunu takiben bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg; < 30 kg çocuklarda 40 mg yükleme dozunu takiben bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 20 mg'dir. İlk doz kliniğimizde hemşire tarafından uygulanmakta hasta ve ailesine ilaç uygulamasıyla ilgili gerekli eğitim verilmektedir.

Hastaların ilk başvuru, ADA başlamadan hemen önce, ADA başladıktan sonraki 3., 6., 12. ay ve son takip muayenelerinde; Snellen ve Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR)'a göre hesaplanmış en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), Haag-Streit BM900 yarıklı lamba mikroskobu ile yapılan tam biyomikroskopik muayene ile ön segment bulguları ve Haag-Streit AT900 Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile ölçülen göz içi basınç düzeyleri milimetre-civa (mmHg) birimi şeklinde kayıt altına alındı. Ön segment değerlendirmesi SUN'a göre yapıldı [12]. Belirtilen kriterler doğrultusunda ön kamarada 1 milimetre eninde ve 1 milimetre boyunda yarıklı lamba ışığında bakılan alanda 1-5 arası hücre varlığında +0,5, 6-15 hücre varlığında +1, 16-25 hücre varlığında +2, 26-50

hücre varlığında +3, 50 ve daha üzeri hücre varlığında +4 reaksiyon not edildi. Vitreus bulanıklık skorlamasında ise +1; optik disk ve retinal damarların seçilebildiği, +2; sadece retinal damarların hayali seçilebildiği, +3; optik diskin hayali seçilip sınırlarının kaybolduğu, +4; optik diskin tamamen seçilemediği durumlarda kullanılmıştır [12]. Her hastaya tüm ziyaretlerde KOWA FC-2000 veya KOWA FM-700 (Tokyo, Japonya) Laser Flare Fotometri cihazı ile ön kamara bulanıklık (flare) ölçümü kantitatif olarak yapılmıştır. Fundus muayenesi yarıklı lamba mikroskopunda 90 diyoptrilik fundus lensi yardımıyla yapılmıştır. Hastalara makula OKT (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) çekilmiş olup santral makula kalınlıkları (SMK) (santral 1mm'lik alan ölçümü) not edilmiştir.

Ayrıca ilk muayenede saptanan ve/veya sonraki kontrollerde gelişen komplikasyonlar (bant keratopati, katarakt, sineşi, OHT, glokom, retinoskizis, KMÖ, ERM, RD) ve komplikasyonlara bağlı geçirilen cerrahiler not edildi. ADA kullanımına bağlı gelişen sistemik yan etkiler açısından da hastalar değerlendirildi. ADA tedavisi altında iken gelişen aktivasyon ve progresyonu olan hastalar saptanarak yapılan müdahaleler ve tedavi değişiklikleri not edildi.

Enflamasyon kontrolü; SUN'a göre ön kamara hücresi ve/veya vitreus bulanıklığının iki basamak veya 0,5+ veya 0 derecesine düşmesiyle birlikte ek komplikasyon gelişimi olmaması olarak tanımlandı. Aktivasyon ise; ön kamara hücresi ve/veya vitreus bulanıklığının iki basamak artışı veya 3/4+ enflamasyon görülmesi yanı sıra enflamasyona ikincil komplikasyon gelişiminin olması olarak tanımlandı [12].

Bant keratopati, katarakt, sineşi değerlendirmesi yarıklı lamba ile biyomikroskopta yapılmıştır. OHT tanısı; Goldman Aplanasyon Tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı değerinin >21 mmHg olmasıyla birlikte yapısal (OKT'de retina sinir lifi tabakası ölçümü, glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri) ve fonksiyonel testlerin (bilgisayarlı görme alanı) normal olmasıyla konmuştur. Glokom tanısı ise; >21 mmHg olan göz içi basıncı değeriyle birlikte yapısal ve/veya fonksiyonel testlerde etkilenme olmasıyla konmuştur.

Optik kohorens tomografide SMK kalınlığı >300µ olması ve retina tabakalarının düzenli yapısının bozulması diffuz makula ödemi (DMÖ) olarak kabul edilmiş olup; KMÖ, OKT'de intraretinal kistoid boşlukların oluşumu ile karakterize edilir. Subretinal sıvı (SRS), nörosensoryel retina ile alttaki retina pigment epitelinin (RPE) ayrılması ile tanımlanmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 23.0 istatistik programı ile analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test veya Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verilerin değerlendirilmesi için t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi; normal dağılmayan veriler için ise Wilcoxon testi kullanıldı.



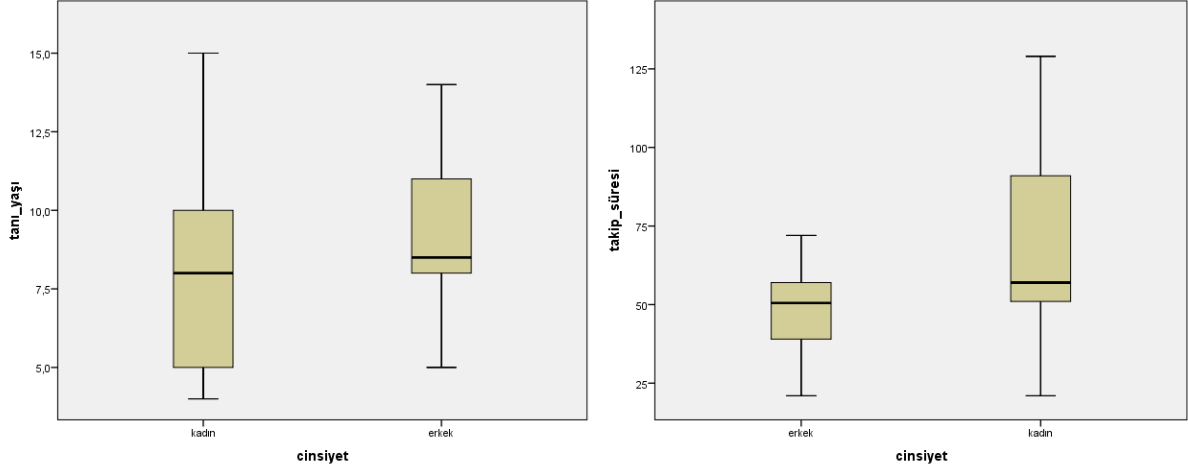
4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Departmanında 2009–2019 yılları arasında PP veya kronik iridosiklit tanısı almış olup dahil edilme kriterlerine uyan (16 yaş öncesi başlanmış olması şartıyla en az 1 yıl süreyle ADA kullanımı olan ve kontrollere düzenli gelen) toplam 54 hastanın (32 PP, 22 kronik iridosiklit) 102 gözü değerlendirildi. PP grubunda bulunan 32 hastanın 18'i (%56,25) kadın, 14'ü (%43,75) erkeklerden oluşmaktadır. Hastaların ortalama tanı yaşı $8,53 \pm 3,13$ (medyan=8,00; 4-15)'dir. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı $8,11 \pm 3,44$ (medyan=8,00; 4-15); erkek hastaların ise $9,07 \pm 2,70$ (medyan=8,50; 5-14) bulunmuştur. Hastaların ortalama takip süresi $57,91 \pm 26,23$ (medyan=53,00; 21-129) aydır. Erkek hastaların ortalama takip süresi $47,07 \pm 15,59$ (medyan=50,50; 21-72) ay, kadın hastaların ise $66,33 \pm 29,94$ (medyan=57,00; 21-129) aydır. Cinsiyete göre tanı yaşı ve takip süresi açısından anlamlı fark görülmemiştir (Sırasıyla $p=0,208$; $p=0,065$) (Dağılım grafik 1 de gösterilmiştir.). Kronik iridosiklit grubundaki hastaların ise 17'si (%77,2) kadın, 5'i (%22,7) erkektir. Ortalama tanı yaşı $6,45 \pm 2,94$ (medyan=6,50; 2-13); kadın hastaların ortalama tanı yaşı $6,41 \pm 3,22$ (medyan=7,00; 2-13), erkek hastaların ise $6,60 \pm 1,94$ (medyan=6,00; 4-9) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen pediatrik kronik iridosiklit hastalarının ortalama takip süresi $67,23 \pm 30,49$ (medyan=60,00; 25-128) aydır. Erkek hastaların ortalama takip süresi $70,80 \pm 25,34$ (medyan=66,00; 45-101) ay, kadın hastaların ise $66,18 \pm 32,48$ (medyan=56,00; 25-128) aydır. Cinsiyete göre tanı yaşı ve takip süresi açısından anlamlı fark görülmemiştir (Sırasıyla $p=0,78$; $p=0,53$).

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

		<i>Pars planit(n=32)</i>	<i>Kronik iridosiklit(n=22)</i>
<i>Tanı yaşı</i>	<i>Ort±Ss</i>	$8,53 \pm 3,13$	$6,45 \pm 2,94$
	<i>Medyan</i>	8,00	6,50
	<i>(Min-Maks)</i>	(4-15)	(2-13)
<i>Takip Süresi (ay)</i>	<i>Ort±Ss</i>	$57,91 \pm 26,23$	$67,23 \pm 30,49$
	<i>Medyan</i>	53,00	60,00
	<i>(Min-Maks)</i>	(21-129)	(25-128)
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	18 (% 56,25)	17 (% 77,3)
	Erkek	14 (% 43,75)	5 (% 22,7)

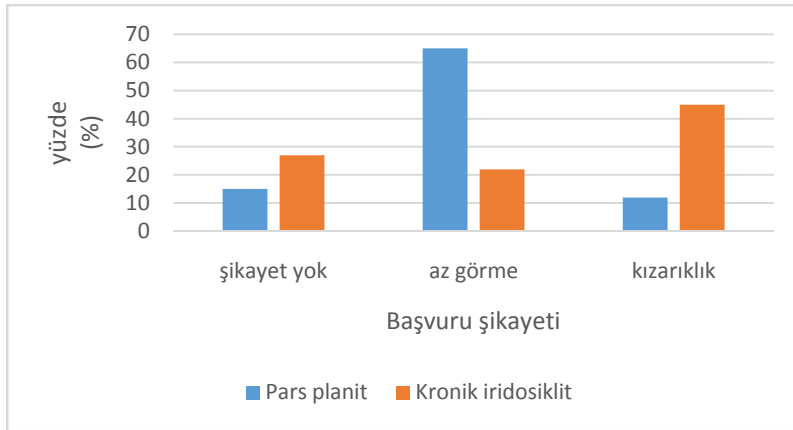
Grafik 1: Pars planit grubu cinsiyete göre tanı yaşı ve takip süresi dağılım grafiği



Pars planit grubunda; 5 hastada (%15,62) başvuru anında herhangi bir göz şikayeti yoktu. Rutin muayenede üveit saptanan bu hastalar başka merkezlerden kliniğimize refere edilmiştir. Hastaların en sık yakınması görmede azalma idi; 21 hastada (%65,62) görmede azalma, 5 hastada uçuşma (%15,62), 4 hastada gözde kızarıklık (%12,50) 3'er (%9,37) hastada, ağrı ve şaşılık mevcuttu. Kronik iridosiklit grubunda ise pediatrik romatoloji kliniğinden rutin muayene için gönderilen 6 (%28,5) hastanın yakınması yoktu. En sık başvuru şikâyeti gözde kızarıklıktı. 10 (%47,6) hastanın başvuru yakınmasında kızarıklık mevcuttu, 5 (%23,8) hastada görme kaybı, 1 (%4,7) hastada ağrı ve 1 (%4,7) hastada başvuruda lökokori mevcuttu.

Pars planit grubunda eşlik eden sistemik hastalık saptanmadı. Kronik iridosiklit grubunda 11 (%50) hastada eşlik eden sistemik hastalık yoktu; 9 (%40,9) hastada JİA, 1 hastada poliarteritis nodoza (PAN), 1 hastada PFAPA (periyodik ateş aftöz stomatit farenjit adenit) sendromu (FMF) mevcuttu. PAN ve 2 hastanın JİA tanısı takipler sırasında konmuştur, diğer 6 hastada (%54) üveit öncesi sistemik hastalık tanısı mevcuttu. JİA tanısı olan hastalardan altısı (%66) oligoartiküler subtipde idi. 14 hastada ANA+'lığı mevcut olup; sadece 6'sında (%42,8) JİA tanısı mevcuttu.

Grafik 2:Gruplara göre ilk başvuru şikâyetleri



4.1 Pars planit grubu başvuru bulguları ve tedavi sonuçları

İlk başvuru sırasında PP grubunda 32 hastanın 62 gözü değerlendirildiğinde (2 hastada unilateral tutulum mevcuttu); EİDGK ortalaması LogMAR cinsinden $0,52 \pm 0,63$ (medyan=0,3;0-1,3); SUN ön kamara hücre skorlamasına göre hastalar incelendiğinde 22 gözde (%35,4) 1+, 14 gözde (%22,5) 2+, 3 gözde (%4,8) 3+, 4 gözde (%6,4) 4+ ön kamara reaksiyonu saptandı; Goldman aplanasyon tonometrisi ile ölçülen göz içi basınç değerleri ortalaması $11,73 \pm 2,07$ (medyan=12; 8-19) mmHg; Laser Flare Fotometri ile ölçülen ön kamara flare değeri ortalaması $26,19 \pm 18,14$ (medyan=25,2; 3,8-98,9) ph/ms; OKT ile ölçülen santral makula kalınlık ortalaması $349,89 \pm 96,04$ (medyan=327; 222-758) μ idi (Tablo 7). Hastalar komplikasyon varlığı açısından değerlendirildiğinde ilk muayenede 4 hastanın 5 gözünde (%8) bant keratopati, 6 hastanın 7 gözünde (%11,2) posterior sineşi, 5 hastanın 5 gözünde katarakt (%8), 9 hastanın 15 gözünde (%24,1) ön vitreusun yoğun kondanse ve lens arka kapsülüne yapışık olduğu görüldü. 2 hastanın 3 gözünde (%4,8) göz içi basıncı yüksek olması nedeniyle topikal brinzolamid+timolol tedavisi kullanılmakta idi. 11 hastada bilateral optik disk normal idi; 5 hastanın 9 gözünde (%14,5) papilödem, 17 hastanın 32 gözünde (%51,6) optik disk hiperemisi tespit edilmişti. İlk geliş muayenesinde 5 hasta dışında tüm hastalarda makulopatiye rastlanılmıştı. Yapılan OKT'de; 14 hastanın 20 gözünde (%32,2) KMÖ, 12 hastanın 21 gözünde (%33,8) DMÖ, 2 hastanın 4 gözünde (% 6,4) SRS, 7 hastanın 10 gözünde (% 16,1) ERM saptanmıştı. Fundus muayenesinde 11 hastanın (3 hastada bilateral) 14 gözünde (% 22,5) retinal lezyon saptanmadı. 23 hastanın 35 (%56,4) gözünde kar topu opasite ve/veya pars plana eksüdası, 3 hastanın 5 (%8) gözünde perivasküler kılıflanma, 7 hastanın 10 gözünde (%16,1) vitreus içi opasiteler, 10 hastanın 13 gözünde (%20,9) vitreus

bantları, 3 hastanın 3 gözünde (%4,8) periferik retinoskizis, 1 hastanın 1 gözünde (%1,6) RD, 2 hastanın 2 gözünde (%3,2) retinal neovaskülarizasyon ve hemoraji, 1 hastanın 1 gözünde (%1,6) VİH saptanmıştı (Tablo 6).

Tablo 6: Pars planit grubu ilk muayene ön ve arka segment bulguları (N=62 göz)

Ön segment bulguları	N(%)
Bant keratopati	5 (%8,0)
Posterior sineşi	7(%11,2)
Ön kamara hücresi	43(%69,3)
-1+	22(%35,4)
-2+	14(%22,5)
-3+	3(%4,8)
-4+	4(%6,4)
Katarakt	5 (%8,0)
Ön vitreus kondansasyonu	15(%24,1)
OHT	3(%4,8)
Arka segment bulguları	
Optik disk hiperemisi	32(%51,6)
Papilödem	9(%14,5)
Makulopati (OKT)	42(%67,7)
-KMÖ	20(%32,2)
-SRS	4(%6,4)
-DMÖ	21(%33,8)
-ERM	10(%16,1)
Snowball/snowbank	35(%56,4)
- Snowball	24(%38,7)
- Snowbank	16(%25,8)
Perivasküler kılflanma	5(%8,0)
Vitreus içi opasite (snowball kalıntısı)	10(%16,1)
Vitreus bandı	13(%20,9)
Retinoskizis	3(%4,8)
RD	1(%1,6)
Retinal hemoraji	2(%3,2)
Vitreus içi hemoraji	1(%1,6)

OHT: Okuler hipertansiyon, OKT: Optik kohorens tomografi, KMÖ: Kistoid makula ödemi, DMÖ: Diffuz makula ödemi, SRS: subretinal sıvı, ERM: Epi-retinal membran, RD: Retina dekolmanı

Adalimumab öncesi ortalama tedavi süresi 13,50±12,66 (medyan=9,5; 2-63) ay idi. ADA tedavisi başlamadan önce tüm hastalar; ilk basamak tedavi olarak KS ve MTX kullanmıştı. ADA 21 hastada MTX+KS tedavisi sonrası 2. basamak, 10 hastada konvansiyonel IMT [AZA (5), CsA (4), MFM (5)] sonrası 3. basamak, 1 hastada İFX sonrası 3. basamak tedavi olarak başlanmıştı. Toplamda 6 hastada ADA tedavisi öncesi anti-TNF ajan olarak İFX kullanılmıştı. Bu hastaların 5'inde ADA temin edilene kadar hızlı enflamasyon kontrolü sağlamak amacıyla indüksiyon tedavisi olarak kullanılmıştır. İFX; 3 hastada bir kez,

2 hastada 1 ay arayla iki kez 5 mg/kg dozda intravenöz olarak uygulanmıştır. 2 hastada ADA tedavisi öncesi yapılan tetkiklerde Quantiferon pozitifliği saptanıp profilaktik izoniyazid (INH) tedavisi başlanmıştır. ADA başlangıcında kullanılan ortalama KS dozu (prednizolon) $6,4\pm 7,6$ (medyan=5,0; 0-30) mg'dir.

Adalimumab tedavisine geçiş endikasyonları arasında ilk sırada 32 hastanın 30'unda (%93,75) mevcut tedaviye dirençli kronik üveit yer almaktadır. 12 hastada (%37,5) MTX'e bağlı yan etki gelişmiş; bunlar 8 hastada (%25) aversiyon, 4 hastada (%12,5) KCFT'de bozulma şeklinde olup ADA tedavisine geçişte 2. en sık endikasyonu oluşturmaktadır. 8 hastada ise (%25) ADA öncesi kullanılan KS'e bağlı gelişen yan etkiler görülmüştür (3 hastada göz içi basınç yüksekliği, 3 hastada cushingoid değişimler, 2 hastada her ikisi birlikte). Bu hastalar 'steroid responder' kabul edilerek steroidden kaçınmak amacıyla ADA başlanmıştır.

Adalimumab tedavisine 4 hastada yükleme dozu ile başlanmıştır. Enjeksiyon aralıkları 26 hastada (%81,25) haftada bir, 6 hastada (%18,75) 2 haftada bir olarak tedaviye başlanmıştır. 13 hastada (%40,6) tedavi süresince doz değişikliğine gidilmedi; doz değişikliği yapılmayan hastalardan 10'u haftada bir, 3'ü 2 haftada bir sıklıkta ADA tedavisi almakta idi. Doz değişikliği yapılan 19 hastanın 15'inde ortalama $15\pm 12,2$ (medyan=12,0; 3-50) ayda doz azaltılmıştır. 13 hastada enflamasyon kontrolü sağlanarak klinik remisyona görülmesi, 2 hastada ise ilaç dozunu tolere edememe durumu (doz sonrası yorgunluk, halsizlik, ateş) gelişmesi nedeniyle doz azaltılmıştır. 4 hastada ise ortalama $11\pm 7,07$ (medyan=10,5; 3-20) ayda tedaviye istenilen yanıt alınamaması üzerine doz artışı yapılmıştır. Doz azaltığımız 15 hastanın 3'ünde (doz azaltma sonrası 5-9-19. aylarda) aktivasyon gelişmesi üzerine doz artışı yapılmıştır; 5'inde ADA dozu azaltılmaya devam edilebilmiş; 7'sinde tedavi süresince ek doz değişikliği yapılmamıştır. Doz artırılan 4 hastanın sadece birinde (19 ay sonra) doz azaltılabilmiş olup 3 hastada değişiklik yapılmamıştır. 2 haftada bir enjeksiyonla tedaviye başlanan 6 hastanın 3'ünde (%50) yeterli cevap alınamaması üzerine doz haftada bir çıkarılmıştır.

Başvuruda hastaların EİDGK ortalaması $0,52\pm 0,63$ LogMAR, pre-ADA $0,25\pm 0,31$ LogMAR, son muayenede ortalama $0,07\pm 0,18$ LogMAR bulunmuştur. EİDGK açısından hastalar karşılaştırıldığında başvuru, pre-ADA, 3. ay, 6. ay, 12. ayda EİDGK'de anlamlı artış olmakla beraber ($p<0,0001$) 12. ay ve son muayene karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,488$). SUN'a göre kategorize edilmiş ÖK hücresi bakımından takipler

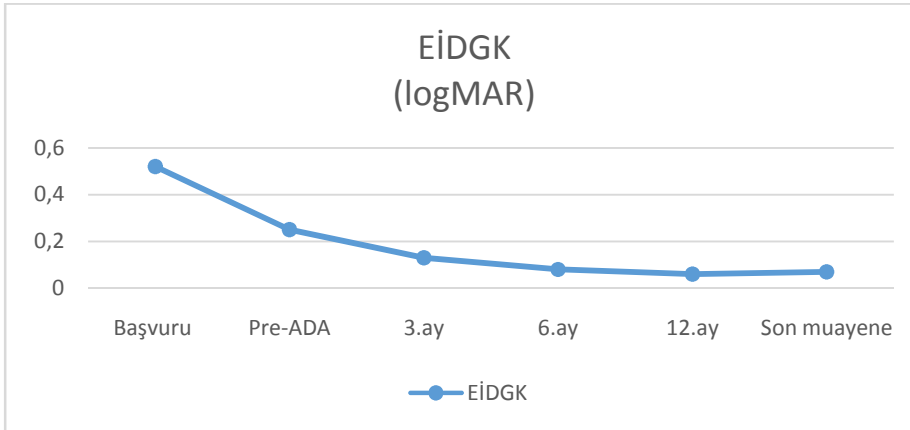
karşılaştırıldığında başvuruda ortalama $1,21 \pm 0,14$, pre-ADA $0,71 \pm 1,06$, son muayenede $0,03 \pm 0,17$ bulunmuştur. 3.ay-6.ay ($p=0,564$), 3.ay-son muayene ($p=0,414$), 6.ay-son muayene ($p=0,564$) hariç takipler sırasında anlamlı olarak azalmıştır. ($p<0,0001$) Başvuruda GİB $11,73 \pm 2,07$ mmHg, pre-ADA $12,55 \pm 2,58$ mmHg, son muayenede $12,53 \pm 2,18$ mmHg olarak bulunmuş olup; başvuruda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,009$, $p=0,032$). ÖK flare değeri ilk başvuruda ortalama $26,19 \pm 18,14$ ph/ms, pre-ADA $21,23 \pm 16,87$ ph/ms, son muayenede $11,34 \pm 9,46$ ph/ms olup 3.ay-6.ay ($p=0,216$), 12.ay-son muayene ($p=0,669$) hariç takipler sırasında anlamlı olarak düşmüştür. OKT’de ölçülen ortalama SMK başvuruda $349,89 \pm 96,04$ μ , pre-ADA $315,42 \pm 50,91$ μ , son muayenede $294,23 \pm 56,21$ μ olup; 6.ay-12.ay ($p=0,326$) dışında takipler sırasında anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Pars planit grubu takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön kamara reaksiyonu, göz içi basıncı, ön kamara flare, santral makula kalınlığı değerleri ve karşılaştırması

		EİDGK (LogMAR)	ÖK hücresi	GİB (mmHg)	ÖK Flare (ph/ms)	SMK (μ)
Başvuru	<i>n</i>	62	62	62	62	61
	<i>Ort±Ss</i>	$0,52 \pm 0,63$	$1,21 \pm 0,14$	$11,73 \pm 2,07$	$26,19 \pm 18,14$	$349,89 \pm 96,04$
	<i>Medyan</i>	0,30	1	12	25,20	327,0
Pre-ADA	<i>n</i>	62	62	62	62	62
	<i>Ort±Ss</i>	$0,25 \pm 0,31$	$0,71 \pm 1,06$	$12,55 \pm 2,58$	$21,23 \pm 16,87$	$315,42 \pm 50,91$
	<i>Medyan</i>	0,12	0	12	14,75	311,50
3. ay	<i>n</i>	62	62	62	62	62
	<i>Ort±Ss</i>	$0,13 \pm 0,25$	$0,06 \pm 0,24$	$13,10 \pm 2,14$	$15,39 \pm 11,04$	$302,32 \pm 54,41$
	<i>Medyan</i>	0,05	0	13	13,15	297
6. ay	<i>n</i>	62	62	62	62	62
	<i>Ort±Ss</i>	$0,08 \pm 0,18$	$0,05 \pm 0,21$	$12,81 \pm 2,36$	$14,71 \pm 10,62$	$297,42 \pm 37,65$
	<i>Medyan</i>	0,0	0	12	12,65	295,50
12.ay	<i>n</i>	62	62	62	62	62
	<i>Ort±Ss</i>	$0,06 \pm 0,15$	$0,27 \pm 0,75$	$12,71 \pm 1,84$	$11,02 \pm 9,82$	$298,89 \pm 46,68$
	<i>Medyan</i>	0,0	0	12	7,80	285,50
Son muayene	<i>n</i>	62	62	62	62	62
	<i>Ort±Ss</i>	$0,07 \pm 0,18$	$0,03 \pm 0,17$	$12,53 \pm 2,18$	$11,34 \pm 9,46$	$294,23 \pm 56,21$
	<i>Medyan</i>	0,0	0	12	9,35	282,50
		p	p	p	p	P
Başvuru-preADA		$p<0,001$,007	,009	,026	,003
preADA-3. Ay		$p<0,001$	$p<0,001$,171	,001	,001
preADA-6.ay		$p<0,001$	$p<0,001$,527	$p<0,001$	$p<0,001$
preADA-12.ay		$p<0,001$,008	,680	$p<0,001$	$p<0,001$
preADA-son muayene		$p<0,001$	$p<0,001$,968	$p<0,001$	$p<0,001$

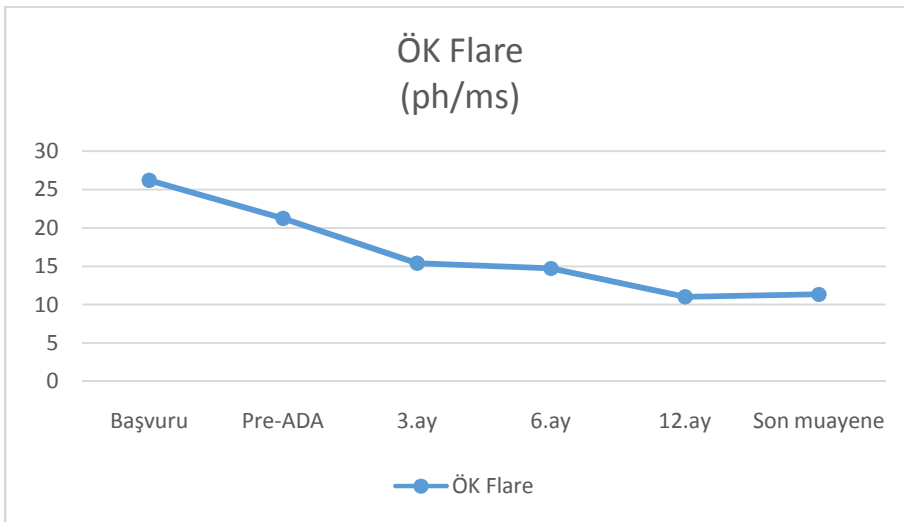
EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ÖK:Ön kamara, GİB:Göz içi basıncı, SMK:Santral makula kalınlığı

Grafik 3: Pars planit grubu en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin takiplere göre dağılımı



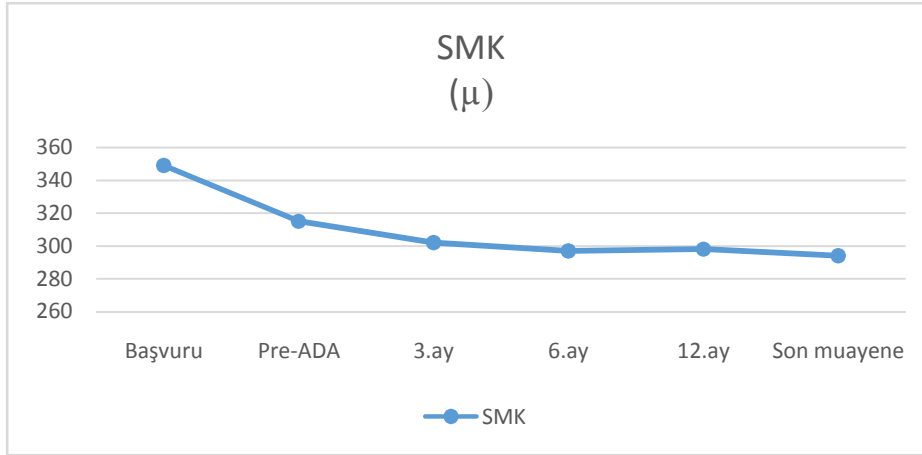
Başvuruda hastaların EİDGK ortalaması $0,52\pm 0,63$ LogMAR, pre-ADA $0,25\pm 0,31$ LogMAR, son muayenede ortalama $0,07\pm 0,18$ LogMAR bulunmuş olup; EİDGK açısından hastalar karşılaştırıldığında başvuru, pre-ADA, 3. ay, 6.ay, 12. ayda EİDGK’de anlamlı artış olmakla beraber ($p<0,0001$) 12. ay ve son muayene karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,488$).

Grafik 4: Pars planit grubu ön kamara flare değerinin takiplere göre dağılımı



ÖK flare değeri ilk başvuruda ortalama $26,19\pm 18,14$ ph/ms, pre-ADA $21,23\pm 16,87$ ph/ms, son muayenede $11,34\pm 9,46$ ph/ms olup 3.ay-6.ay ($p=0,216$); 12.ay-son muayene ($p=0,669$) hariç takipler sırasında anlamlı olarak düşmüştür.

Grafik 5: Pars planit grubu santral makula kalınlığının takiplere göre dağılımı



Santral makula kalınlığı başvuruda ortalama $349,89 \pm 96,04 \mu$, pre-ADA $315,42 \pm 50,91 \mu$, son muayenede $294,23 \pm 56,21 \mu$ olup; 6.ay-12.ay ($p= 0,326$) dışında takipler sırasında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Ortalama ADA kullanım süresi $36,0 \pm 19,1$ (medyan= $34,0$; 12-94) ay olarak bulunmuş olup, takipler sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde ADA başlangıcına kadar olan sürede; 3 (%4,8) gözde bant keratopati, 4 (%6,4) gözde katarakt gelişimi, 5 (%8,0) gözde OHT, 3 (%4,8) gözde papilödem, 22 (%35,4) gözde OD hiperemisi, 29 (%46,7) gözde OKT'de makulopati saptanmış olup çoğunluğunu 14 (%22,5) göz ile KMÖ oluşturmaktadır. 4 (%6,4) gözde retinoskizis, 3 (%4,8) gözde vitre bantları, 1'er (%1,6) gözde retinal hemoraji, VPT ve neovaskülarizasyon tespit edilmiştir. ADA sonrası 3. ay kontrole kadar 5 (%8,0) gözde KMÖ, 1 (%1,6) gözde ERM, 1 (%1,6) gözde makula deliği, 3 (%4,8) gözde retinoskizis, 3(%4,8) gözde vitreus bantları, 2 (%3,2) gözde eksüdatif RD; 6. ay kontrole kadar 3 (%4,8) gözde KMÖ, 2 (%3,2) gözde ERM, 1 (%1,6) gözde traksiyonel RD; 12. ay kontrole kadar 3 (%4,8) gözde KMÖ, 1 (%1,6) gözde retinoskizis, 1 (%1,6) gözde VPT; son muayene kontrolüne kadar geçen sürede 2 (%3,2) gözde katarakt gelişimi, 2 (%3,2) gözde KMÖ, 4 (%6,4) gözde retinoskizis, 2 (%3,2) gözde VİH saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Pars planit grubu takipler sırasında gelişen komplikasyonlar (N=62 göz)

Komplikasyon	Başvuru N(%)	Pre-ADA N(%)	3.ay N(%)	6.ay N(%)	12. ay N(%)	Son muayene N(%)
Bant keratopati	5 (%8,0)	3(%4,8)	-	-	-	-
Posterior sineşi	7(%11,2)	-	-	-	-	-
Katarakt	5 (%8,0)	4(%6,4)	-	-	-	2(%3,2)
OHT (topikal antiglokomatöz)	3(%4,8)	5 (%8,0)	-	-	-	-
Glokom	-	-	-	-	-	-
Papilödem	9(%14,5)	3(%4,8)	-	-	-	-
OD hiperemisi	32(%51,6)	22(%35,4)	-	-	4(%6,4)	-
Makulopati (OKT)	42(%67,7)	29(%46,7)	22(%35,4)	18(%29,0)	17(%27,4)	13(%20,9)
-KMÖ	20(%32,2)	14(%22,5)	5 (%8,0)	3(%4,8)	3(%4,8)	2(%3,2)
-SRS	4(%6,4)	-	-	-	-	-
-DMÖ	21(%33,8)	6(%9,6)	17(%27,4)	13(%20,9)	14(%22,5)	11(%17,7)
-ERM	10(%16,1)	12(%19,35)	1(%1,6)	2(%3,2)	-	-
-Makula deliği	-	-	1(%1,6)	-	-	-
Retinoskizis	3(%4,8)	4(%6,4)	3(%4,8)	-	1(%1,6)	4(%6,4)
RD	1(%1,6)	-	2(%3,2) (Eksüdatif)	1(%1,6) (Traksiyonel)	-	-
Retinal hemoraji	2(%3,2)	1(%1,6)	-	-	-	-
VİH	1(%1,6)	-	-	-	-	2(%3,2)
VPT	-	1(%1,6)	-	-	1(%1,6)	-
Neovaskülarizasyon	1(%1,6)	1(%1,6)	-	-	-	-
Vitreus bantları	-	3(%4,8)	3(%4,8)	-	-	-

ADA: Adalimumab, SMK: Santral makula kalınlığı, OHT: Oküler hipertansiyon, KMÖ: Kistoid makula ödemi, DMÖ: Diffüz makula ödemi, SRS: Subretinal sıvı, ERM: Epiretinal membran, RD: Retina dekomanı, VİH: Vitreus içi hemoraji, VPT: Vazoproliferatif tümör

Adalimumab ile 18 (%56) hastada remisyon sağlanmış olup tedavi süresince ek ilaç kullanımına ihtiyaç olmamıştır, bu hastalardan 5'inde ADA tedavisi kesilmiştir (Tedavinin 14-17-22-36-40. ayında). 14 hastada ortalama 15,23±8,75 (medyan=17; 2-28) ayda aktivasyon gelişmiştir. Hastalık aktivitesinin nedenleri; 2 hastada ilacın düzensiz kullanılması (doz atlama), 3 hastada advers olay gelişmesi nedeniyle (epilepsi, denge bozukluğu, akut romatizmal ateş) tedavinin kesilmesi, 2 hastada tedavinin kompliyans azlığı nedeniyle hasta tarafından kesilmesi (arka arkaya ≥ 4 dozu almama), 1 hastada tedavi dozunun azaltılması, 6 hastada tedaviye direnç gelişimi olarak kaydedilmiştir.

Tablo 9: Pars planit grubunda ADA tedavisi sırasında aktivasyon gözlenen 14 hastada aktivasyon nedenleri ve tedavi yaklaşımı

Hasta No	Yaş/ cinsiyet	ADA ile İlk kür süresi	Aktivasyon sebebi	Tedavi
1	7/K	3	Tedavi direnci	MFM
2*	5/K	20	İlaç kesme (7 ay)	ADA, doz↑, KS(15)
3*	8/K	22	İlaç kesme(9 ay)	ADA, KS(750)
4	5/K	20	Doz atlama	KS(500)
5	8/K	26	İlaç kesme (epilepsi)	KS(500)
6	5/K	20	İlaç kesme(denge boz)	ADA
7	14/E	3	Tedavi direnci	KS(1000)
15	13/K	3	Tedavi direnci	KS(750), DEX imp.
21	11/E	16	İlaç kesme (ARA)	AZA, KS(20)
23	8/E	12	doz↓(5ay)	doz↑
24	8/E	9	Tedavi direnci	MFM,
26	11/K	28	Tedavi direnci	MFM, KS(750)
28	5/E	2	Doz atlama	doz↑,KS(250)
32	5/K	17	Tedavi direnci	KS(500),İFX

*Hasta tarafından ilaç kesiliyor.

ADA: Adalimumab, MFM: mikofenolat mofetil, KS: kortikosteroid, AZA: Azatioprin, İFX: İnfliksımab, DEX: Dekzametazon, ARA: Akut romatizmal ateş

Adalimumab kullanımı sırasındaki sistemik yan etkiler ve komplikasyonlar değerlendirildiğinde; 1 hastada tedavinin 38. ayında enjeksiyon yerinde eritematöz reaksiyon, 1 hastada 52. ayda miliyer tüberküloz, 1 hastada 23. ayda aktif akciğer tüberkülozu, 1 hastada 12. ayda akut romatizmal ateş ve buna bağlı mitral yetmezlik, 1 hastada 22. ayda multipl skleroz, 1 hastada 24. ayda epilepsi, 1 hastada 19. ayda vertigo gelişmiştir. Bu hastalarda ADA tedavisi kesilmiştir. 5 hastada toplamda 7 kez antibiyotik kullanımı ve ADA tedavisine ara verilmesini gerektirecek enfeksiyon (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, selülit), 3 hastada 5 kez ek tedavi gerektirmeyen ve ADA tedavisini aksattırmayan üst solunum yolu enfeksiyonu gelişmiştir. 18 (%56) hastada tedavi süresince herhangi bir yan etki ve komplikasyona rastlanmamıştır.

Tablo 10'da pars planit tanılı 32 hastanın ADA öncesi tedavi, ADA doz ve kullanım süresi, yan etkileri, son muayenede aldıkları tedavi ve toplam takip süreleri gösterilmektedir.

Tablo 10: Pars planit grubu ADA öncesi tedavi, ADA doz ve kullanım süresi, yan etkileri, son muayenede aldıkları tedavi ve toplam takip süreleri

<i>Hasta</i>	<i>Tanı Yaşı/ cinsiyet</i>	<i>Pre-ADA Ted</i>	<i>Pre ADA Takip Süre(ay)</i>	<i>ADA baş Doz (mg/h)</i>	<i>ADA Kul Süre (ay)</i>	<i>Komitan Ted (başlangıç)</i>	<i>ADA komp /ay</i>	<i>Son mua tedavi</i>	<i>Takip Süresi</i>
1	7/K	KS(5) MTX CsA MFM	29	20/2	38	KS(2,5) MFM	alerjik reax (enj yeri)/38	MFM	129
2	5/K	KS(5) MTX AZA MFM, İFX	63	20/2	51	KS, INH	Enfek /13	ADA (40/2)	114
3	8/K	KS(5) MTX	8	40/1	52	KS(2,5) MTX, INH	Miliyer tbc/52	tocilizumab	104
4	5/K	KS(5) MTX	4	20/1	94	KS(5) MTX	Enfek/19	ADA (40/1), MFM	98
5	8/K	KS(5) MTX	2	20/1	64	KS(5) MTX	Epilepsi/24 ADA stop (15 ay ADA Ø)	ADA (40/2)	91
6	5/K	KS(5) MTX, İFX	3	20/1	76	KS(5) MTX	vertigo/19 ADA stop	ADA(20/3)	79
7	14/E	KS(2,5) MTX, CsA	28	40/1	44	KS(2,5) CsA	-	ADA(40/1) KS(5), CsA	72
8	5/E	KS(20) MTX, İFX	12	20/1	23	KS(2,5) MTX	Üsye/12 Aktif tbc/23	İFX KS(5)	66
9	6/E	KS(5) MTX, CsA	9	40/1	55	KS(5) MTX, CsA	Üsye/6-18-42	ADA(40/1) CsA	64
10	8/K	KS(20) MTX, İFX	6	40/1	56	INH	-	ADA(40/3)	62
11	14/K	KS(30) MTX, İFN MFM	39	40/1	22	-	Multipl skleroz /22	-	61
12	14/K	KS(5) MTX AZA	16	40/1	17	KS(5), MTX	-	-	58
13	4/K	KS(0) MTX MFM	5	20/1	36	-	Enfek /28	-	55
14	12/E	KS(2,5) MTX, AZA	13	40/1	40	KS(2,5) AZA	-	AZA	57
15	13/K (unilat)	KS(0) MTX AZA,INH	16	40/1	12	KS(25) MTX, INH	-	tocilizumab	56
16	8/K	KS(2,5) MTX	19	40/1	33	MTX INH	PPD+ / 9 (MTX, ADA 1 ay stop)	ADA (40/2)	52
17	6/K	KS(2,5) MTX, İFX	4	20/1	48	MTX	-	ADA(20/1)	52

18	9/E	KS(5) MTX	10	40/1	44	KS(2,5) MTX, INH		ADA (40/1)	54
19	11/E	KS(5) MTX	14	40/1	37	KS(5) MTX	-	ADA(40/1) KS(5), MTX	51
20	11/E	KS(5) MTX AZA,INH	18	40/1	33	KS(2,5) AZA	-	ADA(40/2) AZA	51
21	11/E	KS(5) MTX	12	40/1	12	-	Üsye/3 ARA-my kalp op/12	AZA	50
22	5/K	KS(2,5) MTX	18	20/1	14	MTX	Enfek/6 Enfek /12	-	47
23	8/E	KS(5) MTX	18	40/1	24	KS(5) MTX	-	ADA(40/1) KS(5), MTX	42
24	8/E	KS(0) MTX	5	40/1	35	-	-	ADA(40/1) MFM	40
25	11/E	KS(0) MTX CsA	2	40/1	37	MTX INH	-	ADA(40/2) MTX	39
26	11/K	KS(5) MTX MFM	7	40/1	31	KS(5) INH	-	ADA (40/2), MFM	38
27	8/K	KS(2,5) MTX	24	40/1	27	KS(2,5) MTX, INH	-	ADA(40/2)	51
28	5/E	KS MTX	3	20/2	23	MTX	Enfek /2 Enfek /9	ADA(20/1)	26
29	10/K (unilat)	KS(20) MTX	2	40/1	24	KS(5)	-	ADA (40/2) KS(5)	26
30	8/E	KS(2,5) MTX	8	40/2	18	KS (2,5) MTX	-	İFX MTX	26
31	8/E	KS(2,5) MTX	8	20/2	13	KS(2,5)	-	ADA(20/2) KS(2,5)	21
32	5/K	KS(0) MTX, İFX	7	20/2	19	MTX	-	ADA(20/2) MTX	21

ADA: Adalimumab, KS: Kortikosteroid, MTX: Metotreksat, AZA: Azatiporin, MFM: Mikofenolat mofetil, INH: İzoniyazid, CsA: Siklosporin A, İFX: İnfliksimab, İFN: İnterferon

4.2 Kronik iridosiklit grubu başvuru bulguları ve tedavi sonuçları

Kronik iridosiklit grubunda ise 22 hastanın 40 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. 4 hastada unilaterale tutulum mevcuttu, 1 hastada ise tek gözde fitizis bulunmaktaydı. 39 gözün ilk başvuru sırasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması LogMAR'a göre $0,24 \pm 0,35$ (medyan=0,05;0-1,30), SUN'a göre ön kamara reaksiyonu; 3 gözde (%7,6) 1+, 4 gözde (%10,2) 2+, 6 gözde (%15,3) 3+, 17 gözde (%43,5) 4+; göz içi basınç değerleri ortalaması $12,56 \pm 4,22$ (medyan=10;8-27) mmHg; Laser Flare Fotometri ile ölçülen flare değeri ortalaması $75,50 \pm 118,74$ (medyan=35,80; 3,2-583) ph/ms; OKT görüntülemesi olan 20

gözün santral foveal kalınlık ortalaması 265,30±46,35 (medyan=257,50;196-398) µ idi (Tablo 12).

İlk muayene sırasında; 7 hastanın 9 gözünde (%23) bant keratopati, 16 hastanın 20 gözünde (%51,2) posterior sineşi (1 göz seklüzyo pupil), 2 hastanın 2 gözünde (%5,1) katarakt, 1 hastanın 2 gözünde (%5,1) GİL, 1 hastanın 1 gözünde (%2,5) lens arka kapsül kesafeti, 1 hastanın 2 gözünde (%5,1) OHT, 3 hastanın 3 gözünde (%7,6) ön vitreus kesifliği, 9 hastanın 12 gözünde (%30,7) optik disk hiperemisi, 3 hastanın 3 gözünde (%7,6) papilödem, 1 hastanın 1 gözünde (%2,5) fundus muayenesinde makula ödemi saptanmıştır. Yapılan OKT görüntüleme; 1 gözde DMÖ, 1 gözde SRS, 1 gözde ERM saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Kronik iridosiklit grubu başvuru ön ve arka segment bulguları (N=39)

Ön segment bulguları	N(%)
Bant keratopati	9 (%23)
Posterior sineşi	20(%51,2)
ÖK hücresi	30(%76,9)
-1+	3(%7,6)
-2+	4(%10,2)
-3+	6(%15,3)
-4+	17(%43,5)
Katarakt	2 (%5,1)
Ön vitreus kesifliği	3(%7,6)
Okuler hipertansiyon	2 (%5,1)
Arka segment bulguları	
OD hiperemisi	12(%30,7)
Papilödem	3(%7,6)
Makulopati (OKT)	3(%7,6)
-SRS	1(%2,5)
-DMÖ	1(%2,5)
-ERM	1(%2,5)

ÖK: Ön kamara, OD: Optik disk, OKT: Optik kohorens tomografi, SRS: Subretinal sıvı, DMÖ: Diffüz makula ödemi, KMÖ: Kistoid makula ödemi

Adalimumabtedavisi öncesi takip süresince; 3 hastanın 4 (%10,2) gözünde bant keratopati, 5 hastanın 7 (%17,9) gözünde posterior sineşi, 1 hastanın 1 (%2,5) gözünde seklüzyo pupilla ve buna bağlı iridokorneal açı kapanması (Nd YAG laser iridotomi uygulandı), 5 hastanın 6(%15,3) gözünde katarakt, 3 hastanın 4(%10,2) gözünde oküler hipertansiyon, 2 hastanın 2(%5,1) gözünde makulopati gelişmiş olup birinde ERM, diğerinde

KMÖ saptanmıştır. Katarakt gelişen 4 hastanın 5 (%12,8) gözüne fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu yapılmıştır (Tablo 13).

Adalimumab öncesi ortalama tedavi süresi $19,82 \pm 21,51$ (medyan=9,50;1-86,) aydır. ADA tedavisi başlamadan önce tüm hastalar; ilk basamak tedavi olarak MTX+KS kullanmıştır. 1 hastada MFM, 1 hastada AZA, 1 hastada CsA kullanılmıştır. 5 hastada ADA öncesi diğer bir anti-TNF ajan olan İFX kullanılmış olup hastaların birinde ADA öncesi indüksiyon tedavisi olarak 2 doz (5 mg/kg) uygulanmıştır. ADA 15 hastada KS+MTX sonrası 2. basamak tedavi, 2 hastada İMT ajan (1 hastada MFM, 1 hastada AZA+CsA) sonrası 3. basamak, 4 hastada İFX sonrası 3. basamak tedavi olarak başlanmıştır.

Adalimumab başlama endikasyonları arasında PP grubunda olduğu gibi ilk sırada tedavi dirençli kronik üveit görülmesi gelmektedir. 13 hastada (%59) tedavi direnci sebebiyle ADA'ya geçilmiştir. İkinci sırada ise 12 hastada (%54,5) görülen KS kullanımını sınırlayan 'steroid responder' durum gelmektedir. 11 hastada KS kullanımına bağlı göz içi basınç yüksekliği, 2 hastada kilo alımı ve cushingoid değişiklikler, 1 hastada SSKR gelişmiştir. 5 hastada (%22,7) MTX kullanımına bağlı gelişen yan etkiler (aversiyon/KCFT'de yükselme) nedeniyle ilaç kesilmek veya doz azaltılmak zorunda kalınıp enflamasyon kontrolü sağlayabilmek amacıyla ADA tedavisi başlanmıştır. 3 hastada (%13,6) ADA öncesi İFX tedavisi ile remisyona sağlanmış olup kullanım kolaylığı ve hastane başvurusu gerektirmemesi nedeniyle idame tedavisinde ADA'ya geçilmiştir. 1 (%4,5) hastada ise İFX ile infüzyon reaksiyonu gelişmesi üzerine kullanılan biyolojik ajan değiştirilerek ADA tedavisine geçilmiştir.

Adalimumab tedavisine 2 hastada yükleme dozu ile başlanmıştır. Enjeksiyon sıklığı 16 hastada (%72,7) haftada bir, 6 hastada (%27,3) 2 haftada bir olarak tedaviye başlanmıştır. 5 hastada tedavi süresince doz değişikliğine gidilmedi; doz değişikliği yapılmayan hastalardan 3'ü hafta bir, 2'si 2 haftada bir sıklıkta ADA tedavisi almaktaydı. 13 hastada ortalama $16,23 \pm 9,3$ (medyan=13;5-39) ayda enflamasyon kontrolü sağlanması sonucu doz azaltılmıştır. Bu hastalardan 7'sinde ek doz değişikliği yapılmayıp, 3 hastada (8-15-18 ay sonra) doz azaltılmaya devam edilmiştir, 3 hastada ise doz azaltıldıktan sonra 3., 3. ve 4. aylarda tekrar doz artırılmıştır. 4 hastada ortalama $16,2 \pm 4,9$ (medyan=18;9-20) ayda ADA tedavisine yeterli yanıt alınamaması üzerine doz artırılmıştır. Doz artışı yapılan hastalarda ek doz değişikliğine ihtiyaç olmadı.

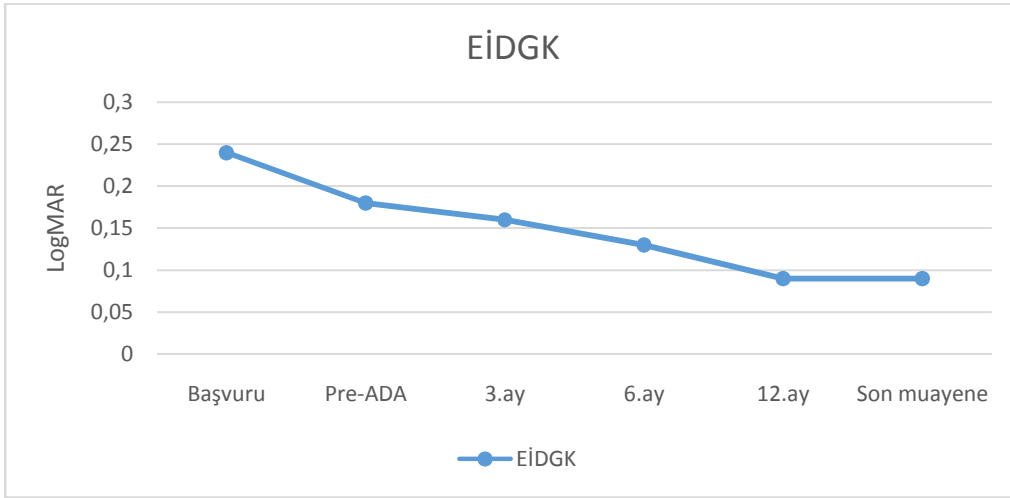
Hastaların EİDGK ortalaması başvuruda $0,24\pm0,35$, pre-ADA $0,18\pm0,33$, son muayenede $0,09\pm0,18$ LogMAR olup takiplerde görme keskinliğinde artış gözlenmiştir. Başvuru ve pre-ADA EİDGK; 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. 3.ay ise 6.ay ve 12.ay ile anlamlı farklılık göstermemekle birlikte ($p=0,752$, $p=0,06$); son muayene EİDGK'de anlamlı artış görülmüştür ($p=0,031$). 6.ay, 12.ay, son muayene EİDGK'ler arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). SUN'a göre belirlenmiş ÖK hücresi; başvuruda ortalama $2,49\pm1,65$, pre-ADA $1,64\pm1,28$, son muayenede $0,15\pm0,67$ bulunmuş olup; başvuru ve pre-ADA değerler 3-6-12.ay ve son muayeneye oranla anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 3.ay ve sonrası takiplerde ise anlamlı fark saptanmamıştır. GİB başvuruda $12,5\pm4,2$ mmHg, pre-ADA $14,2\pm5,9$ mmHg, son muayenede $12,2\pm3,0$ mmHg bulunmuş olup takipler sırasında anlamlı fark saptanmamıştır. ÖK flare ortalaması başvuruda $75,5\pm118,7$ ph/ms, pre-ADA $63,5\pm131,4$ ph/ms, son muayenede $50,9\pm107,8$ ph/ms olup; ADA öncesi değere göre 3.ay, 6.ay, 12.ay takiplerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,001$; $p<0,001$). SMK başvuruda $265,3\pm46,3$ μ , pre-ADA $269,2\pm35,4$ μ , son muayenede $257\pm28,1$ μ olup; pre-ADA SMK ile 6.ay, 12.ay, son muayene arasında (sırasıyla $p=0,049$; $p=0,042$; $p=0,011$) ve 3.ay ile 6.ay arasında ($p=0,010$) anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Kronik iridosiklit grubu takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön kamara reaksiyonu, göz içi basıncı, flare, santral makula kalınlığı değerleri ve karşılaştırması

		EİDGK (logMAR)	ÖK	GİB (mmHg)	Flare (ph/ms)	SMK (μ)
Başvuru	<i>n</i>	39	39	39	39	20
	<i>Ort±Ss</i>	0,24±0,35	2,49±1,65	12,5±4,2	75,5±118,7	265,3±46,3
	<i>Medyan</i>	0,05	3	10	35	257,5
Pre-ADA	<i>n</i>	39	39	39	39	29
	<i>Ort±Ss</i>	0,18±0,33	1,64±1,28	14,2±5,9	63,5±131,4	269,2±35,4
	<i>Medyan</i>	0,05	1	13	23,1	262
3. ay	<i>n</i>	39	39	39	39	29
	<i>Ort±Ss</i>	0,16±0,27	0,26±0,78	12,6±3,7	31,6±54,0	256,2±33,3
	<i>Medyan</i>	0,05	0	12	7,5	251
6. ay	<i>n</i>	39	39	39	39	31
	<i>Ort±Ss</i>	0,13±0,22	0,10±0,30	13,3±4,5	32,8±65,7	258,8±40,3
	<i>Medyan</i>	0,05	0	12	8,4	249
12.ay	<i>n</i>	39	39	39	39	32
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,2	0,15±0,54	12,9±3,1	31,5±68,3	253,5±23,2
	<i>Medyan</i>	0	0	12	7,1	254
Son muayene	<i>n</i>	39	39	39	39	37
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,18	0,15±0,67	12,2±3,0	50,9±107,8	257±28,1
	<i>Medyan</i>	0	0	12	10,1	252
		<i>P</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Başvuru-preADA		,029	,001	,204	,128	,920
preADA-3. ay		,130	p<0,001	,128	,004	,247
preADA-6.ay		,046	p<0,001	,394	,001	,042
preADA-12.ay		,039	p<0,001	,249	p<0,001	,049
preADA-son mua		,006	p<0,001	,095	,121	,011

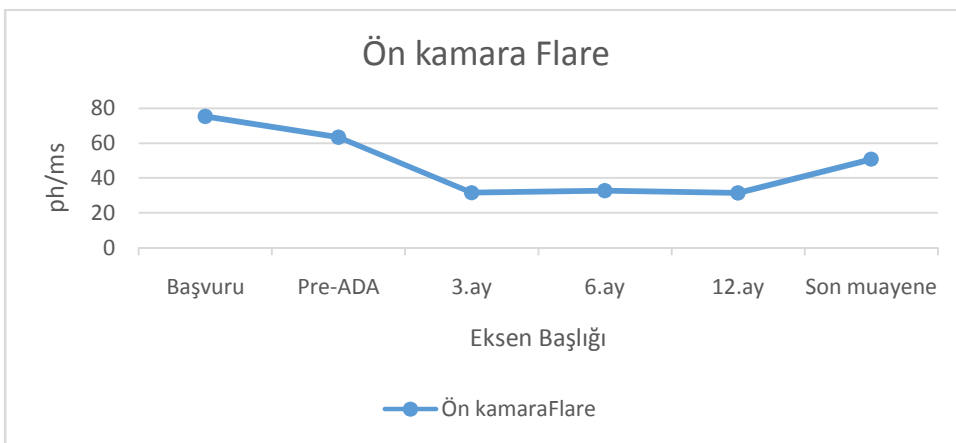
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ÖK: Ön kamara, GİB: Göz içi basıncı, SMK: Santral makula kalınlığı, ADA: Adalimumab

Grafik 6: Kronik iridosiklit grubu En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin takiplere göre dağılımı



Hastaların EİDGK ortalaması başvuruda $0,24 \pm 0,35$, pre-ADA $0,18 \pm 0,33$, son muayenede $0,09 \pm 0,18$ LogMAR olup takiplerde görme keskinliğinde artış gözlenmiştir. Başvuru ve pre-ADA EİDGK; 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. 3.ay ise 6.ay ve 12.ay ile anlamlı farklılık göstermemekle birlikte ($p=0,752$, $p=0,06$); son muayene EİDGK'de anlamlı artış görülmüştür ($p=0,031$). 6.ay, 12.ay, son muayene EİDGK'ler arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik 7: Kronik iridosiklit grubu ön kamara Flare ortalamasının takiplere göre dağılımı



ÖK flare ortalaması başvuruda $75,5 \pm 118,7$ ph/ms, pre-ADA $63,5 \pm 131,4$ ph/ms, son muayenede $50,9 \pm 107,8$ ph/ms olup; ADA öncesi değere göre 3.ay, 6.ay, 12.ay takiplerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,001$; $p<0,001$).

Ortalama ADA kullanım süresi 44,91±24,86 (medyan=42;17-124) ay olarak bulunmuş olup; ADA kullanımı sırasında gelişen oküler komplikasyonlar değerlendirildiğinde 3. ayda 1 (%2,5) gözde posterior sineşi, 2 (%5,1) gözde makulopati; 6. ayda 1 (%2,5) gözde posterior sineşi, 1 (%2,5) gözde katarakt gelişimi, 1 (%2,5) gözde glokom, 2 (%5,1) gözde makulopati; 12. ayda 1 (%2,5) gözde OHT, 2 (%5,1) gözde makulopati; son muayenede 1 (%2,5) gözde bant keratopati, 2 (%5,1) gözde katarakt gelişimi, 1 (%2,5) gözde OHT, 3 (%7,6) gözde makulopati gelişimi gözlenmiştir. Geçirilen cerrahilere bakıldığında ise pre-ADA toplamda 6 (%15,3) göze cerrahi uygulanmış olup; 4 göze fakoemülsifikasyon yöntemi ile katarakt cerrahisi, 1 göze katarakt cerrahisi+EDTA şelasyon+sineşioliz, 1 göze PPV yapılmıştır. 6. Ay takibe kadar 1 göze trabekülektomi, 1.yıl sonrası takipte ise 1 göze sineşioliz, 1 göze EDTA şelasyon uygulanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13:Kronik iridosiklit grubu takipler sırasında gelişen komplikasyonlar (N=39 göz)

Komplikasyon	Başvuru N(%)	Pre-ADA N(%)	3.ay N(%)	6.ay N(%)	12. ay N(%)	Son muayene N(%)
Bant keratopati	9(%23)	4(%10,2)	-	-	-	1(%2,5)
Posterior sineşi	20(%51,2)	7(%17,9)	1(%2,5)	1(%2,5)	-	-
Katarakt	2(%5,1)	6(%15,3)	-	1(%2,5)	-	2(%5,1)
OHT	2(%5,1)	6(%15,3)	-	-	1(%2,5)	1(%2,5)
Glokom	-	-	-	1(%2,5)	-	-
OD hiperemisi	12(%30,7)	1(%2,5)	-	-	-	-
Papilödem	3(%7,6)	-	-	-	-	-
Makulopati (OKT)	3(%7,6)	2(%5,1)	2(%5,1)	2(%5,1)	2(%5,1)	3(%7,6)
-KMÖ	-	1(%2,5)	1(%2,5)	2(%5,1)	1(%2,5)	1(%2,5)
-SRS	1(%2,5)	1(%2,5)	1(%2,5)	-	-	1(%2,5)
-DMÖ	1(%2,5)	-	1(%2,5)	-	-	-
-ERM	1(%2,5)	1(%2,5)	1(%2,5)	-	1(%2,5)	2(%5,1)
Fitizis	1(%2,5)	-	-	-	-	-
Cerrahi	2(%5,1)	6(%15,3)	-	1(%2,5)	-	2(%5,1)
FAKO	2(%5,1)	5(%12,8)	-	-	-	-
Sineşioliz	-	1(%2,5)	-	-	-	1(%2,5)
EDTA şelasyon	-	1(%2,5)	-	-	-	1(%2,5)
PPV	-	1(%2,5)	-	-	-	-
Trabekülektomi	-	-	-	1(%2,5)	-	-

OHT: Oküler hipertansiyon, OD: optik disk, OKT: Optik kohrens tomografi, SRS: Subretinal sıvı, DMÖ: Diffüz makula ödemi, KMÖ: Kistoid makula ödemi, ERM: Epiretinal membran, FAKO: Fakoemülsifikasyon, EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit, PPV: pars plana vitrektomi,

12 hastada (%54) ADA tedavisi ile remisyon sağlanmış olup ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. Hastalardan birinde ADA yan etki gelişimi (liken planus/24.ay) nedeniyle kesilmiş ve tekrar ADA ihtiyacı olmamıştır. Aktivasyon gelişen 10 hastanın 6'sında sebep ortalama 17,4±11,3 (medyan=20;1-34) ayda gelişen enflamasyon artışıdır. Hastalardan 3'ünde ADA doz artışı, 1'inde MFM ekleme, 1'inde intravitreal DEX implant, 1'inde intravenöz KS ile kontrol sağlanmıştır. 3 hastada ADA kesme (2'si remisyon nedeniyle, 1'i yan etki gelişimi nedeni ile), 1 hastada doz atlama nedeniyle aktivasyon gelişmiş olup ADA tekrar başlanmıştır.

Tablo 14: Kronik iridosiklit grubu adalimumab tedavisi sonrası görülen üveit aktivasyon nedenleri ve tedavisi

Hasta No	1.aktivasyon(ay)	Neden	Tedavi	2.aktivasyon(ay)	Neden	tedavi	3.aktivasyon(ay)	Neden	Tedavi
3	17	enf↑	doz↑	25	enf↑	MFM	56	enf↑	İFX
4	32	enf↑	doz↑	58	enf↑	doz↑			
5	5	doz at	-	18	enf↑	KS(750)	-		
7	1	enf↑	DEX imp	3	enf↑	KS(500)	41	enf↑	DEX imp
8	3	enf↑	KS (750)	23	enf↑	AZA	33	doz↓	doz↑
11	22	ADA kes(2ay)	ADA	39	ADA kes(2ay)	ADA	-		
12	20	ADA kes(6ay)	ADA	-			-		
13	34	ADA kes(2ay)	ADA	-			-		
14	20	enf↑	MFM	-			-		
20	20	enf↑	doz↑	-			-		

ADA: Adalimumab, MFM: mikofenolat mofetil, KS: kortikosteroid, AZA: Azatioprin, İFX: İnfliksımab, DEX imp.: Dekzametazon implant, enf↑: enflamasyon artışı

ADA'ya bağlı sistemik yan etkiler ve komplikasyonlar değerlendirildiğinde 1 hastada tedavinin 24. ayında sol bacakta liken planus gelişmiş ve ADA kesilmiştir. 1 hastada tedavinin 40. ayında poliarteritis nodosa (PAN) tanısı konup ADA kesilip siklofosfamid tedavisi başlanmıştır. 2 hastada 10-14.ayda Quantiferon testi pozitifliği görülüp İNH profilaksisi verilmiştir. 1 hastada 49. ayda otit, 4 hastada solunum yolu enfeksiyonu (9-12-14-17. ay) gelişmiş olup ADA dozu atlanarak antibiyoterapi yapılmıştır. 12 hastada (%55) ADA tedavisi süresince ilaca bağlı sistemik yan etki ve komplikasyona rastlanmamıştır.

Tablo 15: Kronik iridosiklit grubu adalimumab öncesi tedavi, adalimumab dozu ve kullanım süresi, son muayenede aldıkları tedavi ve toplam takip süreleri

Hast No	Tanı Yaşı/ Cins	Sist hast/ preüveit tanı	ANA	Pre-ADA ted	Pre ADA Tak süre	ADA baş Doz (mg/h)	ADA Kul Süre (ay)	Komitan ted	Son mua Ted	Tak süre
1	4/K	-	+	KS, MTX	4		124	MTX	ADA 40/2,MTX	128
2	4/K	JİA(olig)/+	-	KS(0), MTX	86	30/2	28	MTX	ADA 30/2	114
3	10/K	JRA/+ (JİA)	-	KS,MTX	14	40/2	56	KS(5) MTX,AZA MFM, INH	İFX	109
4	9/E	-	-	KS,MTX MFM	11	40/1	90	MTX	ADA40/1	101
5	4/E	-	+	KS, MTX AZA,CsA	56	20/1	20	AZA, CsA		93
6	7/K (uni)	-	+	KS(0), MTX İFX	48	40/1	44	-	ADA 40/2	92
7	8/K	JİA/- (oligo)	+	KS(5) MTX, İFX	28	40/1	79	KS(20), MTX,INH	ADA 40/2 MTX	92
8	9/K	-	+	KS MTX	42	40/1	42	KS,AZA, INH	ADA 40/2 AZA	84
9	9/K	PAN/-	-	MTX,INH	32	40/1	45	-	Siklofosamid	80
10	8/E (uni)	-	+	KS(5) MTX	26	20/1	42	KS(2,5) INH	ADA20/1 KS(2,5)	68
11	3/K	JİA (olig)/+	+	MTX	4	20/2	40	MTX	ADA20/4	64
12	2/K	PFAPA (FMF)/+	-	KS(10) MTX	6	20/1	50	MTX KS(5)	ADA 20/2	56
13	4/K	-	-	KS(5),MTX INH	8	20/1	41	KS(5), MTX,INH	ADA 20/2	55
14	7/K	-	+	MTX, KS(0) İFX*	8	20/1	41	INH	ADA40/2 MFM	49
15	6/E (uni)	-	-	KS(2,5) MTX, INH	4	20/1	45	MTX	ADA20/2 MTX	49
16	6/E (uni)	JİA/- (uni)	+	KS(0) MTX	21	20/1	34		ADA20/1	45
17	4/K	JİA/+ (oligo)	+	KS MTX, İFX	16	20/1	24	MTX	-	44
18	4/K	B27+/(JİA)	-	MTX	4	20/1	32	MTX	ADA20/2 MTX	36
19	3/K	JİA/+ (oligo)	+	KS(15) MTX	1	20/2	33	KS(15) MTX	ADA 40/2	34
20	7/K	-	-	MTX	11	20/1	23	INH	ADA 40/2	34
21	13/K	-	+	KS(5) MTX	7	40/2	21	KS(5) MTX	ADA 40/2	28
22	11/K	JİA/+ (oligo)	+	KS,MTX İFX	8	40/2	17	MTX	ADA 40/3 MTX	25

Mikofenolat mofetil, INH: İzonyazid, CsA: Siklosporin A, İFX: İnfliksımab, JİA: Juvenil idyopatik artrit, ANA: Anti nükleer antikor, ADA: Adalimumab, KS: Kortikosteroid, MTX: Metotreksat, AZA: Azatiporin, MFM: PFAPA: Periyodik ateş aftöz stomatit farenjit adenit sendromu, FMF: Ailevi akdeniz ateş

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma ile üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan kliniğimizde ADA tedavisi alan pediatrik kronik iridosiklit ve PP hastalarının klinik bulguları; başvuru ve takiplerdeki oftalmolojik muayene bulguları, oküler enflamasyona ikincil gelişen komplikasyonlar, geçirilen cerrahiler, ADA başlama endikasyonları, tedavinin etkinliği ve ADA'ya bağlı yan etki gelişimi açısından geriye dönük olarak incelendi ve sonuçlar değerlendirildi.

Hastaların 32'si (%59,25) PP, 22'si (%40,75) kronik iridosiklit tanılıdır. JİA ilişkili ön üveitin en yaygın Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde görüldüğü ve 16 yaşından küçük çocuklarda üveitin %20-40'ını oluşturduğu bildirilmiştir [3, 17, 124]. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık ön üveit (%44) şeklinde tutulum görülmekle birlikte bunu pan üveit ve arka üveit takip etmekteydi; orta üveit şeklinde tutulum (%9,1) nadirdi. Aynı çalışmada pediatrik grup değerlendirildiğinde ise orta üveit sıklığı %27,2 bulundu [16]. Pediatrik grupta dünya genelinde ön üveit baskın görülmesine karşın Türkiye'de orta üveit sıklığı fazladır. Literatürle uyumlu olarak serimizde ADA tedavisi başlanan pediatrik üveit grubu içerisinde anatomik lokalizasyon olarak ortaüveit şeklinde tutulum baskındı. Üveitin otoimmün etiyolojisiyle ilişkili olarak kadınlarda üveit gelişimine yatkınlık fazladır. JİA hastalarında ANA+ oligoartiküler alt grup ve üveit gelişimi açısından kadın cinsiyetin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [40]. Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda kronik iridosiklit grubunda %77 oranla kadın cinsiyet baskın bulundu. PP grubunda ise kadın (%56) ve erkek (%44) cinsiyet benzerdi. Ülkemizde yakın zamanda yapılan 59 PP hastasını içeren bir çalışmada kadın cinsiyet oranı %49 bulundu [125]. Ancak Nikkah ve ark. 66 PP hastasını içeren seride %83 oranla erkek cinsiyeti baskın bulmuştur [61]. Bu sonuç çocuk yaş döneminde erkek, adölesan dönemde ise kadın cinsiyetin baskın olmasıyla açıklanabilir [65, 66]. Literatüre bakıldığında pediatrik kronik iridosiklit en sık JİA ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte alt gruplar değerlendirildiğinde ANA+ oligoartiküler tipte üveit daha sık görülmektedir [25, 30, 39]. Çalışmamızda 22 hastayı içeren kronik iridosiklit grubunda 11 hastada (%50) ek sistemik hastalık yoktu ve idiyopatik üveit tanısı kondu. 6'sı oligoartiküler alt grupta (%66) olmak üzere 9 hastada (%40) JİA mevcuttu. Hastaların 14'ünde (%63) ANA+'lığı saptandı. Vazquez ve ark.'nın ADA tedavisi alan 14 hastalık kronik iridosiklit serisinde 8 hasta (%57) ANA+ olup, 9 hastada (%64) JİA tanısı vardı [112]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da pediatrik kronik iridosiklite en sık eşlik eden sistemik hastalık JİA idi.

Pars planitte ortalama tanı yaşı değişik seriler incelendiğinde 6-10 yaş arası bulunmuş olup; çalışmamızda 8,5 yaş ile uyumludur [61, 62]. Kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşı arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen kadın cinsiyette yaş dağılım aralığı daha geniş olup tanı yaşı daha küçük hastalar vardı (Grafik 1). Kronik iridosiklit grubunda ise ortalama tanı yaşı 6,4 olarak bulunmuştur. Kronik iridosiklit grubunda hastaların yaş ortalamasının daha küçük olması üveit gelişimi ve kötü prognoz açısından risk faktörü olan erken başlangıçlı ANA+ oligoartiküler alt grubundaha küçük yaş çocuklarda görülmesiyle açıklanabilir.

Kronik iridosiklit grubunda hastalar en sık (%47) gözde kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Bu durum ön segment tutulumunun baskın olması ile açıklanabilir. Ayrıca çocuklar şikayet belirtmese de aileler gözlerde kızarıklık fark ederek doktora başvurmaktadır. Hastaların %28'ininaktif göz şikayeti olmayıp pediatrik romatoloji kliniğinden rutin muayene için gönderilmişti. Kronik asemptomatik olabilen seyir ve çocuk hastaların şikayetlerini ifade etmedeki yetersizliği nedeniyle JİA saptanan olguların üveit taraması açısından oftalmoloğa yönlendirilmesi önemlidir. PP grubunda ise en sık başvuru yakınması %65 oranla görmede azalma idi. Özdemir ve arkadaşlarının ülkemizde yakın tarihte yaptığı 59 PP hastasını içeren çalışmada %29 oranla görmede azalma en sık görülen yakınma olup verilerimizle uyumludur [125]. Kitano ve ark.'nın ön üveitin baskın olduğu çalışmasında hastaların %65'inde kızarıklık, %32'sinde az görme yakınması saptandı [124]. Nikkah ve ark.'nın PP hastalarını içeren serisinde %75 oranla bulanık görme en sık olmakla birlikte, gözde kızarıklık ve şaşılık %10 oranında başvuru yakınmasıydı [61]. Görme ile ilgili yakınmaların sıklığı hastalığın arka segment tutulumuyla seyredebilmesi ve PP grubu içinde makulopatinin değişik formlarda sık görülen bir komplikasyon olmasıyla açıklanabilmektedir [72]. PP'in hafif orta üveit şeklinde tutulum gösterdiği durumlarda çocuk hastanın algısı ve ifadesindeki yetersizlikle birlikte tanıda gecikmeler olabilmekte, hastalık taramalar ve rutin göz muayeneleri sırasında tanınmaktadır. Çalışmamızda asemptomatik hastalar %28 gibi bir oranla azımsanmayacak derecededir. Kalinina Ayuso ve ark. hastaların üçte birinin asemptomatik olduğunu ve PP tanısının rutin oftalmolojik muayene sırasında konduğunu bildirmiştir [81].

Pars planit çoğunlukla bilateral tutulum göstermekle birlikte nadiren unilateral de olabilir. Değişik serilerde Nikkah ve ark %92, Paroli ve ark %84, Özdemir ve ark %95 oranla bilateral tutulumu gösterdi [61, 67, 125]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda 30 hastada (%94) bilateral tutulum mevcuttu. PP hastalarında ilk muayenede %69 oranında ön kamara reaksiyonu ve vitritis, %50 oranında optik disk hiperemisi, %56 oranında kar topu

opasite/pars plana eksüdası saptanmış olup en sık klinik başvuru şeklidir. Özdemir ve arkadaşlarının serisinde ön kamara reaksiyonu daha az görülmekle birlikte arka segment bulguları ve sıklığı benzerlik göstermektedir [125]. Nikkah ve ark.'nın çalışmasında ilk muayenede pars plana eksüdası (%70,1), kartopu opasite (%57,3) ve vitritis (%53,8) yaygındı. Periflebit ve ön kamara reaksiyonu gözlerin sırasıyla %37,5 ve %26,5'inde mevcut olan diğer tutulum bulgularıydı [61]. Arellanes-Garcia ve ark. en sık bulgular olarak vitritis (%99,7) ve kartopu opasitelerini (%99,3) bildirmişti [64]. Makula ödemi, vitreus bantları, perivasküler kılıflanma, retinoskizis, retinal hemoraji, RD ve VİH diğer arka segment tutulum bulgularıdır.

Pars planitte en sık görülen komplikasyonlar; katarakt, bant keratopati, KMÖ, ERM, VİH ve periferik retinoskizistir [74]. Başvuru ve takipler sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde çoğu seride makulopati ilk sırada yer almaktadır [126]. Makulopati tespitinde OKT'nin yaygın kullanımının önemi büyüktür [74]. Yalçındağ ve arkadaşlarının Türkiye'deki pediatrik non enfeksiyöz üveitleri incelediği çalışmada en sık görülen komplikasyon glokom (%7,7) olmakla birlikte, KMÖ ve katarakt (%5,7) diğer sık görülen komplikasyonlardandır [20]. Hasta grubumuzda başvuruda en sık ön segment komplikasyonu posterior sineşi (%11), katarakt (%8) ve bant keratopati (%8) olarak bulundu. Takipler sırasında ise en sık katarakt gelişimi (%10) saptandı. ADA tedavisi süresince gelişen tek ön segment komplikasyonu 2 (%3) gözde saptanan katarakt idi. Arka segment komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde 32 hastanın 62 gözünü içeren serimizde başvuruda en sık görülen komplikasyon gözlerin %33'ünde DMÖ, %32'sinde KMÖ, %6'sında SRS, %16'sında ERM şeklinde olan makulopatidir (toplamda %67). Takipler süresince makulopati görülme oranı biyolojik ajanların tedavide etkin kullanımıyla giderek azalmıştır. Son muayenede makulopati %20 oranında görülmekle birlikte %17 gibi büyük bir çoğunluğunu kronikleşen hafif DMÖ oluşturmaktadır ve hastaların vizyonları üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır. De Boer ve ark.'nın pediatrik üveitlerin uzun dönem takip sonuçlarını inceleyen çalışmasında; görme kaybının başlıca nedeninin KMÖ olduğu, ödemin hızlı ve etkin şekilde tedavi edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Aynı zamanda papilödemin tüm KMÖ'sü olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [75]. Bu birliktelik yoğun arka segment enflamasyonu ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda başvuruda 9 (%14,5) gözde papilödem görülmüş olup KMÖ ile birlikteliği daha azdır. Navarrete ve ark.'nın 33 PP hastasını içeren çalışmasında başvuruda en sık saptanan komplikasyonlar papillit, KMÖ, bant keratopati (sırasıyla %21, %19, %14); takipler süresince en sık gelişen komplikasyonlar ise katarakt, posterior sineşi ve KMÖ olarak bulunmuştur (sırasıyla %17, %14, %12) [72]. Ayuso ve

ark'nın 35 hastalık serisinde vitreus opasitesi (%63) ve KMÖ (%29) başvuruda en sık görülen komplikasyonlardı. Takipler süresince ise en sık papillit (%60), KMÖ (%57) ve vaskülit (%46) gelişimi görülmüştür [81].

Kronik iridosiklit grubunda 22 hastanın 39 gözü değerlendirildiğinde; %77 oranında ön kamara reaksiyonu (yarıya yakını 4+ şiddetinde) en sık saptanan muayene bulgusu olmakla birlikte, gözlerin %50'sinde posterior sineşi, %23'ünde bant keratopati, %5'inde katarakt ve OHT saptanmıştır. Arka segment muayenesinde ise %30 oranında optik disk hiperemisi en sık olmakla birlikte %8 papilödem ve makulopati saptandı. 1 gözde ise başvuruda fitizis mevcuttu. Vitale ve ark'nın serisinde %32 bant keratopati, %28 posterior sineşi, %22 katarakt ve %15 OHT saptandı [52]. Literatür tarandığında daha eski çalışmalarda katarakt ve glokom gelişim oranı oldukça yüksek olmakla birlikte (yaklaşık %50); bu durum İMT ve biyolojik ajanların kullanımının henüz yaygınlaşmaması, topikal ve sistemik yoğun KS kullanımına bağlanmıştır [39]. Tedavi yetersizliğinde enflamasyon kontrolü sağlanamadığında kronik aktif üveit süresi uzar ve hastalık komplikasyon gelişimiyle sonuçlanır. Lens ekstraksiyonu komplikasyonlara ikincil en sık uygulanan cerrahidir. Çalışmamızda başvuruda %5 göze katarakt cerrahisi uygulanmıştı, takipler sırasında katarakt gelişim oranı %23 olup hastaların %13'üne katarakt ekstraksiyonu yapıldı. Takipler sırasında glokom gelişimi görülen 1 göze trabekülektomi yapıldı. Kitano ve ark'nın serisinde en sık katarakt ekstraksiyonu (%15) yapılmış olarak bulundu [124].

Her iki grupta da tüm hastalar ilk basamak tedavi olarak sistemik KS+MTX tedavisi almıştı. Literatüre bakıldığında MTX pediatrik grupta ilk tercih edilen İMT ajandır. Tanı sırasında orta ve şiddetli üveiti olan hasta grubunda KS'lerle kombine edilerek hızla tedaviye başlanır [74]. Özdemir ve ark.'nın PP hastalarını inceleyen çalışmasında ADA tedavisi başlanan 23 hastanın tamamında ADA öncesi KS, 19 hastada MTX, 3 hastada CsA, 1 hastada AZA kullanımı saptandı [125]. Deitch ve ark'nın yarıya yakını JİA ilişkili üveit hastalarının oluşturduğu 24 olguluk serisinde anti-TNF öncesi 16 hasta oral KS, 16 hasta MTX, 1'er hasta AZA ve MFM tedavisi almıştır [127]. 2006 yılında Amerika'da yapılan 14 kronik iridosiklit hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada 13 hasta ADA öncesi MTX, 8 hasta ise MTX'e ek immunsupresif ajan da [AZA(5), CsA(2), MFM(3)] kullanmıştır [112]. Bu çalışmada ek immunsupresif ajan kullanımının yaygın olması o dönemde biyolojik ajan tedavisinin üveit pratiğinde kullanımının yaygın olmaması ve diğer tedavi seçenekleri denendikten sonra geç dönemde ADA'ya geçilmesiyle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda PP grubunda 11 hastada KS+MTX sonrası, 10 hastada KS+MTX'e ek immunsupresif tedavi [AZA (5), CsA (4), MFM

(5)] sonrası ADA tedavisine geçildiği görüldü. Kronik iridosiklit grubunda ise 15 hastada KS+MTX sonrası, 2 hastada ek immunsupresifler sonrası [AZA+CsA(1), MFM(1)] ADA başlanmıştır. ADA öncesi; üveit tedavisinde kullanılan diğer bir anti-TNF ajan olan İFX kullanımı PP'de 6 hastada, kronik iridosiklit grubunda 5 hastada mevcuttu. PP grubundaki 5 hastada, kronik iridosiklit grubundaki 1 hastada hızlı enflasyon kontrolü sağlayabilmek amacıyla indüksiyon tedavisi olarak uygulandı.

Üveit tedavisinde biyolojik ajanlara geçiş endikasyonları araştırıldığında ensik nedenin immunsupresif tedaviye dirençli kronik üveit olduğu bilinmektedir [125]. Çalışmamızda PP'te 30 hastada (%93), kronik iridosiklitte 13 hastada (%59) immunsupresif tedaviye dirençli kronik üveit ADA tedavisi başlanmasında ana etkendi. ADA'ya geçişte bir diğer endikasyon KS ile göz içi basıncında artış görülmesidir. PP'te 8 (%25) hastada, kronik iridosiklitte 12 (%54,5) hastada KS kullanımına bağlı yan etki gelişmiştir. Özdemir ve ark'nın serisinde 4 (%17) hastada gelişmiş olup tümü KS'e bağlı glokom şeklindeydi [125].

Correll ve ark'nın serisinde ADA ile birlikte en sık kullanılan ajan MTX (%83) ve oral KS (%46) olarak bulundu [128]. Bir diğer seride MTX ve MFM komitan tedavide en sık kullanılan ajanlardı [129]. MTX'in komitan tedavide yaygın kullanımı enflasyon kontrolündeki aditif etkisinin yanı sıra biyolojik ajanlara karşı antikor oluşumunu engelleyerek direnç gelişmesini önleyebilmesi nedeniyledir [50, 127]. Çalışmamızda PP'de 19 hastada (%59), kronik iridosiklitte 14 hastada (%63) ADA başlangıcında komitan tedavide MTX bulunmaktaydı.

Pars planit grubunda başvuruda hastaların EİDGK ortalaması 0,52 LogMAR olup takipler süresince 12. ay ve son muayene arası dışında görme keskinliği artış saptandı. ADA tedavisince EİDGK'de en fazla artış 3. ayda görüldü (0,13 LogMAR). ÖK flare ortalaması başvuruda 26 ph/ms, pre-ADA 21 ph/ms olup ADA tedavisi süresince en fazla düşüş 3. ayda görüldü (15ph/ms). SMK ortalaması başvuruda 349µ, Pre-ADA 315µ olup en fazla düşüş 3. ayda görüldü (302µ). Kronik iridosiklit grubunda başvuruda hastaların EİDGK ortalaması 0,24 LogMAR olup 12. ay ve son muayene arası dışında anlamlı artmıştır. ÖK flare ortalaması başvuruda 75,5 ph/ms olup, tedavinin 3. ayında belirgin düşmekle birlikte sonrasında 12 aylık takip süresince benzerdir.

Ortalama ADA kullanım süresi PP grubunda ortalama 57 aylık takip süresi boyunca 36, kronik iridosiklit grubunda ortalama 67 aylık takip süresi boyunca 44 ay olarak bulunmuştur. ADA tedavisi ile PP'te 18 hastada(%56), kronik iridosiklitte ise 12 (%54)

hastada remisyon sağlanmış olup ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. PP'te6 (%18) hastada, kronik iridosiklitte 6 (%27) hastada ADA tedavisine dirençli kronik üveit saptandı. Biester ve ark.'nın JIA ilişkili üveitleri içeren 18 olguluk çalışmasında ADA %83 hastada tedavide etkin bulundu [130]. Tynjala ve ark.'nın 20 olguluk serisinde ADA ile 13 (%65) hasta remisyonunda olup, 7 (%35) hastada ADA kesilmiştir.

Adalimumab tedavisi çok nadir de olsa enfeksiyon, malignite, hematolojik ve demiyelinizan bozukluklar dahil olmak üzere birçok ciddi yan etki gelişimine sebep olabilir [131]. Correll ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama 2 yıllık takipte; enfeksiyonlar (%40) (başlıca sinüzit, faranjit, pnömoni şeklinde), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%6), anemi (%5), transaminaz yüksekliği (%3) ADA kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler olarak saptanıp malignite gelişimi görülmemiştir [128]. Ramanan ve ark.'nın 60 hastalık serisinde 2 yıllık takipte öksürük, mide bulantısı, nazofarenjit ilk sıralarda yer almakla birlikte; %20 hastada baş ağrısı başta olmak üzere santral sinir sistemi hastalıkları ve %8 hastada benign veya malign neoplazi gelişimi görülmüştür. Yine bu çalışmada hastaların daha uzun süreli takipleri yapıldığında demiyelinizan hastalık ve malignite gelişimine rastlanabileceği öne sürülmüştür [132]. 2000'li yılların başında yapılan 2 çalışmada farklı olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları sık görülmüş olup ciddi yan etki gelişimine rastlanmamıştır [112, 130]. Bizim serimizde PP grubunda hastaların %44, kronik iridosiklit grubunda %45 kadarında yan etki gelişimi görülüp literatür verileriyle uyumlu olarak antibiyotik kullanımı gerektiren veya gerektirmeyen hafif enfeksiyon gelişimi ilk sırada idi. PP grubundaki 1 hastada tedavinin 22. ayında multipl skleroz saptanmış olup 2 yıllık takip süresince de gelişebileceği görülmüştür. PP grubundaki 1 hastada tedavinin 52. ayında miliyer tüberküloz, 1 hastada 23. ayda akciğer tüberkülozu; 2 kronik iridosiklit hastasında tedavinin 10 ve 14. aylarında Quantiferon test pozitifliği saptanmıştır. Bu nedenle ADA tedavisi başlangıcında yapılan test negatifliğine rağmen tedavi süresince belli aralıklarla tüberküloz açısından tarama testleri tekrarlanmalıdır. Aktif hastalık varlığında dörtlü anti tüberküloz tedavi başlanarak ADA tedavisine belli bir süre ara verilir, latent hastalıkta ise INH profilaksisi altında tedaviye devam edilebilmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmada 2009-2019 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve 16 yaş öncesi ADA başlanması şartıyla en az 12 aylık takibi olan 32 PP, 22 kronik iridosiklit hastası değerlendirildi.

1. Başvuruda kronik iridosiklit hastalarının %28'i, PP hastalarının %15'i asemptomatik ve taramalar sırasında üveit saptandı. Bu nedenle çocuklarda kronik iridosiklitin en sık nedeni JİA olduğundan; JİA tanısı olan hastalar üveit açısından taranmalıdır.
2. Dünya geneline bakıldığında pediatrik grupta ön üveit baskın olmasına rağmen ülkemizde orta üveit sıklığı daha fazla olduğundan çalışmamızda PP hastaları çoğunluktadır.
3. Başvuruda en sık görülen ön segment komplikasyonu posterior sineşi, bant keratopati ve katarakt olup; en sık arka segment komplikasyonu ise PP grubunda makulopati, kronik iridosiklitte ise optik disk ödemidir. Takipler sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde PP'te makulopati, kronik iridosiklitte ise katarakt gelişimi ilk sıradadır.
4. Hastalara en sık uygulanan cerrahi komplikasyonlara sekonder gelişen katarakt cerrahisidir.
5. Tüm hastalar ADA öncesi sistemik KS+MTX tedavisi almıştır. MTX, çocuklarda KS'lerin yan etkilerinden korunmak amacıyla ilk basamak tedavide yer almaktadır.
6. Adalimumab başlama endikasyonları arasında 2 grupta da ilk sırada tedavi dirençli kronik üveit yer almaktadır (PP (%93), kronik iridosiklit (%59)). İkinci sırada PP grubunda MTX kullanımını sınırlayan yan etki gelişimi, kronik iridosiklit grubunda ise KS ile göz içi basıncında artış gelmektedir.
7. Adalimumab ile PP'te %56, kronik iridosiklitte ise %54 hastada ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. PP'te %21, kronik iridosiklitte %13 hastada ilaç kesildi ve takipler süresince aktivite gelişmedi.
8. Adalimumab kullanımı sırasında %45 hastada ilaca bağlı sistemik yan etki gelişti. İlk sırada hastane yatışı gerektirmeyen enfeksiyonlara yatkınlık gelmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Tsirouki, T., et al., *A Focus on the Epidemiology of Uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2018. **26**(1): p. 2-16.
2. Cunningham, E.T., Jr., *Uveitis in children*. Ocul Immunol Inflamm, 2000. **8**(4): p. 251-61.
3. Smith, J.A., et al., *Epidemiology and course of disease in childhood uveitis*. Ophthalmology, 2009. **116**(8): p. 1544-51, 1551.e1.
4. Sauberan, D.P., *Pediatric uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2010. **50**(4): p. 73-85.
5. Miserocchi, E., et al., *Review on the worldwide epidemiology of uveitis*. Eur J Ophthalmol, 2013. **23**(5): p. 705-17.
6. Mansour, A.M., *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(3): p. 274-6.
7. Gritz, D.C. and I.G. Wong, *Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study*. Ophthalmology, 2004. **111**(3): p. 491-500; discussion 500.
8. Dandona, L., et al., *Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(7): p. 706-9.
9. Muñoz-Fernández, S. and E. Martín-Mola, *Uveitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 487-505.
10. de Smet, M.D., et al., *Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes*. Prog Retin Eye Res, 2011. **30**(6): p. 452-70.
11. Deschenes, J., et al., *International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2008. **16**(1): p. 1-2.
12. Jabs, D.A., R.B. Nussenblatt, and J.T. Rosenbaum, *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(3): p. 509-16.
13. Rathinam, S.R. and P. Namperumalsamy, *Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis*. Indian J Ophthalmol, 2007. **55**(3): p. 173-83.
14. Deng, J., et al., *Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han*. Br J Ophthalmol, 2020. **104**(3): p. 443-447.
15. Mehta, P.J., J.L. Alexander, and H.N. Sen, *Pediatric uveitis: new and future treatments*. Curr Opin Ophthalmol, 2013. **24**(5): p. 453-62.
16. Yalçındağ, F.N., et al., *Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report*. Ocul Immunol Inflamm, 2018. **26**(1): p. 17-26.
17. Edelsten, C., et al., *Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 676-80.
18. Päivönsalo-Hietanen, T., J. Tuominen, and K.M. Saari, *Uveitis in children: population-based study in Finland*. Acta Ophthalmol Scand, 2000. **78**(1): p. 84-8.
19. Tugal-Tutkun, I., *Pediatric uveitis*. J Ophthalmic Vis Res, 2011. **6**(4): p. 259-69.
20. Yalçındağ, F.N., et al., *The Clinical Characteristics of Pediatric Non-Infectious Uveitis in Two Tertiary Referral Centers in Turkey*. Ocul Immunol Inflamm, 2019: p. 1-8.
21. BenEzra, D., E. Cohen, and G. Maftzir, *Uveitis in children and adolescents*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(4): p. 444-8.
22. Zierhut, M., et al., *Uveitis in children*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 135-56.
23. Nagpal, A., J.F. Leigh, and N.R. Acharya, *Epidemiology of uveitis in children*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 1-7.
24. Tugal-Tutkun, I., et al., *Changing patterns in uveitis of childhood*. Ophthalmology, 1996. **103**(3): p. 375-83.
25. Sabri, K., et al., *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis*. J aapos, 2008. **12**(6): p. 539-45.

26. Clarke, S.L., E.S. Sen, and A.V. Ramanan, *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016. **14**(1): p. 27.
27. Fink, C.W., *Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(8): p. 1566-9.
28. Petty, R.E., et al., *Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(10): p. 1991-4.
29. Prakken, B., S. Alhani, and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis*. *Lancet*, 2011. **377**(9783): p. 2138-49.
30. Barut, K., et al., *Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Balkan Med J*, 2017. **34**(2): p. 90-101.
31. Ozen, S., et al., *Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(12): p. 2445-9.
32. Oray, M. and İ. Tuğal-Tutkun, *Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis*. *Turk J Ophthalmol*, 2016. **46**(2): p. 77-82.
33. Foster, C.S., *Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003. **14**(6): p. 395-8.
34. de Boer, J., N. Wulffraat, and A. Rothova, *Visual loss in uveitis of childhood*. *Br J Ophthalmol*, 2003. **87**(7): p. 879-84.
35. Kump, L.I., et al., *Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(7): p. 1287-92.
36. Heiligenhaus, A., et al., *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(6): p. 1015-9.
37. Heiligenhaus, A., et al., *Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2019. **49**(1): p. 43-55.
38. Holland, G.N., C.S. Denove, and F. Yu, *Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications*. *Am J Ophthalmol*, 2009. **147**(4): p. 667-678.e5.
39. Kotaniemi, K., et al., *Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis*. *Surv Ophthalmol*, 2003. **48**(5): p. 489-502.
40. Nordal, E., et al., *Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017. **15**(1): p. 66.
41. Saurenmann, R.K., et al., *Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(6): p. 1824-8.
42. Rosenberg, A.M., *Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 1987. **16**(3): p. 158-73.
43. Saurenmann, R.K., et al., *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(6): p. 1974-84.
44. Weiss, J.E. and N.T. Ilowite, *Juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Clin North Am*, 2005. **52**(2): p. 413-42, vi.
45. Verwoerd, A., et al., *The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016. **14**(1): p. 55.
46. Kalinina Ayuso, V., et al., *Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown*. *Surv Ophthalmol*, 2014. **59**(5): p. 517-31.
47. Giannini, E.H., et al., *Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1991. **18**(9): p. 1394-7.
48. Melin-Aldana, H., et al., *Human leukocyte antigen-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis*. *J Pediatr*, 1992. **121**(1): p. 56-60.
49. Murray, K.J., et al., *Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(9): p. 1843-53.
50. Kesen, M.R., V. Setlur, and D.A. Goldstein, *Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis*. *Int Ophthalmol Clin*, 2008. **48**(3): p. 21-38.

51. Cassidy, J., et al., *Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. 1843-5.
52. Vitale, A.T., E. Graham, and J.H. de Boer, *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome*. Ocul Immunol Inflamm, 2013. **21**(6): p. 478-85.
53. Gregory, A.C., 2nd, et al., *Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study*. Ophthalmology, 2013. **120**(1): p. 186-92.
54. Woreta, F., et al., *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(4): p. 647-55.
55. Holland, G.N., *A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2007. **105**: p. 344-64.
56. Thorne, J.E., et al., *Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids*. Ophthalmology, 2020. **127**(4s): p. S21-s26.
57. Sijssens, K.M., et al., *Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(4): p. 574-9.
58. Gueudry, J., et al., *Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis*. Curr Opin Ophthalmol, 2019. **30**(3): p. 179-186.
59. Sung, V.C. and K. Barton, *Management of inflammatory glaucomas*. Curr Opin Ophthalmol, 2004. **15**(2): p. 136-40.
60. Ladas, J.G., et al., *Relationship between aqueous humor protein level and outflow facility in patients with uveitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(11): p. 2584-8.
61. Nikkhah, H., et al., *Childhood pars planitis; clinical features and outcomes*. J Ophthalmic Vis Res, 2011. **6**(4): p. 249-54.
62. Soyly, M., G. Ozdemir, and A. Anli, *Pediatric uveitis in southern Turkey*. Ocul Immunol Inflamm, 1997. **5**(3): p. 197-202.
63. Ozdal, P.C., et al., *Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey*. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2012. **2**(1): p. 13-9.
64. Arellanes-García, L., L. Navarro-López, and C. Recillas-Gispert, *Pars planitis in the Mexican Mestizo population: ocular findings, treatment, and visual outcome*. Ocul Immunol Inflamm, 2003. **11**(1): p. 53-60.
65. Paroli, M.P., et al., *Intermediate uveitis: comparison between childhood-onset and adult-onset disease*. Eur J Ophthalmol, 2014. **24**(1): p. 94-100.
66. Heinz, C., S. Schoonbrood, and A. Heiligenhaus, *Intermediate uveitis in children and young adults: differences in clinical course, associations and visual outcome*. Br J Ophthalmol, 2014. **98**(8): p. 1107-11.
67. Paroli, M.P., et al., *Intermediate uveitis in a pediatric Italian population*. Ocul Immunol Inflamm, 2011. **19**(5): p. 321-6.
68. Lazar, M., M.J. Weiner, and I.H. Leopold, *Treatment of uveitis with methotrexate*. Am J Ophthalmol, 1969. **67**(3): p. 383-7.
69. Malinowski, S.M., et al., *The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis*. Ophthalmology, 1993. **100**(8): p. 1199-205.
70. Arellanes-García, L., et al., *Idiopathic intermediate uveitis in childhood*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 61-74.
71. Donaldson, M.J., et al., *Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(6): p. 812-817.
72. Navarrete, A., A. Koriati, and R. Amer, *Implications of pars planitis-associated cystoid macular edema on visual outcome and management in children*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020. **258**(8): p. 1803-1811.

73. Khodadoust, A.A., et al., *Pars planitis and autoimmune endotheliopathy*. Am J Ophthalmol, 1986. **102**(5): p. 633-9.
74. Ozdal, P.C., N. Berker, and I. Tugal-Tutkun, *Pars Planitis: Epidemiology, Clinical Characteristics, Management and Visual Prognosis*. J Ophthalmic Vis Res, 2015. **10**(4): p. 469-80.
75. de Boer, J., et al., *Long-term follow-up of intermediate uveitis in children*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(4): p. 616-21.
76. Prieto, J.F., et al., *Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis*. Ocul Immunol Inflamm, 2001. **9**(2): p. 93-102.
77. Yalçındağ, F.N., E. Temel, and E.G. Özgür, *Spectral domain optical coherence tomography findings of patients with pars planitis and risk factors affecting visual acuity*. Int Ophthalmol, 2021.
78. Finamor, L.P., C. Muccioli, and R. Belfort, Jr., *Imaging techniques in the diagnosis and management of uveitis*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 31-40.
79. Tran, V.T., P. LeHoang, and C.P. Herbort, *Value of high-frequency ultrasound biomicroscopy in uveitis*. Eye (Lond), 2001. **15**(Pt 1): p. 23-30.
80. Kadayifçılar, S., B. Eldem, and B. Tumer, *Uveitis in childhood*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2003. **40**(6): p. 335-40.
81. Kalinina Ayuso, V., et al., *Young age as a risk factor for complicated course and visual outcome in intermediate uveitis in children*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(5): p. 646-51.
82. Guest, S., E. Funkhouser, and S. Lightman, *Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease*. Clin Exp Ophthalmol, 2001. **29**(2): p. 81-4.
83. Lehpamer, B., et al., *Epi-retinal membranes in uveitic macular edema: effect on vision and response to therapy*. Am J Ophthalmol, 2014. **157**(5): p. 1048-55.
84. Albavera-Giles, T., et al., *Outcomes of cataract surgery with/without vitrectomy in patients with pars planitis and immunosuppressive therapy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017. **255**(6): p. 1213-1219.
85. Jalil, A., F.E. Dhawahir-Scala, and N.P. Jones, *Nonprogressive tractional inferior retinal elevation in intermediate uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2010. **18**(1): p. 60-3.
86. Pollack, A.L., et al., *Peripheral retinoschisis and exudative retinal detachment in pars planitis*. Retina, 2002. **22**(6): p. 719-24.
87. Holland, G.N. and E.R. Stiehm, *Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(6): p. 867-78.
88. Hamade, I.H., et al., *Uveitis survey in children*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(5): p. 569-72.
89. Zierhut, M., et al., *Therapy of uveitis in children*. Int Ophthalmol Clin, 2008. **48**(3): p. 131-52.
90. Quinones, K., et al., *Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study*. Ocul Immunol Inflamm, 2010. **18**(5): p. 411-7.
91. Maccora, I., E.S. Sen, and A.V. Ramanan, *Update on noninfectious uveitis in children and its treatment*. Curr Opin Rheumatol, 2020. **32**(5): p. 395-402.
92. van Vollenhoven, R.F., *Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use*. Postgrad Med, 1998. **103**(2): p. 137-42.
93. Simonini, G., et al., *Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(10): p. 674-83.
94. Habet-Wilner, Z., et al., *Periocular corticosteroid injection in the management of uveitis in children*. Acta Ophthalmol, 2010. **88**(8): p. e299-304.
95. Weiss, A.H., C.A. Wallace, and D.D. Sherry, *Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis*. J Pediatr, 1998. **133**(2): p. 266-8.
96. Shah, S.S., et al., *Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease*. Ophthalmology, 1992. **99**(9): p. 1419-23.

97. Woo, P., et al., *Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(8): p. 1849-57.
98. Shetty, A.K., et al., *Low-dose methotrexate in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis and sarcoid iritis*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1999. **36**(3): p. 125-8.
99. Sengler, C., R. Keitzer, and U. Pleyer, [*Uveitis in conjunction with rheumatological diseases in childhood*]. *Ophthalmologie*, 2005. **102**(5): p. 463-76.
100. Silman, A.J., et al., *Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study*. *Ann Rheum Dis*, 1988. **47**(12): p. 988-92.
101. Budde, K., et al., *Pharmacodynamic monitoring of mycophenolate mofetil*. *Clin Chem Lab Med*, 2000. **38**(11): p. 1213-6.
102. Frishberg, Y., C.M. Meyers, and C.J. Kelly, *Cyclosporine A regulates T cell-epithelial cell adhesion by altering LFA-1 and ICAM-1 expression*. *Kidney Int*, 1996. **50**(1): p. 45-53.
103. Kilmartin, D.J., J.V. Forrester, and A.D. Dick, *Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis*. *Br J Ophthalmol*, 1998. **82**(7): p. 737-42.
104. Vitale, A.T., A. Rodriguez, and C.S. Foster, *Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis*. *Ophthalmology*, 1996. **103**(3): p. 365-73; discussion 373-4.
105. Pasadhika, S. and J.T. Rosenbaum, *Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis*. *Biologics*, 2014. **8**: p. 67-81.
106. Rifkin, L.M., A.D. Birnbaum, and D.A. Goldstein, *TNF inhibition for ophthalmic indications: current status and outlook*. *BioDrugs*, 2013. **27**(4): p. 347-57.
107. Cordero-Coma, M. and L. Sobrin, *Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis*. *Surv Ophthalmol*, 2015. **60**(6): p. 575-89.
108. Santos Lacomba, M., et al., *Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis*. *Ophthalmic Res*, 2001. **33**(5): p. 251-5.
109. Hu, S., et al., *Comparison of the inhibition mechanisms of adalimumab and infliximab in treating tumor necrosis factor α -associated diseases from a molecular view*. *J Biol Chem*, 2013. **288**(38): p. 27059-27067.
110. Nguyen, Q.D., et al., *Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10050): p. 1183-92.
111. Jaffe, G.J., et al., *Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(10): p. 932-43.
112. Vazquez-Cobian, L.B., T. Flynn, and T.J. Lehman, *Adalimumab therapy for childhood uveitis*. *J Pediatr*, 2006. **149**(4): p. 572-5.
113. Tynjälä, P., et al., *Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(3): p. 339-44.
114. Díaz-Llopis, M., et al., *Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(8): p. 1575-81.
115. Ming, S., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review*. *Drug Des Devel Ther*, 2018. **12**: p. 2005-2016.
116. Fabiani, C., et al., *Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients*. *Clin Rheumatol*, 2019. **38**(2): p. 407-415.
117. Simonini, G., et al., *Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013. **11**: p. 16.
118. Simonini, G., et al., *Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(4): p. 612-8.

119. Najjar, D.M., et al., *EDTA chelation for calcific band keratopathy: results and long-term follow-up*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(6): p. 1056-64.
120. Holland, G.N., *Intraocular lens implantation in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis: an unresolved management issue*. Am J Ophthalmol, 1996. **122**(2): p. 255-7.
121. Sijssens, K.M., et al., *Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Br J Ophthalmol, 2010. **94**(9): p. 1145-9.
122. Ozdal, P.C., R.N. Vianna, and J. Deschênes, *Ahmed valve implantation in glaucoma secondary to chronic uveitis*. Eye (Lond), 2006. **20**(2): p. 178-83.
123. Freedman, S.F., et al., *Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis*. Am J Ophthalmol, 2002. **133**(5): p. 617-21.
124. Kitano, M., et al., *Clinical Features and Visual Outcome of Uveitis in Japanese Patients Younger than 18 Years*. Ocul Immunol Inflamm, 2020: p. 1-7.
125. Ozdemir, H.B. and P.C. Ozdal, *Clinical characteristics and treatment of pars planitis: an adalimumab experience*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2021.
126. Berker, N., et al., *Analysis of clinical features and visual outcomes of pars planitis*. Int Ophthalmol, 2018. **38**(2): p. 727-736.
127. Deitch, I., et al., *The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on the outcome in pediatric uveitis of diverse etiologies*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(4): p. 801-808.
128. Correll, C.K., et al., *Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis*. Clin Rheumatol, 2018. **37**(2): p. 549-553.
129. Castiblanco, C., H. Meese, and C.S. Foster, *Treatment of pediatric uveitis with adalimumab: the MERSI experience*. J aapos, 2016. **20**(2): p. 145-7.
130. Biester, S., et al., *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(3): p. 319-24.
131. Choe, S., J.W. Heo, and B.L. Oh, *Quiescence and Subsequent Anterior Chamber Inflammation in Adalimumab-treated Pediatric Noninfectious Uveitis*. Korean J Ophthalmol, 2020. **34**(4): p. 274-280.
132. Ramanan, A.V., et al., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(17): p. 1637-1646.