



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK HASTALIKLARI VE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA İNFLAMATUAR ÜVEİT VE TEDAVİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceyda ARSLANOĞLU**

**KAYSERİ-2017**



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK HASTALIKLARI VE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA İNFLAMATUAR ÜVEİT VE TEDAVİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceyda ARSLANOĞLU**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ**

**KAYSERİ-2017**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince benden desteğini, bilgisini, tezimi hazırlamada her aŐamada yardım ve sabrını esirgemeyen değerli hocam, tez danıŐmanım Prof. Dr. Zübeyde Gündüz'e, eğitimim boyunca bilgisinden, deneyimlerinden yararlandığım ve tezimi hazırlamamda katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. BaŐak Nur Akyıldız, Doç. Dr. İsmail Dursun'a teşekkür ederim.

Tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Uzm. Dr. Adem Dursun, Uzm. Dr. Serkan Özsoylu ve Uzm. Dr. Alper Özcan baŐta olmak üzere tüm yandal uzmanlarına, beraber asistanlık eğitimine baŐladıđım dört yılımı beraber geçirdiğim, yoğun ve zor çalışma Őartları içinde asistanlığımın daha güzel geçmesini sağlayan dönem arkadaşlarıma, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Ceyda ARSLANOğLU

Mart 2017, KAYSERİ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÇOCUKLARDA İNFLAMATUAR ÜVEİT VE TEDAVİSİ.....	viii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Üveitlerin Sınıflandırılması.....	2
2.2. Enfeksiyöz Olmayan Sistemik Hastalıklarla İlişkili Üveitler .....	6
2.2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit .....	6
2.2.2. Behçet Hastalığı.....	11
2.2.3. Sarkoidoz .....	12
2.2.4. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) .....	12
2.2.5. Kawasaki Hastalığı .....	13
2.2.6. Seronegatif Spondiloartropatiler.....	14
2.3. Tedavi.....	14
2.3.1. Topikal Tedavi.....	15
2.3.1.1. Topikal steroid ve miyotik damlalar.....	15
2.3.1.2. İntraokuler enjeksiyon .....	15
2.3.1.3. Yavaş salımlı implantlar .....	15
2.3.2. Anti İnflamatuar Tedavi .....	16
2.3.3. Biyolojik Ajanlar .....	19

2.4. Üveitin Komplikasyonları .....	21
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>46</b>



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin dönüştürü enzim
<b>ANA</b>	: Anti nükleer antikor
<b>ARA</b>	: Amerikan Romatoloji Birliği
<b>CINCA/NOMID</b>	: Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom / Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTLA 4</b>	: Sitotoksik T lenfosit antijen 4
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ESSG</b>	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>HTLV</b>	: Human T Hücreli Lenfoma Virüs
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İLAR</b>	: Uluslararası Romatoloji Birlikleri Topluluğu
<b>IOP</b>	: İntroakuler basınç
<b>JİA</b>	: Jüvenil idiyopatik artrit
<b>MAS</b>	: Makrofaj aktivasyon sendromu
<b>MMF</b>	: Mikofenolat mofetil
<b>MS</b>	: Multipl skleroz
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroid anti-inflamatuvar İlaçlar
<b>RF</b>	: Romatoid faktör

<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SPSS</b>	: Sosyal Bilimler için istatistik paketi
<b>SUN</b>	: Üveit terimleme standardizasyonu
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>VZV</b>	: Varisella zoster virüs



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Üveit çeşitlerine göre farklı tanımlar.....	6
<b>Tablo 2.</b>	ILAR JİA sınıflaması .....	7
<b>Tablo 3.</b>	JİA alt tiplerinin ana özellikleri.....	8
<b>Tablo 4.</b>	Juvenil idiyopatik artritli hastalarda üveit tanısı konulduktan sonra göz muayenesi sıklığı.....	10
<b>Tablo 5.</b>	Amerikan Romatoloji Birliği SLE sınıflandırma kriterleri.....	13
<b>Tablo 6.</b>	Ön kamaradaki hücrelerin derecelendirilmesi.....	23
<b>Tablo 7.</b>	Aköz bulanıklığın derecelendirilmesi .....	23
<b>Tablo 8.</b>	Hastaların demografik özellikleri.....	26
<b>Tablo 9.</b>	Hastaların başvuru yakınmaları ve ilk fizik incelemede klinik bulguları ...	26
<b>Tablo 10.</b>	Başlangıçta üveiti olan hastalarda sonradan ortaya çıkan romatolojik hastalıklar ve ortaya çıkış süreleri.....	27
<b>Tablo 11.</b>	Başlangıçta romatolojik hastalık tanısı alan hastalarda üveit tanısına kadar geçen süre.....	27
<b>Tablo 12.</b>	Üveit hastalarında laboratuvar bulguları.....	28
<b>Tablo 13.</b>	Tedavi uygulamaları.....	30
<b>Tablo 14.</b>	Üveit komplikasyonları .....	31

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Gözün kesitsel görüntüsü.....	3
<b>Şekil 2.</b>	Üveitli hastalarda görülen romatolojik hastalıklar.....	25
<b>Şekil 3.</b>	Anatomik yerlerine göre üveit tipleri.....	28



## ÇOCUKLARDA İNFLAMATUAR ÜVEİT VE TEDAVİSİ

### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Üveit, uvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır. Kronik ve tekrarlayıcı olma eğiliminde olup tedavisi zordur. Uygun tedavi edilmediğinde ömür boyu görme kaybı oluşturması nedeni ile önemli bir durumdur. Çalışmanın amacı, romatolojik hastalıklarla beraber görülen inflamatuvar üveiti, çeşitlerini, tedavisini ve tedaviye yanıtı incelemektir.

**Hastalar ve yöntem:** Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda 2006-2016 tarihleri arasında izlenen inflamatuvar üveitin eşlik ettiği 0-18 yaş arası 40 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet Birimi tarafından oftalmolojik muayene yapıldı. İnflamatuvar üveit, çeşitleri, tedavisi ve tedaviye yanıtı irdelendi.

**Bulgular:** Hastaların %72.5'i (n:29) kız, %27.5'i (n:11) erkek; ortalama başvuru yaşı  $8.0 \pm 3.9$  yıl idi. Hastaların %67.5'inde romatolojik hastalık saptanırken, %32.5'i ise idiopatik üveit tanısı ile takip edildi. Topikal tedavi ve kısa süreli steroid tedavisi ile remisyona girmeyen 23 (%57.5) hastaya metotreksat (MTX) tedavisi verildi. MTX tedavisi ile %34.8 oranında remisyon sağlandı. Remisyon sağlanamayan 15 (%65.2) hastanın almakta olduğu tedavilere Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa blokeri (adalimumab) tedavisi eklendi. Bunların 14'ünde (%93.3) MTX ve adalimumab tedavisi ile remisyon sağlandı ve bu tedaviye devam edildi. Bu hastalarda takip süresince atak gözlenmedi. Ondört (%35) hastada komplikasyon gelişti. Komplikasyon sıklığı beş yıldan önce tanı alan hastalarda %75 iken, son 5 yıl içinde tanı alan hastalarda %25 idi.

**Sonuç:** Enfeksiyöz olmayan inflamatuvar üveitli çocuklarda üveitin en sık JİA ile ilişkili olduğu ve bu çocuklarda komplikasyonları önlemek için erken tanı ve uygun tedavinin geciktirilmeden başlanmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelime:** İnflamatuvar Üveit, TNF alfa blokeri (Adalimumab)

## INFLAMMATORY UVEITIS AND TREATMENT IN CHILDREN

### ABSTRACT

**Introduction:** Uveitis is defined as inflammatory disorder of uvea. It tends to be chronic and relapsing, making treatment challenging. It is an important entity which may cause life time loss of vision if not treated appropriately. The aim of present study was to evaluate types, treatment and treatment response of uveitis associated with rheumatoid diseases.

**Patients and methods:** In this study, we retrospectively reviewed medical records of 40 patients (aged 0-18 years) who were managed for inflammatory uveitis in Pediatric Rheumatology Department of Erciyes University, Medicine School between 2000 and 2016. In all patients, ophthalmological examination was performed at Uvea-Behcet Clinic of Ophthalmology Department.

**Findings:** Of the patients, 72.5% (n=29) were girls whereas 27.5% (n=11) were boys. Mean age was  $8.0\pm 3.9$  years. Rheumatoid disease was detected in 67.5% while uveitis was considered as idiopathic in 32.5% of the patients. Methotrexate was prescribed to 23 patients (57.5%) who failed to achieve remission with topical therapy and short-term corticosteroid therapy. Remission was achieved in 34.8% of patients received methotrexate. TNF- $\alpha$  blocker (adalimumab) was added to treatment regimen in 15 patients (65.3%) who failed to achieve remission with methotrexate. Of these patients, remission was achieved in 14 (93.3%) with methotrexate plus adalimumab; thus, the treatment was maintained. No uveitis episode was observed in these patients during follow-up. Complication was observed in 14 patients (35%). Complication rate was 75% in cases in which uveitis diagnosis was made more than 5 years ago while it was 25% in those diagnosed as uveitis within prior 5 years.

**Conclusions:** We think that uveitis is most commonly associated with JIA in children with non-infectious uveitis and that early diagnosis and prompt initiation of appropriate therapy is essential to prevent complications in these patients.

**Keywords:** Inflammatory uveitis, TNF- $\alpha$  blocker (adalimumab)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üveit, uvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır (1). Çocuklarda üveit çoğunlukla rutin göz muayenesinin bir parçası olarak saptanır. Çoğu zaman sinsi ve yavaş seyirli olan bir inflamasyon olduğundan dikkatli bir şekilde ele alınmazsa görme kaybına kadar giden komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca birçok çocuk herhangi bir semptom bildiremez. Sağlık hizmeti sunucuları tam bir öykü almakta, konuşamayan ve işbirliği yapmayan çocukta sistemleri gözden geçirmekte zorluk yaşayabilir. Kronik ve tekrarlayıcı olma eğiliminde olması tedavi zorluğunun en önemli nedenlerinden biridir. Pediatrik üveit sadece tanısal ve teröpatik güçlükler nedeniyle değil, aynı zamanda yeterince tedavi edilmediğinde ömür boyu görme kaybı oluşturması nedeni ile önemlidir (2). Diğer taraftan inflamatuvar üveitli çocuklarda sistemik tedavilerin kullanımı ve dozları ile ilgili kabul görmüş kılavuzlar bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, hastanemizde enfeksiyöz olmayan inflamatuvar üveit tanısı alan çocuklarda üveit nedenleri, tedavisi ve tedaviye yanıtın incelenmesi ve elde edilecek veriler doğrultusunda kliniğimizde izlenen inflamatuvar üveitli çocukların yönetiminin standardizasyonun yapılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Üveit, uvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır. Yunanca'da üzüm anlamına gelen “uva” kelimesinden türetilmiş uvea sözcüğü gözün iris, siliyer cisim ve koroid dokularını tanımlamakta ve "-it" veya "itis" ekleri ile de bu dokuların inflamasyonunu anlatmaktadır (3, 4).

Üveiti tanımlamak, uveal traktusun inflamasyonuna neden olan birçok hastalığın mevcudiyeti ve uveaya komşu diğer anatomik yapıların bu bölgeyi sıklıkla etkilemesi nedeniyle oldukça zordur. Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece uveayı değil, aynı zamanda komşuluğunda bulunan diğer yapıları da etkileyen birçok intraoküler inflamasyon formunu tanımlamak için kullanılmaktadır (5, 6).

### 2.1. Üveitlerin Sınıflandırılması

Üveitler, anatomik, etiyolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

#### **Anatomik sınıflandırma (Şekil1)**

**Ön üveit:** Primer inflamasyon odağı iris ve siliyer cisim olup, iritis ve iridosiklit olarak da isimlendirilir.

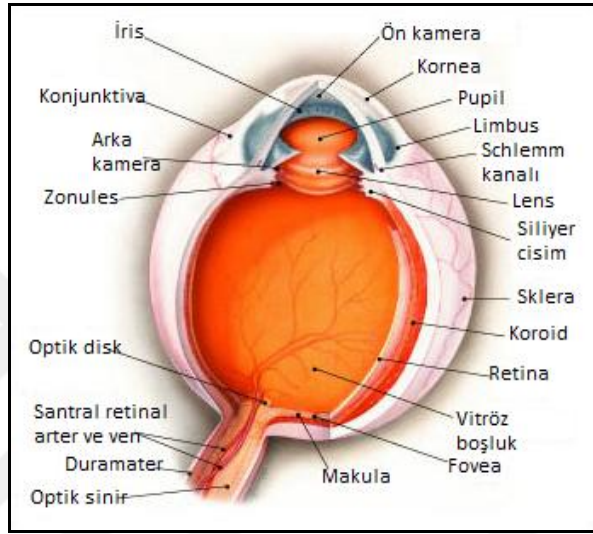
**Arka üveit:** Primer inflamasyon gözün arka segmentinde; koroid veya retinada olup, retinit, koroidit, retinal vaskülit, nöroretiniti içerir.

**İntermediyer (orta) üveit:** Primer inflamasyon vitreusta olup, pars planit, arka siklitis ve hyalitis içerir.

**Panüveit:** Tüm üveal yapılar inflamasyona katılmıştır. Ön kamera, vitreus, retina ve koroiddeki inflamasyonu tanımlar (7).

**Endoftalmi:** Sklera dışında kalan tüm intraoküler dokuları tutan sıklıkla pürülan karakterde olan inflamasyon anlamına gelmektedir.

**Panoftalmi:** Sıklıkla orbital yayılımla beraber tüm globu kapsar (5).



**Şekil 1.** Gözün kesitsel görüntüsü

**Etiyolojik özelliklerine göre üveitler üç ana gruba ayrılır:**

**İnfeksiyöz üveit:** Bakteriyel, viral, fungal, paraziter ve diğer infeksiyonlar üveite yol açabilir. Tüberküloz, sifiliz, lepra, brusella, viral infeksiyonlar herpes simplex virüs (HSV), varisella zoster virüs(VZV), sitomegalovirüs (CMV), toksoplazma, toksokara, kedi tırmığı hastalığı, ayrıca hematojen yolla göze ulaşan mantar infeksiyonları üveite yol açabilir.

**İnfeksiyöz olmayan üveitler:** Bir sistemik hastalıkla ilişkili veya sistemik hastalık olmadan gelişebilirler. Behçet hastalığı, sarkoidoz, seronegatif spondiloartropatiler (HLA-B27 sendromları), juvenil idiyopatik artrit (JİA), multipl skleroz (MS), Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı ve sistemik vaskülitlerin seyrinde üveit gelişebilir.

Herhangi bir sistemik hastalık ilişkisi olmadan gelişen özgün üveit antiteleri ve özgün bir patern göstermeyen idiyopatik üveitler de vardır.

**Üveiti taklit eden durumlar:** Neoplazik hastalıklar ve pigment dispersiyon sendromu, retinitis pigmentosa, vb. non-neoplazik hastalıklar üveite benzer bir klinik görünüme yol açabilirler.

**Üveitler ortaya çıkış biçimlerine göre akut, tekrarlayıcı veya kronik olabilirler.**

**Hiperakut üveitler:** Alışlagelmişin dışında son derece hızlı gelişen ve çok nadir görülen bir gruptur. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, akut retina nekrozu, mantar endoftalmileri, insan immün yetmezlik virüsüne bağlı retinit gibi hastalıklar son derece hızlı seyirli olabilmekte, tedavi şansı yakalanamadan fitizis ile sonuçlanabilmektedir.

**Akut üveitler:** Ani ve semptomatik bir başlangıç gösterir. Sekiz hafta ya da daha kısa bir süre devam eder ve genellikle iyileşme tam olarak sağlanabilmektedir (8, 9).

**Kronik üveitler:** Tedavi kesildikten 3 ay ve daha kısa süre içerisinde tekrarlayan persistan üveitlerdir (10).

**Tekrarlayan üveitler:** Aktivasyon ve remisyon atakları şeklinde bir seyir izlenmektedir.

**Remisyon:** Tedavi kesildikten sonra en az üç ay süren inaktif hastalığa işaret eder.

**Dirençli üveit:** Steroid tedavisine ve immün baskılayıcı tedaviye dirençli olarak iki ayrı şekilde değerlendirilir.

Steroid tedavisine dirençli üveit; 2 hafta boyunca maksimum doz ile tedaviye rağmen klinik düzelme olmayan üveittir.

İmmün baskılayıcı tedaviye dirençli üveit ise 3 ay tedaviye rağmen klinik düzelme gözlenmeyen üveittir (5).

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

### **Tutulan üveit bölgesine göre belirti ve bulgular**

**Akut ön üveit:** En sık görülen üveit şeklidir. Başvuru şekli tipik olarak ani başlayan tek taraflı ağrı, fotofobi ve kızarıklık şeklindedir. Lakrimasyon da bu bulgulara eşlik

edebilir. Ağır tutulumlu hipopiyonlu gözler dışında genellikle başvuru sırasında görme keskinliği iyidir. Uygun tedavi ile inflamasyon 5-6 hafta içerisinde iyileşme eğilimindedir (5).

İnflamasyonun düzelmesi, ya aktivite düzeyinde iki basamak azalma ile ya da inaktif düzeye gerileme ile tanımlanır. İnflamasyonun ilerlemesi ise, aktivite düzeyinde iki basamak artma ile, ya da maksimum düzeye ilerleme ile tanımlanır (11).

**Kronik ön üveit:** Akut tipten daha nadirdir. Hastalık sıklıkla sinsi olup; komplikasyon gelişene kadar hastalar asemptomatiktir. İnflamasyon uzun süre devam eder, bazı olgularda aylarca hatta yıllarca sürebilir.

**Arka üveit:** İnflamatuvar odağın yerleşimine göre başvuru şikayeti değişebilir. Periferik lezyonu olan hastalar uçuşma şikayeti ile gelirken, makula tutulumu olan hastalar merkezi görme kaybı ile gelebilirler (5).

**Intermediate üveit:** Hastalar sinsi başlangıçlı görme bulanıklığı ile gelebilirler. Genellikle başlangıç semptomları tek taraflıdır, fakat hastalık tipik olarak bilateraldir ve asimetrik tutulum gösterir. Hastaların çok az bir kısmında birkaç yıl içerisinde kendi kendine iyileşen tedavi gerektirmeyen seyir gözükür. Diğer hastalarda hastalık ciddidir. 15 yıllık takip süresinde hastaların %75'inde görme keskinliği %50 ve daha iyidir. MS, Behçet hastalığı ve görece olarak daha nadir olan sarkoidoz hastalığı ile beraber görülebilir (5).

**Klinik bulgulara göre üveitler, granüloamatöz ve granüloamatöz olmayan şekilde sınıflanır**

**Granüloamatöz üveit:** Sinsi başlangıçlıdır. Ağrı ve fotofobi çok daha az görülür. Koeppe ve Busacca nodülleri ile karakterizedir. Kronik seyirli ve kötü prognozludur.

**Granüloamatöz olmayan üveit:** Daha çok ön segmenti tutar. Akut başlangıçlıdır. Ağrı, fotofobi ve kızarıklık belirgindir. Kornea endotelinde ince beyaz presipitatlar, ön kamarada hücre ve fibrin eksudasyonu vardır. Etken organizmanın tam olarak tespit edilemediği, prognozun daha iyi olduğu üveit tipidir. Klasik olarak bilinen tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz ve sempatik oftalmi granüloamatöz üveit için, juvenil idiyomatik artrite bağlı iridosiklit ise nongranüloamatöz üveit için tipik örnek oluşturur (5, 8, 9).

**Tablo 1.** Üveit çeşitlerine göre farklı tanılar (2)

<b>Anterior granüloamatöz olmayan üveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• JİA</li><li>• HLA B27 ilişkili hastalıklar</li><li>• SLE</li><li>• Kawasaki hastalığı</li><li>• Behçet hastalığı</li><li>• Lösemi</li><li>• CINCA/NOMID</li></ul>	<b>Anterior granüloamatöz üveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sarkoidoz</li><li>• Herpetik hastalıklar</li><li>• Sifiliz, Lyme hastalığı</li><li>• Multiple skleroz</li><li>• Travma</li></ul>
<b>İntermediate üveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pars planitis</li><li>• JİA</li><li>• MS</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Blau sendromu</li><li>• Tubulointerstisyel neftit-üveit sendrom(TİNU)</li></ul>	<b>Panüveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behçet hastalığı</li><li>• Lyme hastalığı</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Tubulointerstisyel neftit-üveit sendrom(TİNU)</li></ul>
<b>Vaskülit olmaksızın posterior üveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lösemi</li><li>• Tüberküloz</li><li>• Vogt-Koyagani-Harada hastalığı</li><li>• Travma</li></ul>	<b>Vaskülit / posterior üveit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Toksoplazmozis</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Sifiliz</li><li>• MS</li><li>• Poliarteritis nodosa</li><li>• SLE</li></ul>

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **CINCA/NOMID:** Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom, **HLA:** Human Lökosit Antijen

## 2.2. Enfeksiyöz Olmayan Sistemik Hastalıklarla İlişkili Üveitler

### 2.2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit

Juvenil idiyopatik artrit sistemik otoimmün bir hastalık olup, çocukluk çağında en sık görülen romatolojik hastalıktır. Prevelansı 4/1000'dür (11).

İlk olarak 1897 yılında Dr. George F. Still tarafından yapılan çalışmalarla çocuklardaki kronik artrit, erişkinlerde görülen romatoid artritinden oldukça farklı olduğu ortaya konmuştur. Uluslararası bir sınıflama oluşturmak amacı ile 1995 yılında hastalık, juvenil idiyopatik artrit olarak tanımlanmış ve Uluslararası Romatizma ile Savaş Birliği (ILAR) sınıflaması oluşturulmuştur (12). JIA, 16 yaşından önce başlayan ve en az 6

hafta devam eden bir grup idiyopatik artriti kapsamaktadır. Patogenezi multifaktöryel görünmektedir, genetik yatkınlık suçlanmaktadır ve başlangıç muhtemelen mikrobiyal temas tarafından tetiklenir (13,14).

**Tablo 2.** ILAR JİA sınıflaması (12)

<p><b>a)</b> Sistemik artritler</p> <p><b>b)</b> Oligoartriküler JİA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Persistan oligoartritler</li><li>-Uzamış (extended) oligoartriküler</li></ul> <p><b>c)</b> Poliartriküler JİA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-RF pozitif poliartritler</li><li>-RF negatif poliartritler</li></ul> <p><b>d)</b> Entezit ile ilişkili artritler</p> <p><b>e)</b> Jüvenil psöriatik artrit</p> <p><b>f)</b> Diğer artritler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Üstteki kategorilere uymayanlar</li><li>-Üstteki kategorilerden iki veya daha fazlasına uyanlar</li></ul>
---

Jüvenil idiyopatik artritin en sık eklem dışı bulgusu intraoküler inflamasyondur. Aynı zamanda çocukluk çağı ön üveitleri ile en çok birliktelik gösteren hastalık JİA'dır (5). JİA tutulan eklem sayısı, eklem dışı özelliklerine göre alt sınıflara ayrılmaktadır ve alt sınıfına göre üveit oranları farklılık göstermektedir (Tablo 2). Jüvenil idiyopatik artrit hastalarında üveit prevalansı %4-38 arasındadır ve en sık oligoartriküler başlangıçlı JİA ile ilişkilidir. Aynı zamanda üveit erken başlangıçlı artriti olan ve anti nükleer antijen (ANA) pozitifliği olan hastalarda da sık görülmektedir (15).

**Tablo 3. JİA alt tiplerinin ana özellikleri (14).**

ILAR Alt grup	Pik başlangıç yaşı	K/E Tüm JIA'da oranı	Artrit Özelliği	Eklem dışı Bulgular	Laboratuvar	Tedavi Notları
Sistemik artrit	2-4	1:1; 10	Poliartiküler, sıklıkla dizler, el bilekleri ve ayak bilekleri; aynı zamanda parmaklar, boyun ve kalçalar	Günlük ateş, gelip geçici döküntü, perikardit, plörit	Anemi; lökosit ↑↑; ESH ↑↑; CRP ↑↑; ferritin ↑; trombositler ↑↑ (MAS'da normal veya ↓)	Standard MTX ve anti-TNFα ajanlarla tedaviye yanıt daha az ; dirençli vakalarda IL-1Ra kullanımını düşün
Oligoartrit	<-6	4:1; %50- 60	Dizler; ayak bilekleri, parmaklar	Üveit (%30)	ANA (%60); Diğer testler genelde normal; hafif ↑ ESH/CRP olabilir	NSAİİ ve intra-artiküler steroidler; nadiren MTX kullanımı gerekir
Poliartrit, RF (-)	6-7	3:1; %30	Simetrik veya asimetrik; küçük ve büyük eklemler; servikal omurga; TME	Üveit (%10)	ANA (%40); RF negatif; ESH ↑ veya ↑↑; CRP↑/normal; Hafif anemi	Standart terapi MTX ve NSAİİ; eğer cevap alınmaz ise anti-TNF ajanlar veya diğer biyolojikler
Poliartrit, RF (+)	9-12	9:1; <%10	Agresif simetrik poliartrit	Romatoid nodüller (%10); düşük dereceli ateş	RF pozitif; ESH ↑↑; CRP ↑/normal; hafif anemi	Uzun-süreli remisyon olası değil; erken yoğun tedavi gerekir
Psöriatik artrit	7-10	2:1; <%10	Küçük veya orta boyutlu eklemlerde simetrik artrit	Üveit (%10); psoriasis (%50)	ANA (%50); ESH↑; CRP ↑/normal; hafif anemi	NSAİİ ve intra-artiküler steroidler; ikinci basamak ajanlar nadiren gerekir
Entezit ilişkili artrit	9-12	1:7; %10	Esas olarak alt ekstremitte eklemleri etkilenir; bazen aksiyel iskelet etkilenir (erişkin AS'den daha az).	Akut anterior uveit; Reaktif artrit ve IBH ile birliktelik	HLA-B27 (%80)	NSAİİ ve intra- artiküler steroidler; MTX'e alternatif olarak sulfasalazin düşünülmeli

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MTX:** Metotreksat, **MAS:** Makrofaj aktivasyon sendromu, **IBH:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı, **NSAİİ:** Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, **IL:** İnterlökin

Aynı zamanda JİA üveitinin prevalansı coğrafik bölgelere göre de farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde ve Asya kökenli kişilerde daha sık görülmektedir (16).

Üveitin eşlik ettiği JİA hastaları tipik olarak bilateral kronik granümatöz olmayan üveit ile başvurur. Bununla birlikte, mutton-yağ keratik presipitatlar ile granümatöz üveit de oluşabilir. Nadiren, gözün posterior segmenti de tutulabilir (13). Sistemik JİA ve RF (+) poliaritiküler JİA'da üveit görülme oranı daha düşüktür. RF (-) poliaritiküler JİA'da üveit görülme riski %10'dur.

Olguların yaklaşık %10'unda üveit hafif seyirli olup %50'sinde orta-ciddi, %25'inde çok şiddetlidir. Şiddetli üveiti olan hastaların %40'ında band keratopati, % 30'unda katarakt ve %15'inde sekonder glokom gelişebilir (17).

Entezit ilişkili artritte daha çok tek taraflı anterior üveit görülür. Psöriatik artrit deri lezyonları ve tırnaklarda çukurlaşma ile beraber hem büyük hem küçük eklemlerin asimetrik tutulumu ile karakterizedir. Daha çok kronik anterior üveitle ilişkilidir. Ancak oldukça nadirdir (5).

En sık gelişen komplikasyonlar bant keratopati, posterior sinesi, katarakt ve glokomdur. Ayrıca erken çocukluk çağında ortam bulanıklığına yol açan komplikasyonlar ambliyopiye (göz tembelliği) neden olur. Tedavisiz olgularda ve tedaviye rağmen üveit aktivitesi tam baskılanamayan olgularda kalıcı görme kaybı riski yüksektir (18). Bu nedenle hastaların üveitin risk derecesine göre değişen sıklıklarda göz muayenelerinin yapılması gerekmektedir (7).

### **Her 3 ayda bir göz muayenesi yapılması gereken yüksek riskli grup**

- 1- 6 yaşından önce başlayan ve 4 yıldan az devam eden ANA (+) liği olan oligoaritiküler JİA-RF negatif poliaritiküler JİA-Psöriatik JİA

### Her 6 ayda bir göz muayenesi yapılması gereken orta riskli grup

- 1-  $\leq 6$  yıl başlayan ve 4-7 yıl devam eden ANA (+) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 2-  $>6$  yıl başlayan ve  $\leq 2$  yıl devam eden ANA (+) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 3-  $\leq 6$  yıl başlayan ve  $\leq 4$  yıl devam eden ANA (-) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA

### Her 12 ayda bir göz muayenesi yapılması gereken düşük riskli grup

- 1-  $\leq 6$  yıl başlayan ve  $>7$  yıl devam eden ANA (+) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 2-  $>6$  yıl başlayan ve  $> 2$  yıl devam eden ANA (+) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 3-  $\leq 6$  yıl başlayan ve  $> 4$  yıl devam eden ANA (-) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 4-  $>6$  yıl başlayan ve ANA (-) oligoartiküler JİA-RF negatif poliartiküler JİA-Psöriatik JİA
- 5- Sistemik başlangıçlı JİA - entezit ilişkili artrit - RF pozitif poliartiküler JİA.

**Tablo 4.** Juvenil idiyopatik artritli hastalarda üveit tanısı konulduktan sonra göz muayenesi sıklığı (19)

Üveit tanısı varlığında	Göz muayenesi sıklığı
Derece 3+ ve 4+	Düzelme oluncaya kadar haftalık
Derece 1+ ve 2+ (iki başarılı muayenede değişiklik yok)	İki haftada bir kontrol göz muayenesi (Bu mümkün değilse 6 haftadan daha kısa süreye programla)
Derece 0.5+ (iki başarılı muayenede değişiklik yok)	Altı haftada bir kontrol göz muayenesi (Bu mümkün değilse 3 aydan daha kısa süreye programla)
Üveit inaktif olduktan sonra	Üç ayda bir kontrol göz muayenesi

### 2.2.2. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olup tekrarlayan üveit atakları, oral aftöz lezyonlar, genital ülserler ve cilt lezyonları ile kronik multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. Behçet hastalığı için patognomik bir bulgu veya test yoktur (20).

Behçet hastalığının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. T helper 1 ve ısı şok proteinlerinin ekspresyonu artmıştır. Aynı zamanda HLA-B51 hastalıkla ilişkili en güçlü risk faktörü olarak bulunmuştur. Artmış nötrofil fonksiyonu ve göz tutulumu olan hastalarda HLA-B27 immunogenetik bir belirteç olarak kullanılabilir. Behçet hastalığının doğal immun sistemin bozulmasıyla oluşan otoimmun bir hastalık olduğu da iddia edilmiştir (14).

Behçet hastalığı her tip ve boyuttaki damarı etkileyebilen, otoinflamasyonla ilişkili bir vaskülitir. Uluslararası çalışma grubunun önerdiği ölçütlere göre Behçet hastalığı tanısı için yılda üçten fazla tekrarlayan aftöz lezyonlara ek olarak, tekrarlayan genital ülser, göz lezyonları, cilt lezyonları ve paterji pozitifliğinden ikisinin de eşlik etmesi tanı koydurucudur (21).

Pediyatrik seride göz hastalıkları % 27.3-80 arasında değişir. Üveit daha çok hastalığın başlangıcından 2-4 yıl içerisinde ortaya çıkar ve %20 vakada Behçet hastalığının ilk bulgusu üveittir (20). Anterior ve posterior üveit görülebilir, fakat klasik olarak tekrarlayan bilateral hipopyonlu üveit ve retinal vaskülit ve vitritis ile karakterizedir (22).

Genç erkeklerde üveit riski daha yüksektir ve hastalık daha şiddetli seyredir. Makula ödemi, Behçet üveitinin en sık komplikasyonu olup; makuladaki kalıcı hasar en sık görme azlığı nedenidir. Sık ve şiddetli atak geçiren hastalarda gelişen diffuz retinal atrofi ve optik atrofi de kalıcı görme kaybına yol açar (18).

### **2.2.3. Sarkoidoz**

Sarkoidoz sistemik granulamotöz hastalıklar grubuna ait kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır (18). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde tanımlanmamış antijen veya antijenlere maruziyet sonrası oluştuğu düşünülmektedir. Bu maruziyet sonucu granülom oluşumuna neden olan abartılı immün yanıt ortaya çıkar (23).

Sarkoidozlu çocuklarda iki farklı hastalık tipi vardır. Büyük çocuklarda klinik erişkinlere benzer, sıklıkla akciğer tutulumu ve lenfadenopati görülür. Buna karşın 4 yaşından küçük çocuklarda görülen erken başlangıçlı sarkoidoz (Blau sendromu), döküntü, üveit ve artritle ortaya çıkar (14). Üveit Blau sendromunda geç başlangıçlı formdan daha sık olarak hastaların yarısından fazlasında rastlanır (12).

Sarkoidoz için tanısal bir test yoktur. Akut faz reaktanlarında yükseklik, anemi, lökopeni, eozinofili, hiperkalsemi veya hiperkalsiüri gözlenebilir. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yüksekliği geç başlangıçlı sarkoidoz hastalarının %50'sinden fazlasında görülebilir. Pulmoner tutulum görülebilir. Tanı da altın standart biyopsidir (12, 14, 18).

Sarkoidoz hastalarında unilateral veya bilateral, ön, arka, intermediate veya panüveit şeklinde tutulum görülebilir. Sarkoidoz tanısına yönlendiren göz bulguları, granümatöz ön üveitle, tek odaklı veya multi fokal koroidit, vitreusta kar topu opasiteler ve segmenter periflebit olarak sayılabilir. Altı ayda relaps görülme riski %30'dur. Yine de Behçet üveitine göre görme prognozu çok daha iyidir (18).

### **2.2.4. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)**

SLE, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, klinik olarak çok farklı tablolarda ortaya çıkabilen, artmış otoantikor üretimi, immün kompleks oluşumu ve bunlara bağlı doku zedelenmeleri ile giden multisistemik bir hastalıktır. Hastalık tanısı için aşağıdaki 11 ölçütten 4'ünün pozitif olması gerekmektedir

**Tablo 5.** Amerikan Romatoloji Birliği SLE sınıflandırma kriterleri (24)

---

1. Malar raş
  2. Diskoid raş
  3. Güneş duyarlılık
  4. Oral ülserler
  5. Non eroziv artrit
  6. Serozit
    - a) Plörit
    - b) Perikardit
  7. Böbrek bozukluğu
    - a) Proteinüri > 0.5 g/gün veya 3+ veya
    - b) Hücre silendirleri
  8. Nörolojik bulgular
    - a) Nöbetler veya
    - b) Psikoz
  9. Hematolojik bozukluklar
    - a) Hemolitik anemi veya
    - b) Lökopeni <4000/mm<sup>3</sup> (en az iki defa) veya
    - c) Lenfopeni <1500/mm<sup>3</sup> (en az iki defa) veya
    - d) Trombositopeni <100 000/mm<sup>3</sup>
  10. İmmunolojik bozukluklar
    - a) Anti-ds-DNA antikorun pozitif olması
    - b) Anti-Sm antikorun pozitif olması
    - c) Pozitif antifosfolipid antikor varlığı;
      - I. IgG veya IgM tipi antikardiyolipin antikor varlığı
      - II. Standart metod ile lupus antikoagulan test pozitifliği
      - III. Son 6 ay içinde yalancı sifiliz test pozitifliği
  11. ANA pozitifliği
- 

Üveit SLE ile ilişkili olabilir. Üveiti olan hastalarda SLE görülme prevalansı %0.1 ile %4.8 arasında değişmektedir (14).

### **2.2.5. Kawasaki Hastalığı**

Kawasaki hastalığı sistemik, kendini sınırlandıran, 5 yaş altındaki çocukları etkileyen akut bir vaskülitir (25). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, fakat enfeksiyöz bir tetikleyici olduğu düşünülmektedir (14).

Kawasaki hastalığı tanısı için en az beş gün süren ateş ve aşağıdaki beş özellikten

dördünün eşlik etmesi gerekmektedir.

- İki taraflı eksüdasız konjonktivit
- Polimorfik eritematöz döküntü
- Ağız boşluğu ve dudak değişikliği
- Servikal lenfadenopati (15 mm'den büyük en az bir tane)
- Perineal ve periferel ekstremitte değişiklikleri (12).

Kawasaki hastalarında göz problemleri görülme oranı %34 kadardır. Bu sorunların başında konjonktival hiperemi gelmektedir, ikinci sıklıkta ise akut bilateral üveit görülmektedir (26).

### **2.2.6. Seronegatif Spondiloartropatiler**

Ankilozan spondilit, reaktif artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları olan hastalarda tekrarlayan akut ön üveit atakları gelişebilmektedir. Sistemik hastalığı olmayan ancak HLA-B27 doku antijeni taşıyan bireylerde de aynı şekilde ön üveit görülebilmektedir. Atakların topikal steroid ve sikloplejikle ve lokal steroid enjeksiyonları ile tedavisi genellikle yeterli olup, görme prognozu iyidir. Psöriatik artritli hastalarda kronik ön üveit gelişebilmektedir ve uzun süreli tedavisi gerekebilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili arka üveit ve retinal vaskülit de nadiren gelişebilmektedir (18).

### **2.3. Tedavi**

Enfeksiyöz olmayan üveit için tercih edilen tedavi stratejisi merdiven yaklaşımıdır. Anterior inflamasyonda ilk sıra tedavi olarak agresif topikal kortikosteroidler başlanır. Bu inflamasyonu yatıştırmazsa rejime lokal kortikosteroid enjeksiyonları eklenir. Sistemik steroid tedavisi de başlanabilir, ama sistemik komplikasyonları nedeni ile kısa süreli olmalıdır.

Ancak bu tedavilerin etkisiz olduğunun gösterilmesi ile erken immünomodulator tedavi anahtardır. Metotreksat genellikle ilk tercihtir. Düzelleme olmayanlarda diğer immünomodulatorler denenmelidir (2).

### **2.3.1. Topikal Tedavi**

#### **2.3.1.1. Topikal steroid ve midriyatik damlalar**

İritis veya iridosiklit olan gözlerde, ön segmentteki inflamasyonu baskılamak için topikal kortikosteroidler kullanılır. Bu amaç için prednizolon asetat, prednizolon fosfat, deksametazon gibi güçlü kortikosteroidlerden yararlanılır (18).

Topikal kortikosteroidler posterior segmente penetrasyon açısından etkisiz oldukları için ara veya posterior üveit olgularında sistemik tedavi veya bölgesel enjeksiyonlar ilk sıra tedavi olabilir (2, 27).

Üveitin derecesine göre günlük damla sıklığı ayarlanır. Başlangıç tedavisinde saat başı veya daha sık verilirken, inflamasyon kontrol altına alındığında damla sıklığı azaltılarak kesilir (5). Topikal steroid kullanımı sırasında intraokuler basınç artışı, korneal epitel değişiklikleri ve katarakt gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle periyodik olarak intraokuler basınç (IOP) takibi yapılmalıdır (19).

Arka yapışıklık oluşumunu önlemek ve siliyer spazmı çözerek ağrıyı azaltmak amacıyla sikloplejik ve midriyatik damlalardan yararlanılır (18).

#### **2.3.1.2. İntraokuler enjeksiyon**

Steroidler; peribulber, retrobulber, subtenon, subkonjonktival ve intravitreal enjeksiyonlarla veya intravitreal implantlar şeklinde uygulanabilir. Unilateral üveitlerde sistemik steroidlerin yan etkisinden kaçınmak, kistik makula ödemi gelişen gözlerde ödemi tedavi etmek için, iki haftalık sistemik steroid tedavisine rağmen hala +4 +5 üveiti olan olgularda lokal steroid enjeksiyonlarına başvurmak gerekebilir (2, 19).

Steroid kullanımı sonucu IOP artışı, subkonjonktival kanama, skleral ve konjonktival nekroz, periokular atrofi gibi yan etkiler görülebilir (18).

#### **2.3.1.3. Yavaş salımlı implantlar**

Geleneksel tedaviye yanıtı olmayan veya toleransı olmayan arka üveit hastalarında kullanılabilir. İmplant, pars plana insizyonu ile implante edilen yavaş salımlı rezervuar ya da eriyebilir yapıdadır. Steroid 18 ay 3 yıl boyunca devamlı salınır ve bu sayede uzun süre sistemik steroid kullanımı önlenir (5).

### **2.3.2. Anti İnflamatuvar Tedavi**

İnflamatuvar romatolojik hastalık ve üveitli hastalarda steroid olmayan antiinflamatuvar tedavi iyileştirici değildir. İnflamasyonun supresyonu için semptomatik tedavi amaçlı kullanılır. İlaç yan etkilerinden kaçınmak, komplikasyon ve rekürrensler için profilaksi olarak ve altta yatan sistemik hastalığın tedavisi için kullanılabilir (15).

#### ***I. Sistemik steroidler***

Topikal tedaviye yanıt vermeyen, intermediate veya arka üveit bulunan hastalarda antiinflamatuvar ve immünosupresif etkisi nedeniyle sistemik steroid tedavisi de başlanabilir ama mümkün olan en kısa sürede azaltılarak kesilmeye çalışılmalıdır. Çünkü adrenal supresyona bağlı büyüme geriliği ve epifiz plaklarının erken kapanması gibi ciddi uzun dönem yan etkileri olabilir (2, 28).

Sistemik steroid tedavisi 1-2 mg/kg/gün şeklinde oral olarak yapılabilir. Ciddi inflamasyon varlığında 3 gün süreyle 30 mg/kg/gün (max 1g/ gün) IV metilprednizolon infüzyonu verilebilir. Üç hafta ve daha az süre ile 40 mg ya da daha düşük dozlarda kullanılan sistemik steroid için kademeli azaltmaya gerek yoktur (5). Yoğun kortikosteroid kullanımına bağlı olarak kilo alımı, hiperglisemi, büyüme geriliği, enfeksiyon veya osteoporoz da oluşabilir (2).

#### ***II. İmmün baskılayıcı tedavi***

##### **1. Metotreksat**

Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe eden bir folat analogudur. Folattan tetrahidrofolat oluşmasında görevli hücre içi dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folinik asit oluşmasını engeller. Sonuç olarak protein, DNA ve RNA sentezi bloke edilir.

Aynı zamanda folat bağımlı diğer enzimleri de inhibe ederek, adenozin birikimi ile lenfosit proliferasyonunu, interlökin (IL) 1, interferon- $\gamma$  ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumunu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-inflamatuvar etki oluşturur (29).

Metotreksat kronik üveitlerde steroidden ayırmada ilk tercih edilen ajandır. Başlıca JIA ve sarkoidozla ilişkili üveiti olan hastalarda tercih edilir (5, 30). Tercih edilen doz 15 mg/m<sup>2</sup> olup 7.5-25 mg/m<sup>2</sup> arasında kullanım dozu değişebilir (20).

Çocuklar genellikle yüksek dozlara iyi tolerans gösterir. Ek olarak, metotreksat dozu vücut ağırlığına göre ayarlanır. Bu yüzden çocuk büyüdükçe dozlar dikkatlice ayarlanmalıdır. Doz artışları sonrası üveit devam ederse oral uygulama sonrası biyoyararlanım değişken olabileceği için subkutanöz forma dönüş önerilir. Doz 17,5 mg/m<sup>2</sup> yi aşarsa subkutan forma dönülebilir (2).

Bulantı, kusma, gastrointestinal rahatsızlık, serum aminotransferaz enzimlerinde artış, kemik iliği supresyonu gibi yan etkiler görülmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve kan sayımı tedavi başlangıcından 1 ay sonra başlamak üzere 3 ayda bir kontrol edilmelidir (19).

Metotreksat folik asit analogu olduğu için ilacın alındığı gün dışındaki günlerde tedaviye 1 mg folik asit eklenmesi veya haftada bir kez 5 mg lökoverin eklenmesi yan etki riskini düşürür (2).

## **2. Azatiyoprin**

Azatiyoprin oküler inflamasyonda steroid ve MTX'e alternatif olarak kullanılabilir. Bir pürin nükleozid analogudur. Yapılan bir çalışmada %59 oranında inflamasyonun kontrolünün sağlandığı, %75 oranında steroidden kurtulmayı sağladığı görülmüştür (31).

Behçet hastalığı gibi kronik durumlarda kullanımı uygundur. Fakat ilacın etkisinin ortaya çıkması birkaç ay sürmesi nedeni ile akut durumlarda kullanımı uygun değildir (5).

1.5-2 mg/kg/gün dozunda tek veya iki dozda verilebilir. Kemik iliği depresyonu lökopeni, trombositopeni ve hepatotoksisite görülebilir. Aylık kan sayımı ve üç ayda bir KCFT kontrol edilmelidir (31).

### **3. Siklosporin ve takrolimus**

Kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ve takrolimus dirençli üveit olgularında steroidden ayırma için alternatif tedavi olarak kullanılabilir (20). Siklosporinin Behçet hastalığı ilişkili üveit bulunan hastalarda özellikle etkili olduğu gözlenmiştir. Juvenil idiyopatik artrit ilişkili üveit bulunan çocuklarda siklosporin metotreksat ile kombine kullanıldığında daha etkindir (2). Takrolimus siklosporin tedavisine yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak kullanılabilir (5). Siklosporin 3-5 mg/kg/gün (ikiye bölünen) önerilirken, takrolimus 0,05 mg/kg/gün olarak kullanılır (20).

Bu ilaçların yan etkisi olarak hipertansiyon yaşanabilir. Bu yüzden kan basıncı takibi zorunludur. Ek olarak, bu ilaçlar nefrotoksik etkilere sahip olabilir. KCFT ve böbrek fonksiyonları takibi yapılmalıdır (2, 20).

### **4. Mikofenolat mofetil (MMF)**

MMF, T ve B lenfosit fonksiyonlarını inhibe eden immunomodülatör bir ilaçtır. Üveit tedavisinde tek veya diğer ilaçlarla kombine şekilde kullanılabilir. Çok kapsamlı çalışmalar olmamakla beraber oküler inflamasyonu baskılamakta MTX'den daha hızlı olduğu ve azatiyoprinden daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (20). Yapılan bir çalışmada MMF'in inflamasyonu baskılamakta %75 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir (2). Gastrointestinal rahatsızlık ve kemik iliği supresyonu görülebilir. Bu nedenle başlangıçta ilk 1 ay haftalık, daha sonra ayda bir kan sayımı yapılmalıdır (5).

### **5. Siklofosfamid ve klorambusil**

Bir diğer tedavi seçeneği siklofosfamid ve klorambusildir. Alkilleyici immun baskılayıcı ilaçlardır. İnfertilite, lökopeni, trombositopeni, zona enfeksiyonu gibi ciddi yan etkiler nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Yüksek doz siklofosfamid kullanımında gelişebilecek sistiti önlemek için yoğun hidrasyon ve mesna kullanımı gerekmektedir (32).

Klorambusil tedavisi ile yapılan bir çalışmada dirençli üveit olgularında %68 olumlu yanıt elde edilmiştir. Siklofosfamid aylık 500-1000 mg/m<sup>2</sup> IV veya 1-2 mg/kg/gün

dozunda oral kullanılır. Klorambusil 0.1-0.2 mg/kg/gün (max 8-12 mg/gün) olarak kullanılır (31).

### **2.3.3.Biyolojik Ajanlar**

#### ***1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) – Alfa inhibitörleri***

##### **1-İnfliksımab**

İnfliksımab şimerik monoklonal fare-insan TNF alfa antikorudur. TNF alfanın reseptörüne bağlanmasını engeller ve TNF alfa eksprese eden aktive T lenfosit hücre ölümünü tetikler (22). İnfliksımab JİA, spondiloartropati, Crohn hastalığı, sarkoidoz, Behçet hastalığında, idiyopatik üveitte ve üveitin farklı formlarında kullanılabilir (22). İnfliksımab 0-2-4. haftalarda ve sonrasında kliniğe bağlı olarak 4-8 haftada bir IV olarak 5-10 mg/kg dozda uygulanır (31). Yapılan bir çalışmada 10. haftada hastaların %78'inde klinik başarı sağlanmıştır. Başka bir çalışmada %81.8 başarı sağlanmıştır (22). Yan etkileri olarak enfeksiyon ve enjeksiyon ilişkili reaksiyonlar sayılabilir. Granülomatöz enfeksiyonların reaktivasyonu görülebilir. Pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, vitreus hemorajileri görülebilir (31).

##### **2-Adalimumab**

Adalimumab monoklonal TNF alfa inhibitörüdür (33). Adalimumab, infliksımaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlüdür (34). 24mg/m<sup>2</sup> dozunda subkutan olarak iki haftada bir kullanılır. Yan etki olarak az sıklıkta enjeksiyon yeri reaksiyonları görülebilir (31).

##### **3-Etanersept**

Etanersept rekombinant DNA tekniği ile üretilen bir füzyon proteindir ve TNF alfayı bağlar. Yapılan çalışmalarda etanersept ile tedavi edilen hastalarda adalimumab ve infliksımab ile tedavi edilen hastalara oranla üveit insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Etanersept genel olarak 0.4mg/kg subkutan yolla haftada iki defa uygulanır. SLE, pnömoni, pulmoner tüberküloz, fırsatçı enfeksiyonlara yol açma gibi yan etkileri vardır (31).

#### **4-Golimumab ve sertolizumab pegol**

Bu sınıfta juvenil romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan diğer iki ajandır. Üveitteki etkinliğine ilişkin veriler olgu sunumları ile sınırlıdır (2).

### ***II. İnterlökin (IL) inhibitörleri***

#### **1-Tosilizumab**

IL 6 üveit hastalarında fazla eksprese edilmektedir. Tosilizumab, IL 6 monoklonal antikordur. RA, poliartiküler JİA, sistemik başlangıçlı JİA da kullanılmaktadır. Üveit tedavisi ile ilgili küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalar bulunmakta olup, % 50 oranında etkili olduğu görülmüştür (22).

#### **2-Doklizumab**

IL-2 ye karşı gelişmiş immunglobulin (Ig) G monoklonol antikordur. Spesifik olarak IL 2 alfa zincirini, CD 25'i bağlar (20,25). Genel olarak organ transplant reddinde, multipl skleroz (MS) de, insan T Hücreli Lenfoma Virüs (HTLV) 1 ilişkili lenfomada kullanılır. İlk olarak 1999 yılında üveitli hastalarda bu ajan denenmiş ve etkili bulunmuştur (22). Tedavide 1mg/kg dozunda 4 haftada bir uygulanır. Kütanöz lezyonlar, KC enzimlerinde değişiklik, ödem, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi yan etkiler görülebilir (31).

### ***III. Anti lenfosit ilaçlar***

#### **1-Abatasept**

Abatasept insan IgG1 FC kısmına bağlanan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA 4)'ün selektif kosimilatör inhibitörüdür (20). Tedavide ilk olarak 0 ve 15. günlerde 10mg/kg dozunda uygulanır. Daha sonra ise aylık uygulamaya geçilir. Hastalarda karın ağrısı, bulantı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri, özellikle solunum yollarını içeren viral enfeksiyonlar, baş ağrısı görülebilir (31).

#### **2- Rituksimab**

Rituksimab CD 20'ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal bir antikordur. CD 20 primer olarak lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir antijendir ve bu nedenle rituksimab, B lenfositleri hasarlandırır. Romatoid artrit tedavisinde onay almıştır, rituksimabın

dirençli üveit, siklerit ve periferal ülseratif keratit tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalar vaka serileri ve küçük gruplarla sınırlıdır (20).

#### **2.4. Üveitin Komplikasyonları**

Çocukluk çağı üveitlerinde erişkinlere göre daha fazla komplikasyon görülmektedir. Bunda tanının geç dönemde konulması, tedavinin gecikmesi, çocukluk çağındaki hastalıkların farklı seyir göstermesi etkindir. Erişkinlerde komplike katarakt, glokom, posterior sineşi, makula ödemi sık görülen komplikasyonlar iken, bant keratopati, şaşılık ve ambliyopi çocuğa has komplikasyonları oluşturmaktadır (35).

En sık karşılaşılan üveit komplikasyonu posterior sineşi olup %33.8 oranında görülür. İkinci sıklıkla %20.8 oranında band keratopati ve sonrasında %19.9 oranında katarakt görülür (36). Ayrıca hastaların %30'unda kronik makula ödemi gelişir ve düşük görme keskinliğinin asıl sebebi budur. Retina dekolmanı nadir görülür ve ileri vakalarda ortaya çıkabilir (5).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda 2006-2016 tarihleri arasında inflamatuvar üveit tanısı ile izlenen 0-18 yaş arası 40 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi (Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 555 No'lu onay kararı).

Hastaların kimlik bilgileri, antropometrik ölçümleri, aile öyküsü, anne baba arasında akrabalık olup olmadığı, primer tanıları, eşlik eden hastalıklar, üveit çeşitleri, üveitin hangi gözü etkilediği, üveitin ve romatolojik hastalığın ortaya çıkış yaşları değerlendirildi.

Tüm hastalara Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Üvea-Behçet Birimi tarafından biyomikroskopik ön segment muayene, görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Üveitin anatomik sınıflandırması Uluslararası Üveit Çalışma Grubu (SUN) kriterlerine göre yapıldı. İnaktif hastalık; biyomikroskopta hücre olmaması, inflamasyonda kötüye gidiş; aktivite düzeyinde iki basamak artma, inflamasyonda düzelme ise aktivitede iki basamak azalma olarak tanımlandı. Remisyon ise 3 aydan uzun süre hastalığın inaktif olması şeklinde tanımlandı. Üveitin derecelendirilmesi SUN kriterlerine göre yapıldı. Buna göre üveit ön kamaradaki hücre sayısına göre ve aköz bulanıklığa göre ayrı ayrı 0 ve +4 arasında derecelendirildi (Tablo 6-7).

**Tablo 6.** Ön kamaradaki hücrelerin derecelendirilmesi

<b>Saha içindeki hücre sayısı</b>	<b>Derece</b>
<1	0
1-5	±
6-15	+1
16-25	+2
26-50	+3
>50	+4

**Tablo 7.** Aköz bulanıklığın derecelendirilmesi

<b>Tanım</b>	<b>Derece</b>
Yok	0
Fark edilebilen	+1
Orta (iris ve lens detayları net)	+2
Belirgin (iris ve lens detayları bulanık)	+3
Yoğun (fibrinöz eksuda)	+4

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Tüm hastalarda tam kan sayımı yapıldı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-nükleer antikor (ANA) düzeylerine bakıldı. Gerekli durumlarda HLA B27, romatoid faktör (RF) ve diğer spesifik laboratuvar testleri istendi.

JİA tanısı; 16 yaşından küçük, en az altı hafta sebat eden artriti olan hastalarda diğer artrit sebepleri dışlanarak kondu ve ILAR sınıflamasına göre sınıflandırıldı (Tablo 2).

Behçet hastalığı tanısı; Behçet Hastalığı Tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu'nun önerdiği ölçütlere göre yılda 3' den fazla tekrarlayan aftöz lezyonlara ek olarak; tekrarlayan genital ülser, göz lezyonları, cilt lezyonları ve paterji pozitifliğinden ikisinin de eşlik etmesi durumunda konuldu (20). SLE tanısı, ARA Kriterleri' ne göre konuldu (Tablo 5). Juvenil spondiloartropati tanısı için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri kullanıldı (37).

Üveitin tedavisinde kullanılan kortikosteroidler (topikal, lokal enjeksiyon, oral, IV veya kombinasyon tedavileri), immün baskılayıcı tedaviler, biyolojik ajanlar kaydedildi. Tedavide topikal damla olarak %1'lik deksametazon suspansiyonu kullanıldı. Topikal kortikosteroid tedavisinde maksimal doz olarak saat başı bir damla olarak önerildi. Sikloplejik ajan olarak %1'lik siklopentolat ve gereken hastalarda %1'lik tropikamid ve fenilefrin kullanıldı. Gerekli durumlarda intraokuler steroid enjeksiyonu yapıldı veya sistemik steroid tedavisi başlandı. Tedaviye yanıt alınamayan durumlarda hastalara MTX tedavisi 10 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak başlandı, 20 mg/m<sup>2</sup>/haftaya kadar çıkıldı. 15 mg/m<sup>2</sup>/hafta üstündeki dozlar, biyoyararlanımın daha iyi olması nedeni ile subkutan olarak uygulandı. MTX tedavisine yanıt alınamayan durumlarda biyolojik ajanlar başlandı. Her hasta için kullanılan ilaç dozları ve uygulanan tedavilerin yan etkileri kaydedildi.

Her tedavi öncesi ve sonrasında görme keskinliği, biyomikroskopik inceleme, fundus muayenesi, gerekli durumlarda intraokuler tansiyon ölçümü; tedavi etkinliğini belirlemek amacı ile, kullanılan tedavi sırasındaki atak sayısı, tedavi sonrası remisyon elde edilip edilemediği, remisyon elde edildiyse relaps görülme oranları kaydedildi. Üveit komplikasyonları açısından; katarakt, posterior sineşi, kistoid maküla ödemi, görmede iki sıra veya üzerinde azalma varlığı araştırılarak kaydedildi.

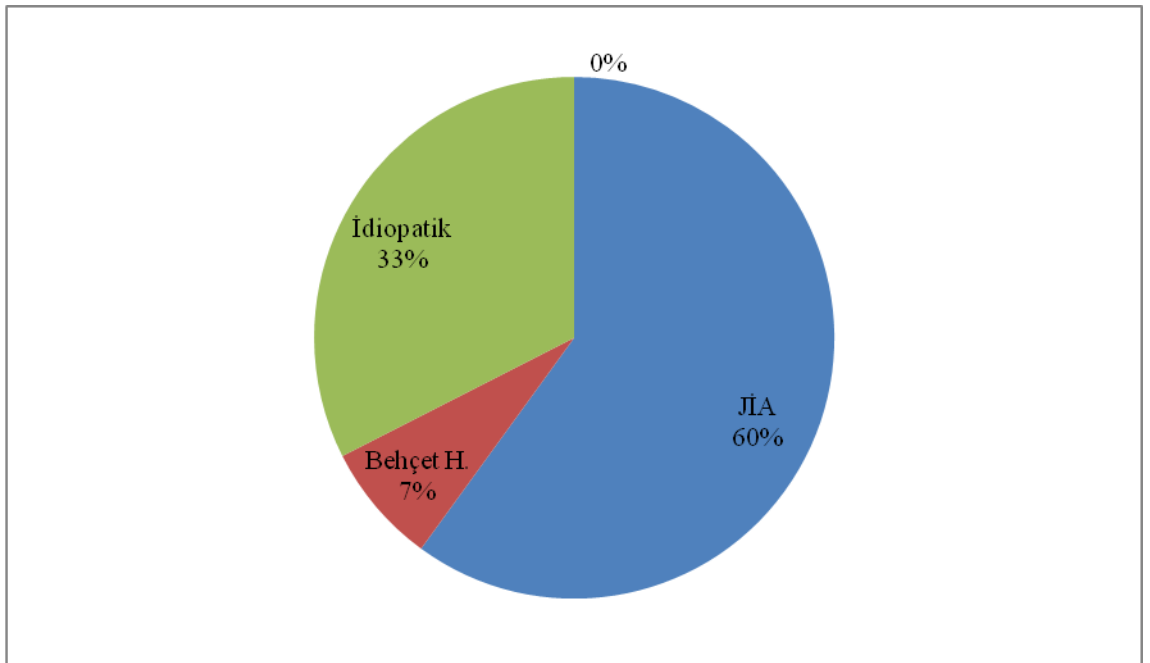
Üveitin derecesine göre göz muayene sıklığı süreleri göz bölümü tarafından belirlendi.

İstatistikler SPSS Windows 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 40 üveitli hastanın %72.5'i (n=29) kız, %27.5'i (n=11) erkek idi (Kız/Erkek: 2.6/1). Hastaların 27 (%67.5)'inde romatolojik hastalık saptanırken, 13(%32.5)'ü idiyopatik üveit tanısı ile takip edildi. Romatolojik hastalık tanısı alan hastaların 24'ünde JİA, 3'ünde Behçet Hastalığı saptandı (Şekil 2). Hastaların ortalama başvuru yaşı  $8.0 \pm 3.9$  (2-17) yıl idi. Hastaların 3 (%7.5)'ünde anne baba arasında arabalık vardı. Üveitli hastaların yaş, cinsiyet ve akrabalık durumuna göre dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların %17.5'inde romatolojik hastalık açısından pozitif aile öyküsü vardı.



Şekil 2. Üveitli hastalarda görülen romatolojik hastalıklar

**Tablo 8.** Hastaların demografik özellikleri

Tanı yaşı	Yıl
Ortalama	8.0±3.9
Aralık	2-17
Cinsiyet	n (%)
Erkek	11 (%27.5)
Kız	29 (%72.5)
Kız/erkek	2.6/1
Anne-baba akrabalığı (%)	7.5

### **Klinik Özellikler**

Hastaların 28 (%70)' i gözde kızarıklık, 9 (%22.5)' u eklemde şişlik, kızarıklık, 3(%7.5)'ü görme bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Hastaların 11 (%27.5)'inde ilk muayenede hem romatolojik hastalık hem üveit saptandı. Gözde kızarıklık, görme bozukluğu şikayeti ile gelen hastaların 8 (%25.8)'i üveitle beraber romatolojik hastalık tanısı aldı. Eklem şikayeti ile gelen hastaların 3 (%33.3)'ü ilk muayenede üveit tanısı aldı (Tablo 9). Bu hastaların şikayetleri sorgulandığında görme bozukluğundan da yakındıkları öğrenildi.

**Tablo 9.** Hastaların başvuru yakınmaları ve ilk fizik incelemede klinik bulguları

<b>Klinik özellikler</b>	<b>n (%)</b>
<b>Yakınmalar</b>	
Gözde kızarıklık	28 (70)
Eklemde şişlik, kızarıklık	9 (22.3)
Görmede bozulma	3 (7.5)
<b>Klinik bulgular</b>	
Romatolojik hastalık + Üveit	11 (27.5)
Üveit	22(55)
Romatolojik hastalık	7 (17.5)

Hastaların 9' u (%22.5) üveit tanısını takiben ortalama 33.4 (6-108) ay sonra bir romatolojik hastalık tanısı alırken (Tablo 10), 7 (%17.5) hasta bir romatolojik hastalık tanısını takiben ortalama 17.2 (4-30) ay sonra üveit tanısı aldı (Tablo 11).

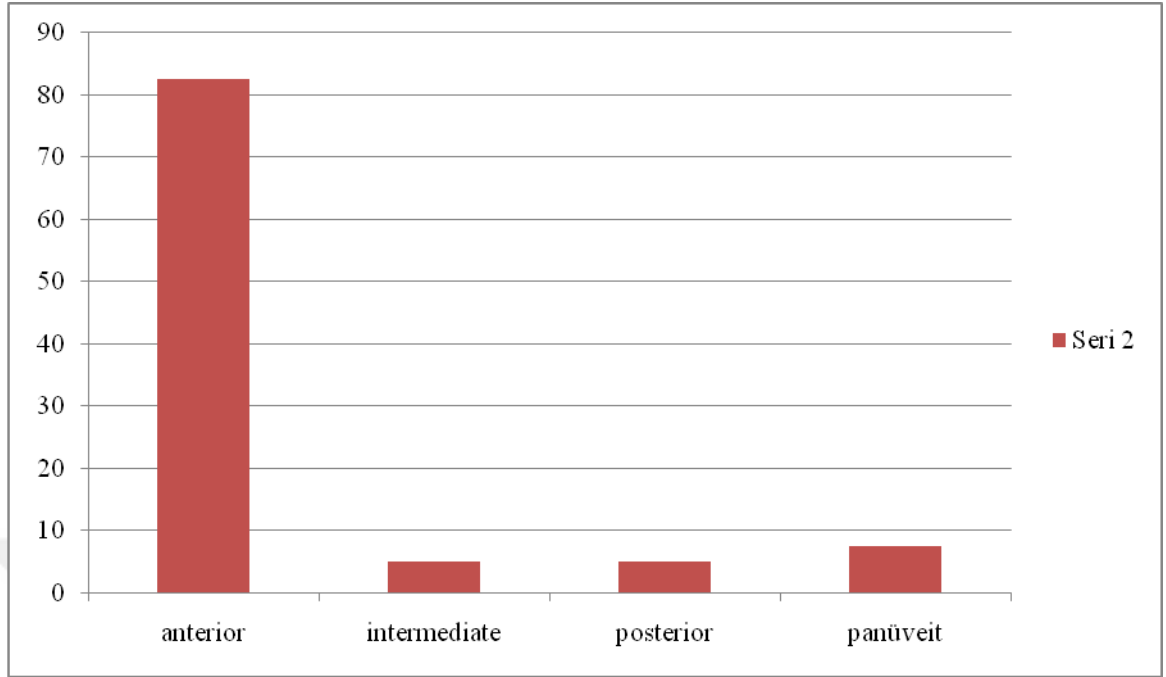
**Tablo 10.** Başlangıçta üveiti olan hastalarda sonradan ortaya çıkan romatolojik hastalıklar ve ortaya çıkış süreleri

Hastalık	n (%)	Hastalık ortaya çıkış süresi (ay)(min-max)
Juvenil idiopatik artrit	8 (20)	
Oligoartiküler JİA	5 (12.5)	20.8 (4-60)
Poliartiküler JİA	1 (2.5)	5
Entezit ilişkili artrit	2 (5)	42 (12-72)
Behçet hastalığı	1 (2.5)	108

**Tablo 11.** Başlangıçta romatolojik hastalık tanısı alan hastalarda üveit tanısına kadar geçen süre

Hastalık	n (%)	Üveit tanı süresi(ay)(min-max)
Juvenil idiopatik artrit	6 (15)	
Oligoartiküler JİA	5(12.5)	15.2(4-30)
Entezit ilişkili artrit	1(2.5)	24
Behçet hastalığı	1(2.5)	12

Hastaların 33 (%82.5)'ünde anterior üveit, 2 (%5)'sinde posterior üveit, 2 (%5)'sinde intermediate üveit, 3(%7.5)'ünde panüveit saptandı. Hastaların 9 (%22.5)'unda sağ göz, 8 (%20)'inde sol göz, 23 (57.5)'ünde bilateral tutulum saptandı (Şekil 3).



**Şekil 3.** Anatomik yerlerine göre üveit tipleri

Oligoartiküler JİA ile takip edilen 20 hastanın 19 (%95)'unda ön üveit, 1 (%5)'inde arka üveit saptandı. Bu hastaların %50'sinde bilateral, %50'sinde unilateral tutulum vardı. ERA tanısı ile takip edilen 3 hastada anterior üveit saptanmış olup; 2'sinde bilateral 1'inde unilateral tutulum vardı. Poliartiküler JİA tanısı ile izlenen 1 hastada tek taraflı arka üveit saptandı. Behçet hastalığı ile takip edilen 3 hastanın 2'sinde ön üveit, 1'inde intermediate üveit vardı. Bu hastaların 2'sinde bilateral, 1'inde unilateral üveit vardı.

**Tablo 12.** Üveit hastalarında laboratuvar bulguları

Test	n (%)
ESH yüksekliği	16 (40)
CRP yüksekliği	11 (37.9)
ANA pozitifliği	19 (47.5)
HLA-B 27 pozitifliği	5 (16.6)

Tanı anında hastaların %40'ında ESH, % %37,9'unda CRP yüksekti. HLA-B27 30 hastada bakıldı ve 5 (%16.6) hastada pozitif saptandı. ANA olguların 19 (%47.5)'unda pozitif saptandı. RF 20 hastada bakıldı ve sonuç tüm hastalarda negatif idi (Tablo 12).

Oligoartiküler JİA ile takip edilen hastaların 10 (%50)'unda, idiopatik üveit ile takip edilen hastaların 7(%53.8)' sinde ANA pozitifliği saptandı.

Üveitin şiddeti ile ESH ve CRP düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı ( $r=-0.79$ ,  $p=0.685$ ;  $r=-0.112$ ,  $p=0.562$ ).

### **Tedavi**

Hastaların tümüne ilk olarak topikal tedavi uygulandı. Ortalama topikal tedavi süresi 11.6 (2-78) ay olarak saptandı. Tanı anında komplikasyon gelişmiş olması ve görme keskinliğinde belirgin düşüş olması nedeni ile 10 (%25) hastaya kısa süreli sistemik steroid tedavisi (1mg/kg/gün dozunda) uygulandı. Ortalama sistemik steroid tedavisi alma süresi 4.4 (1-12) ay olarak saptandı. Üç hastaya subkonjonktival steroid enjeksiyonu uygulandı. Hastaların 17 (%42.5)'sinde üveit inaktivasyonu sağlandı. İnaktivasyon sağlanamayan 23 (%57.5) hastaya topikal tedavilere ek olarak MTX tedavisi başlandı. Tedavi dozu 10mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak başlandı ve inflamasyonun şiddetine göre 20mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak arttırıldı. 15mg/m<sup>2</sup>/hafta'dan yüksek dozlarda subkutan uygulama tercih edildi. Ortalama topikal tedavi ile birlikte MTX kullanım süresi 13.3 ay olarak saptandı. MTX tedavisi verilen 23 hastadan 8 (%34.8)'inde inaktivasyon sağlandı. İnaktivasyon sağlanamayan 15 (%65.2) hastanın almakta olduğu tedavilere adalimumab tedavisi eklendi. Ortalama topikal tedavi ile birlikte adalimumab ve MTX kullanım süresi 18.2 ay olarak saptandı. İki hastada 1 yıllık remisyon sağlanarak almakta olduğu MTX tedavisi azaltılarak kesildi. Bir hastada MTX yan etkisi gözleendiğinden, bir hastada MTX tedavisine uyumsuzluk olması nedeni ile MTX tedavisi kesildi ve sadece adalimumab tedavisine devam edildi. Ondört (%93.3) hastada MTX ve adalimumab tedavilerine devam edilmekte olup; bu hastalarda takip süresince atak gözlenmedi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Tedavi uygulamaları

İlaç	Hasta sayısı n (%)	Tedavi süresi (ay) (ort) (min- max)	Tedaviye yanıt n (%)
<b>Kortikosteroidler</b>			
Topikal tedavi	40(100)	11.6 (2-78)	17 (42.5)
Subkonjonktival enj.	3(7.5)	-	Belirlenemedi
Sistemik steroid	10(25)	4.4 (1-12)	
<b>İmmünbaskılayıcılar</b>			
Metotreksat	23(57.5)	13.3 (5-40)	8 (34.8)
<b>Biyolojik ajanlar</b>			
Adalimumab	15 (37.5)	18.2 (3-36)	14 (93.3)

Uygulanan tedavilerin yan etkileri incelendiğinde sadece bir hastada MTX tedavisi sonrası kolda uyuşma şikayeti gözlemlendi.

### **Komplikasyonlar**

Komplikasyonlar incelendiğinde hastaların 14 (%35)' ünde komplikasyon geliştiği gözlemlendi. İkisinde (%14.2) pupil sineşi, 4 (%28.5) hastada posterior sineşi, 1 (%7.1) hastada anterior-posterior sineşi, 1 (%7.1) hastada maküla ödemi, 2 (%14.2) hastada katarakt, 1 (%7.1) hastada glokom, 1 (%7.1) hastada bant keratopati, 1 (%7.1) hastada intraretinal kist, 1 (%7.1) hastada diyabet geliştiği görüldü (Tablo 14).

Komplikasyon oranlarına bakıldığında son beş yıl öncesi tanı alan hastalarda komplikasyon gelişme oranı %75 olarak saptandı. Son 5 yıl içinde tanı alan hastalarda ise bu oran %25 olarak hesaplandı. Takip süresi 5 yıldan fazla olan hastalarda immünomodülatör tedaviye başlama süresi ortalama 2.5yıl, 5 yıldan az olanlarda ise 9 ay olarak saptanmıştır.

**Tablo 14.** Üveit komplikasyonları

<b>Komplikasyonlar</b>	<b>n (%)</b>
Sineşi	7(50)
Posterior	4(28.5)
Pupil	2(14.2)
Anterior posterior	1(7.1)
Katarakt	2 (14.2)
Makula ödemi	1(7.1)
Bant keratopati	1(7.1)
İntraretinal kist	1(7.1)
İlaç ilişkili	
Diabetes mellitus	1(7.1)
Glokom	1(7.1)

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen üveit olguları tüm üveitlerin % 2.2-10.6' sını oluşturmaktadır (38). Gelişmiş ülkelerde yapılan klinik çalışmalarda üveitin her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğü, ya da kadınlarda bu oranın biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde, üveit erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir (39). JİA ilişkili üveitin ise daha çok kızlarda görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kızlarda üveit görülme oranı belirgin olarak yüksekti ve üveitli hastaların %72.5' i kız, %27.5' i erkek olarak saptandı (Kız/Erkek: 2.6/1). Bunun nedeni hastaların çoğunluğunun JİA ilişkili üveit olması ve bu hastaların da çoğunluğunun oligoartiküler JİA olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan bir çalışmada 1-16 yaş arasındaki üveit olgularında, üveit görülme yaşı ortalama olarak  $10.8 \pm 3.8$  yıl olarak saptanmış olup, olguların %42.8'inde bilateral %57.1 inde unilateral tutulum saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızda ise ortalama üveit görülme yaşı  $8.0 \pm 3.9$  yıl olarak saptandı, hastaların %57.5'inde bilateral 42.5'inde ise tek taraflı tutulum vardı.

Batı ülkelerinde üveitin en yaygın formu akut anterior üveit olarak saptanmıştır ve %75-90 oranında görülmektedir (41). Bizim çalışmamızda hastaların %82.5'inde anterior üveit, %5'inde posterior üveit, %5'inde intermediate üveit, %7.5'inde panüveit saptandı.

Hasta grubumuzda üveitin şiddeti ile sırasıyla ESH ve CRP düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı. Bu durum izlemde göz muayenesinin sistemik inflamatuvar cevaptan daha önemli olduğunu göstermektedir.

Behçet hastalığının yaygın olarak görüldüğü Türkiye’de yapılan önceki çalışmalarda Behçet Hastalığı ile takip edilen çocukluk yaş grubundaki vakalarda üveit %3.5 oranında görülmüştür. Daha çok bilateral tutulum olduğu, tekrarlayan panüveit şeklinde görüldüğü bildirilmektedir (42, 43, 44). Üveit nedeni ile takip edilen 245 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise Behçet hastalığı olguların %2’ sinde üveitten sorumlu bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda ise üveitli hastalarda Behçet hastalığı görülme oranı %7.5 olarak saptanmıştır. Behçet hastalığı ile takip ettiğimiz 3 hastanın 2’sinde ön üveit, birinde intermediate üveit saptanmış olup, bu hastaların 2’sinde bilateral, 1’inde unilateral tutulum bulunmuştur.

Genel olarak pediatrik üveit olgularının %41-67’sinde JİA saptanır (45). Bizim çalışmamızda üveit ve JİA birlikteliği %57.5 olarak saptandı. Üveitin tüm anatomik tipleri JİA ile ilişkili olabilir, fakat en sık anterior üveit görülmektedir (46,47). Heiligenhaus ve ark. (17)’nin yaptığı bir çalışmaya göre en sık anterior üveit (%83) ve daha az sıklıkta posterior üveit (%1), intermediate üveit (%9) ve pan-üveit (%7) saptanmıştır. Bir başka 56 hastalık retrospektif çalışmada anterior üveit oranı %45 olarak saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda oligoartiküler JİA ile takip edilen 20 hastanın %95’inde ön üveit, %5’inde arka üveit saptandı. ERA tanısı ile takip edilen 2 hastada anterior üveit saptanmış olup; 1’inde bilateral 1’inde unilateral tutulum vardı. Poliartiküler JİA tanısı ile izlenen 1 hastada tek taraflı arka üveit saptandı.

Birçok çalışmada JİA alt tiplerinin üveit görülme oranlarını önemli derecede etkilediği gösterilmiştir. Üveit gelişimi açısından en büyük risk altındaki JİA alt tipleri RF (-) poliartiküler JİA, ANA (+) oligoartiküler JİA, psöriatrik JİA olarak bildirilmektedir (49). Tipik olarak JİA’da bilateral granülomatöz olmayan ön üveit görülür (20). Yapılan bir çalışmada üveit ve JİA tanıları ile izlenen hastaların %75’inde oligoartiküler JİA saptanmıştır. Buna karşın sistemik JİA ve RF (+) JİA da üveit (<%1) nadirdir (6, 50). Bizim çalışmamızda üveiti olan JİA’lı hastalar; %86 oligoartiküler JİA, %5 poliartiküler JİA, %10 ERA ile ilişkili idi.

Literatür incelendiğinde JİA ve üveitli hastalarda, sadece JİA ile takip edilen hastalara oranla, daha yüksek ANA pozitifliği saptanmıştır. ANA negatif hastalarda üveit görülme insidansı, ANA pozitif hastalara göre daha düşüktür (6). Stoffel ve ark. (46) tarafından yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz olmayan 70 üveitli hastanın %70-90 ‘ında

ANA pozitifliği saptanmıştı. Bir başka oligoartiküler JİA ile takip edilen 256 çocuk ile yapılan bir çalışmada ANA (+) hastalarda %30 oranında üveit saptanırken; ANA (-) hastalarda %3 oranında üveit saptandığı bildirilmiştir (48). Bizim çalışmamızda üveitli hastaların %47.5'inde ANA pozitif olarak saptandı. JİA ile takip edilen üveitli hastaların %45.8'inde ANA pozitif saptanmış olup, oligoartiküler JİA ve üveitli hastalarda ANA pozitifliği %50 olarak saptandı.

HLA B 27 genel olarak daha büyük çocuklarda akut ağrılı üveit, fotosensitivite ile ilişkili bulunmuştur. HLA ile üveitlerin ilişkisi incelendiğinde HLA B 27 ile üveitlerin ilişkili olduğu bulunmuştur (49,51). Bizim çalışmamızda üveit ile takip edilen hastalarımızda HLA B 27 % 16.6 oranında pozitif olarak saptanmıştır.

Okuler komplikasyonu olan hastalarda üveit ve artrit tanısı arasındaki süre kısadır. Artrit semptomları ile üveit gelişimi arasındaki sürenin kısa olmasının şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastaların %10-14'ünde artritlen önce üveit gelişir. Bu çocukların görme prognozları daha kötüdür (49). Dörtüyzaltısında üveit bulunan 3271 JİA hastası ile yapılan çok merkezli bir çalışmada %10 hastada üveit, artritlen önce ortaya çıkmıştır. %48'inde üveit ve artrit eş zamanlı veya ilk 6 ay içinde ortaya çıkmıştır. %19'unda üveit 6-24 ay arasında ortaya çıkmıştır (17, 52). Bizim üveit ile takip edilen hastalarımızda romatolojik hastalık ortaya çıkış süresi ortalama 33 ay olarak saptanmıştır. JİA tanısı alan hastalarda ise bu oran ortalama 24 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların %62.5'inde ilk 1 yıl içinde JİA gelişti. Tüm hastalar 6 yıl içerisinde JİA tanısı aldı. Romatolojik hastalık nedeni ile takip edilen hastalarda ise üveit ortaya çıkış süresi ortalama 17 ay olarak saptandı. Göz komplikasyonu gelişen 14 hastanın %50 si ilk olarak üveit tanısı almıştır. % 35'inde üveit ve romatolojik hastalık tanısı aynı anda konmuştur ve %15'inde öncelikli olarak romatolojik hastalık tanısı konmuştur. Bu da önce üveit gelişen olgularda veya üveit ve artrit tanısı arasındaki sürenin kısa olmasının çocuklarda görme prognozunu kötü etkilediğini desteklemektedir.

Kortikosteroidler tipik olarak JİA ilişkili üveit tedavisinde ilk tedavi olarak uygulanabilmektedir. Özellikle inflamasyonun hızlı kontrolünün gerekli olduğu veya görme tehditi olan hastalarda 1-2 mg/kg/gün sistemik steroidler kullanılabilir (53). Fakat bazı vakalar tek başına steroid ile tedavi edilemez, artan dozlar gerekebilir. Aynı

zamanda çocuklarda ciddi yan etkileri nedeni ile steroid kullanımı sınırlıdır (54). Bizim çalışmamızda da 10 hastaya (%25) tanı anında gözde yoğun inflamasyon saptanması ve takibinde komplikasyon gelişmiş olması nedeni ile kısa süreli steroid tedavisi 1mg/kg/gün dozunda uygulandı ve ortalama steroid tedavisi verilme süresi 4.4 ay olarak saptandı.

Steroid dışı uzun süreli tedavi seçenekleri arasında antimetabolitler, alkilleyici ajanlar ve biyolojik ajanlar bulunmaktadır. Üç aylık topikal tedavi sonrası yeterli inflamasyon kontrolünün sağlanamamış olması veya sistemik steroid sonrası üveitin tekrar nüks etmesi immunomodülatör tedavi endikasyonudur (53). İmmünomodülatör tedavide birinci tercih çocukluk çağında etkinlik ve güvenilirliği iyi bilinen ve kanser riskini arttırmadığı saptanmış olan MTX'tir (31). Yüzyirmibirinde JİA eşlik eden 135 enfeksiyöz olmayan üveitli hasta ile yapılan bir çalışmada %73 hastada inflamasyonun MTX ile tedavi edilebildiği görülmüştür. 15mg/m<sup>2</sup>/gün ile tedaviye başlanmış olup doz oral olarak 20 mg, subkutan olarak 25 mg'a kadar çıkmıştır (55). Foeldvari ve ark. (55) tarafından 467 JİA ilişkili üveit hastası ile yapılan çalışmada, MTX tedavisi sonrası ortalama remisyon süresi 4.2 ay olarak belirlenmiştir. Remisyon elde edilenlerde ise bu süre 10.3 ay olarak belirlenmiştir.

MTX kesilmesi sonrası nüks oranları hakkında yapılan bir çalışmada JİA ilişkili üveiti olan 22 hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama 1.5 yıl remisyon süresinden sonra %59 hastada MTX tedavisi kesilebilmiştir. Relaps süresi, 3 yıldan uzun tedavi almış olmak, yaşın 8'in üstünde olması ve tedavi kesilmeden önceki 2 yıl remisyonunda olmakla ilişkilendirilmiştir. İnaktif hastalık döneminde 1 yıl MTX tedavisini uzatmanın relaps oranlarını %93 azalttığı gösterilmiştir (56). Sonuç olarak literatür incelendiğinde en az 1 yıllık inaktivasyon sonrası MTX tedavisinin kesilebileceği, eğer görme bozukluğu varsa bu sürenin iki yıla çıkarılması önerilmektedir (53, 55). Bizim çalışmamızda 23 hastaya topikal tedavi ve MTX tedavisi verilmiş olup 8 (%34.8)'inde inflamasyon kontrolü sağlanmıştır. Ortalama kullanım süresi 13.3 ay olarak saptanmıştır. 2 hastada 1 yıl inflamasyon kontrolü sağlanarak ilaç kesilmiştir.

Üç aylık MTX tedavisine yanıt alınamayan veya inflamasyonda kötüleşme olan olgularda ikinci basamak tedavi olarak biyolojik ajan kullanımı düşünülebilir. Enfeksiyöz olmayan üveit için tedavi etkinliğinin yüksek olması, düşük yan etki profili

nedeni ile anti-TNF- $\alpha$  tedavisi çocukluk yaş grubunda iyi bir tedavi seçeneğidir (54,57, 58). Simonini ve ark. (59)'nın yaptığı 229 hastalık bir çalışmada infliksimab ve adalimumab tedavilerinin benzer etkinliğe sahip olduğu ve etanerseptten daha etkin olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde adalimumab için tedaviye yanıt %87, infliksimab için %72 ve etanersept için %33 olarak belirlenmiştir (60). Prospektif 16 pediatrik üveit hastası ile yapılan 3 yıllık çalışmada adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, infliksimab ile tedavi edilen hastalara göre daha uzun remisyon süresi elde edilmiştir (54). Onaltı infeksiyöz olmayan üveit hastası ile yapılan çalışmada 12 hastada remisyon elde edilmiş olup 40. ayda hastaların %60'ı hala remisyonunda olarak saptanmış (60). Bizim çalışmamızda MTX tedavisine yanıt alınamayan 15 hastaya adalimumab tedavisi eklenmiş olup bu hastaların %93'ünde inflamasyon kontrolü sağlanmıştır. Ortalama kullanım süresi 18 ay olarak saptanmıştır. Bir hastada bir yıllık inflamasyon kontrolü sağlanmış olup adalimumab tedavisi kesilmiştir. Diğer hastaların tedavisi devam etmektedir.

Daha önce yayınlanan çalışmalarda tipik olarak görülen komplikasyonlar katarakt (%19-81), glokom (%8-38), band keratopati (%7-70), posterior sineşi(%8-75) okuler hipotoni (%19) şeklindedir (17, 61). Görme kaybı daha çok katarakt, band keratopati, maküler ödem ile ilişkili bulunmuştur (62). İran'da yapılan bir çalışmada %66 oranında komplikasyon gözlenmiş olup en sık posterior sineşi görülmüştür. Daha az sıklıkta katarakt ve maküler ödem gözlenmiştir (63). Bizim çalışmamızda hastaların %35' inde komplikasyon geliştiği gözlemlendi. En sık gözlenen komplikasyon posterior sineşi (%28.5) oldu ve önceki çalışmalarla benzerdi. Hastaların %14.2'sinde pupil sineşisi, %14.2'sinde katarakt saptandı. Daha az sıklıkta ve eşit oranda (%7.1) anterior-posterior sineşi, makula ödemi, glokom, bant keratopati, intraretinal kist ve diyabet geliştiği görüldü.

Komplikasyon oranlarına bakıldığında son beş yıldan önce tanı alan hastalarda komplikasyon gelişme oranı %75 olarak belirlenirken son 5 yıl içinde tanı alan hastalarda bu oran %25 olarak hesaplandı. Takip süresi 5 yıldan fazla olan hastalarda immünomodülatör tedaviye başlama süresi ortalama 2.5 yıl, 5 yıldan az olanlarda ise 9 ay olarak saptanmıştır. Son beş yılda komplikasyon oranının üçte iki oranında azalmasının inflamatuvar üveiti olan hastaların bu dönemde daha standart takip edilmesi ve biyolojik ilaçların zamanında tedaviye eklenmesi ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk sınırlılık çalışma geriye dönük hasta incelemesi şeklinde yapıldığı için hastaların verilerine ulaşımında eksiklikler olmasıdır. İkinci sınırlılık hasta sayısının azlığı olup; verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmıştır. Üçüncü sınırlılık ise dosya incelemesi son on yıllık dönemi kapsadığından bu sürede izlemde ve tedavilerde bir standardizasyon olmamasıdır.

Sonuç olarak; çocukluk çağının enfeksiyöz olmayan inflamatuvar üveitlerinin büyük kısmı romatolojik hastalıklarla ilişkili olup, olguların büyük çoğunluğunu JIA ilişkili üveit oluşturmaktadır. İkinci en sık neden ise idiyopatik üveittir. Romatolojik hastalık ile ilişkili üveitlerin önemli bir kısmında üveit ilk bulgu olmaktadır ve romatolojik hastalığa ait bulgular üveit bulgularından yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle izole üveit saptanan tüm çocukların olası gelişebilecek bir romatolojik hastalık açısından uygun izlemi çok önemlidir. Diğer taraftan çocukluk çağı üveitinin tanı ve tedavisi zor olup; dikkatli bir şekilde ele alınmazsa ciddi komplikasyonlara ve sonuç olarak görme kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle komplikasyon gelişmeden erken tanı konması ve immünomodülatuar tedavinin geciktirilmemesi gerekmektedir. Kortikosteroidler ilk tedavi olarak uygulanabilmektedir. Üç aylık topikal tedavi sonrası yeterli inflamasyon kontrolünün sağlanamamış olması veya sistemik steroid sonrası üveitin tekrar nüks etmesi immünomodülatör tedavi için endikasyonlar olup, immünomodülatör tedavide birinci tercih, çocukluk çağında etkinlik ve güvenilirliği iyi bilinen ve kanser riskini arttırmadığı saptanmış olan metotreksat olabilir. Üç aylık MTX tedavisine yanıt alınamayan veya inflamasyonda kötüleşme olan olgularda ikinci basamak tedavi olarak biyolojik ajan kullanımı düşünülebilir. Enfeksiyöz olmayan üveit için tedavi etkinliğinin yüksek olması, düşük yan etki profili nedeni ile anti-TNF- $\alpha$  tedavisi çocukluk yaş grubunda iyi bir tedavi seçeneğidir.

Bizim görüşümüze göre, inflamatuvar üveiti olan çocuklarda hastalığın izlemi, tedavi seçimi ve hastalığın yönetimi çocuk romatoloji uzmanları ve göz hekimlerinin ortak sorumluluğundadır. Dolayısıyla bu iki disiplinin bu hastalığın yönetiminde iş birliği içinde olmasının gerekliliği açıktır.

## 6. SONUÇLAR

1. İnfeksiyöz olmayan inflamatuvar üveitli çocukların olası romatolojik hastalık gelişimi açısından uygun izlemi önemlidir.
2. Romatolojik hastalığı olan, özellikle JIA ve Behçet hastalığı tanısı alan çocukların da olası üveit gelişim açısından uygun izlemi önemlidir.
3. Üveit görme kaybına kadar gidebilen komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir.
4. Kortikosteroid ve immünmodülatör tedaviye rağmen 3 ayda remisyon sağlanamayan hastalarda biyolojik ilaçlar ile tedavi geciktirilmemelidir
5. Bu çocukların yönetimi çocuk romatoloji uzmanları ve göz hastalıkları uzmanları tarafından iş birliği içinde yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med* 2016;16:125-36
2. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep* 2014;6:41 doi: 10.12703/P6-41
3. Dajee KP, Rossen JL, Bratton ML, Whitson JT, He YG1. A 10-year review of pediatric uveitis at a Hispanic-dominated tertiary pediatric ophthalmic clinic. *Clin Ophthalmol* 2016;22;10:1607-12
4. Maleki A, Lamba N, Ma L, Lee S, Schmidt A, Foster CS. Rituximab as a monotherapy or in combination therapy for the treatment of non-paraneoplastic autoimmune retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2017;11:377-385.
5. Boxling B. Kanski's Clinical Ophthalmology (8nd ed). Saunders Ltd, China 2016, pp. 395-455 .
6. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:92.
7. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
8. Eser E, Soylu M. Arka Üveitler. In: Aydın P, Akova Y.(eds), *Temel Göz Hastalıkları* (3. Baskı) Güneş Basımevi, 2011:229-42.
9. Topalkara A. Akut Üveitler. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi* 2006;2(42):49-56.
10. Sızmaç S. Kırmızı Göz Nedenleri-Üveitler. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2012;42:12
11. Foeldvari I. Ocular involvement in juvenile idiopathic arthritis: classification and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:271-7.

12. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-81.
13. Chorich LJ, Klisovich DD, Foster CS. Principles of Diagnosis and Therapy. In: Foster CS, Vitale AT (eds), *Diagnosis & Treatment of Uveitis*; ( 2nd ed ) Jaypee Brothers Medical Publisher, India 2013, pp:101-31
14. Eveline Y. W. Angela Y. Bryan. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Stanton K, Geme S, Behrmen S (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (19nd ed.) Elsevier Saunders, Philadelphia 2011, pp: 1160-71
15. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of Antiinflammatory Treatment on the onset of uveitis in juvenile Idiopathic arthritis: Longitudinal analysis from Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res* 2016;68:46-54.
16. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Sep;46:2392-401.
17. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. 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;46:1015-9.
18. Çabuk KŞ, Taşkapılı M, Akçay M, Kırgız A, Mert M, Yılmaz T. Üçüncü Basamak Merkeze Başvuran Üveit Hastalarının Etiyolojik ve Demografik Özellikleri. *İstanbul Med J* 2013; 14: 97-101
19. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35:777-85.
20. Reiff A, Kadayifcilar S, Özen S. Rheumatic inflammatory eye diseases of childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:801-32.

21. Ravindran TR, Yukiko K, Suzanne L, Kathleen H, David SC. Retrospective Case Review of Pediatric Patients with Uveitis Treated with Infliximab. *Ophthalmology* 2006;113:308–314
22. Benitah NR, Sobrin L, Papaliodis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet’s disease. *Semin Ophthalmol* 2011;26(4-5):295-303
23. Paovic J, Paovic P, Sredovic V, Jovanovic S. Clinical Manifestations, Complications and Treatment of Ocular Sarcoidosis: Correlation between Visual Efficiency and Macular Edema as Seen on Optical Coherence Tomography. *Semin Ophthalmol* 2016;14:1-8.
24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ;40:1725.
25. Del Principe D, Pietraforte D, Gambardella L, et al. Pathogenetic determinants in Kawasaki disease: the haematological point of view. *J Cell Mol Med* 2017; 21:632-639
26. Choi HS, Lee SB, Kwon JH, Kim HS, Sohn S, Hong YM. Uveitis as an important ocular sign to help early diagnosis in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2015;58:374-9.
27. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, 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;120:186-92.
28. Zierhut M, Doycheva D, Biester S, Stübiger N, Kümmerle-Deschner J, Deuter C. Therapy of uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:131-52.29.
29. Aktekin LA, Eser F, Bodur H, Tutoglu A. Effect of oral to subcutaneous switch of methotrexate on disease activity in rheumatoid arthritis patients/Romatoid artritli hastalarda oral metotreksat tedavisinden subkutan metotreksat tedavisine

- gecilmesinin hastalık aktivitesine etkisi. *Turkish J Rheumatol* 2009;24:140-4.
30. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;133:266-8.
  31. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmun Rev* 2010;9:674-83.
  32. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:1121-33.
  33. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol* 2013;40:74-9.
  34. Kasapçopur Ö, Barut K. Jüvenil idiyopatik artrit tedavisi ve yeni tedavi seçenekleri. *Türk Pediatri Ars* 2015; 50: 1-10
  35. Metindoğan S, Akova YA, Güngör SG, Baskın E. Pediatrik üveit olgularında etyoloji ve klinik özellikler. *Turk J Ophthalmol* 2009;39:393-8.
  36. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009;116:1544-51.
  37. Dougados M1, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 ;34:1218-27.
  38. BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005;89:444-8.

39. Ayyıldız Ö, Durukan AH, Sobacı G, Erdurman FC, Hürmeriç V. Pediyatrik üveitli olgularımızda klinik özellikler. *Gulhane Tıp Dergisi* 2012;54:15-18
40. Gautam N, Singh R, Agarwal A, Yangzes S, Dogra M, Sharma A, et al. Pattern of Pediatric Uveitis at a Tertiary Referral Institute in North India. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;21:1-7.
41. Chang JH-M, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:263-79.
42. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6:259-69
43. Citirik M, Berker N, Songur MS, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *J AAPOS* 2009;13:391-5.
44. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: a descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1114-9.
45. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:375-83.
46. Stoffel P, Sauvain M-J, Vigier R, Beretta-Piccoli B, Ramelli G, Bianchetti M. Non-infectious causes of uveitis in 70 Swiss children. *Acta Paediatr* 2000;89:955-8.
47. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJ, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol* 2016;61:197-210.
48. Felekis T, Aspiotis M. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: Data from a region in western Greece. *Clin Ophthalmol* 2010;4:343-7.
49. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumtol* 2013;8:109-21.

50. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:281-90.
51. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001;108:2071-5.
52. Kotaniemi K, Kaipiainen-Seppänen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:119-22.
53. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:27.
54. Amin RM, Miserocchi E, Thorne JE, Hornbeak D, Jabs DA, Zierhut M. Treatment options for juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:81-90.
55. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:362-5.
56. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology* 2013;52:825-31.
57. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B, Meini A, Moramarco F, Iannone F. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes* 2014;7:316.
58. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575-81.
59. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current Evidence of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach of Individual Drugs. *Arthritis Care Res* 2014;66:1073-84.

60. Breitbach M, Tappeiner C, Böhm MR, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Thanos S, et al. Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:171-7.
61. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299-306.
62. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:19.
63. Rahimi M, Oustad M, Ashrafi A. Demographic and clinical features of pediatric uveitis at a tertiary referral center in Iran. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016;23:237

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ceyda ARSLANOĞLU'na ait "İnflamatuvar Üveit ve Tedavisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 11./04/2017

Başkan : Prof. Dr. Ruhan Düzüncel



Üye : Prof. Dr. Zübeyde Gündüz



Üye : Doç. Dr. Fidan BAŞTUĞ

