



Enfeksiyöz Olmayan Pediatrik Üveit Hastalarının Takip Bulguları

Follow-up Findings of Non-infectious Pediatric Uveitis Patients

✉ Zahide Ekici Tekin*, ✉ Gülçin Otar Yener**, ✉ Selen Akbulut***, ✉ Ebru Nevin Çetin****, ✉ Selçuk Yüksel*****

*Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
**Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
***Zile Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Tokat, Türkiye
****Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
*****Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada çocuk romatoloji ve göz hastalıkları bölümlerinde takip edilen enfeksiyon dışı pediatrik üveit hastalarının demografik verileri ve klinik takipleri hakkında bilgi vermek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük kesitsel yapılan çalışmaya Ocak 2013-Haziran 2019 yılları arasında 16 yaşından önce üveit tanısı alan, en az 6 aydır takip edilen ve takiplerine düzenli gelen 46 olgu dahil edildi. Hastaların demografik verileri, üveit özellikleri, alta yatan hastalıkları, sistemik tedavi modaliteleri, ilaç yan etkileri, üveit komplikasyonları ve cerrahi işlem durumları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 46 hastanın 83 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama üveit tanı yaşı $9,2 \pm 4,5$ (1,6-15,6) yıl, ortalama üveit takip süreleri 54 ± 41 (6-191) ay olarak bulundu. Yirmi bir (%45,7) hastada üveitin romatolojik hastalık zemininde olduğu belirlendi. En sık juvenil idiopatik artrit görüldü (%23,9). Görme keskinliği kategorize edildiğinde, 6 (%7,2) gözde orta, 4 (%4,8) gözde ağır ve 1 (%1,2) gözde körlük düzeyinde kaydedildi. Tedavide metotreksat en sık tercih (%87) edilen sistemik immünespresif ajan olarak tespit edildi. Dirençli olguların (%73,9) tedavisine adalimumab eklendi. Otuz beş (%76,1) hastada üveite ya da üveit tedavisine ikincil olarak en az 1 gözde komplikasyon saptandı. Tedavi altında gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni posterior sineşi (11 göz, %13,2) idi.

Sonuç: Görme keskinliğinin korunması açısından pediatrik üveit erken tanımalı ve özellikle persistan/kronik olgularda etkin sistemik tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Üveit, immünespresif tedavi, adalimumab, tocilizumab, komplikasyon

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to describe the demographic and clinical findings of children with uveitis at a tertiary pediatric rheumatology and ophthalmology center.

Materials and Methods: A retrospective cross-sectional study was conducted with 46 patients who were diagnosed with uveitis before the age of 16 years and were followed regularly for at least 6 months between January 2013 and June 2019. Demographic data, uveitis characteristics, underlying diseases, systemic treatment modalities, drug side effects, complications, and surgical intervention were evaluated.

Results: Eighty-three eyes of 46 patients were included in the study. The mean age at diagnosis of uveitis was 9.2 ± 4.5 (1.6-15.6) years, and the mean uveitis follow-up period was 54 ± 41 (6-191) months. Twenty-one patients (45.7%) had uveitis associated with rheumatologic diseases. Juvenile idiopathic arthritis was the most common disease (23.9%). Visual acuity was categorized as moderately

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zahide Ekici Tekin, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: zahide20@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-5446-667X
Geliş Tarihi/Received: 04.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.02.2021

Cite this article as: Ekici Tekin Z, Otar Yener G, Akbulut S, Çetin EN, Yüksel S. Follow-up Findings of Non-infectious Pediatric Uveitis Patients. Turk J Ophthalmol 2021;51:351-357

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

impaired in 6 eyes (7.2%), severely impaired in 4 eyes (4.8%), and blindness in 1 eye (1.2%). Methotrexate (87%) was the most frequently used systemic immunosuppressive agent in treatment. Adalimumab (73.9%) was added to treatment in resistant cases. Thirty-five patients (76.1%) had complications in at least 1 eye secondary to uveitis or uveitis treatment. Posterior synechia (11 eyes, 13.2%) was the most common complication during treatment.

Conclusion: In order to preserve visual acuity, pediatric uveitis should be recognized early and especially persistent/chronic cases should be started on effective systemic treatment immediately.

Keywords: Uveitis, immunosuppressive therapy, adalimumab, tocilizumab, complication

Giriş

Üveit, temelde gözün damar ve pigmentten zengin uvea tabakasının yangısal durumunu ifade etse de; yakın komşuluktan dolayı vitreus, retina ve retinal vasküler yapılar enflamatuvar süreçten etkilenebilmektedir. Geniş anlamı ile üveit denilince akla gelen intraoküler enflamasyondur.

Üveit serilerinde sıklığı %10-15 aralığında seyreden pediatrik üveitin tanı, takip ve tedavisinde kendine has zorluklar mevcuttur.^{1,2,3} Çocukluk çağında üveitin insi karakteri, çocuk hastanın şikayetlerini yeterince ifade edememesi ya da göz muayenesine yeterince uyum göstermemesi tanıyı geciktirmektedir. Daha da önemlisi çocukluk çağı üveitleri daha ağır seyretme ve kronikleşme eğilimindedir. Tüm bu olumsuzluklar görme kaybına kadar gidebilecek komplikasyonların sıklığını artırmaktadır.^{3,4} Bu nedenle dirençli üveit olgularında gerek sistemik tedavinin başlanması, gerekse altta yatabilecek romatolojik bir hastalığın tespiti çocuk romatoloji izlemine gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada göz ve çocuk romatoloji kliniklerinin beraber takip ettiği üveit hastalarının demografik verileri, üveit özellikleri, altta yatan romatolojik hastalıkları, tedavi modaliteleri, takiplerinde gelişen komplikasyonlar ve ilaç yan etkileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Etik kurul onayını takiben geriye döntük kesitsel yapılan çalışmaya Ocak 2013-Haziran 2019 yılları arasında göz kliniğinde non-enfeksiyöz üveit tanısı konan, etiyojik açıdan incelenmesi ve sistemik tedavinin düzenlenmesi için çocuk romatoloji kliniğine yönlendirilen 57 üveit hastasının dosyası incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 16 yaşından önce üveit tanısı almak, en az 6 aydır takip altında olmak, takiplerine düzenli gelmek ve dosya verilerinde eksiklik olmaması olarak belirlendi. Bu kriterleri karşılayan 46 olgu çalışmaya alındı.

Hastaların demografik verileri, üveit özellikleri, altta yatan hastalıkları, sistemik tedavi modaliteleri, ilaç yan etkileri, üveit komplikasyonları ve cerrahi işlem durumları değerlendirildi. En son yapılan göz muayenelerindeki Snellen eşeli ile değerlendirilmiş olan düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri not edildi. Göz içi basınç, ön ve arka segment muayene bulguları kaydedildi. Hastaların görme düzeyleri Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre tanımlandı.⁵ İyi gören gözde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 3/60 ve altında olması körlük, 3/60- ≤6/60 arası ağır, 6/60- ≤6/18 arası orta görme kaybı olarak kabul edildi.⁶

Üveit kategorizasyonu uluslararası üveit çalışma grubu tarafından belirtilen kriterlere göre düzenlendi. Hastalar bu kriterlere göre ön üveit (öncelikli enflamasyon bölgesi ön kamara; iritis, iridosiklit ve ön siklit varlığı), orta üveit (öncelikli enflamasyon bölgesi vitreus; pars planit, arka siklit, hyalit varlığı), arka üveit (öncelikli enflamasyon bölgesi retina/koroid; koroidit, koryoretinit, retinit, nöroretinit varlığı), panüveit (tüm bölgelerde tutulum) olarak gruplandırıldı.⁷

Hastalar üveitin anatomik lokasyonuna göre ön, orta, arka, panüveit olarak, tutulan göze göre sağ, sol, bilateral olarak ve etiyojiye göre sınıflandırıldı.

Takip sıklığımız kılavuzlarda belirtilen şekilde yapılmaktadır. Stabil üveiti olan hastalarda izlem süremiz 2-3 ay arasında, topikal steroidin azaltıldığı dönemde 3-4 haftanın altında, sistemik tedavinin azaltıldığı dönemde 2 ayın altında aralıklarla izlem gerçekleştirilmiştir.⁸

Kontrol altındaki üveit; inaktif üveit ya da enflamasyona sekonder yeni gelişen komplikasyon olmaması kaydıyla ön kamarada 1 pozitifin altında hücre bulunması olarak kabul edildi. Ön kamara hücresinin 1 pozitif ya da daha çok olması, enflamasyona bağlı yeni bulgu/komplikasyon gelişmesi olarak üveitte kontrol kaybı olarak değerlendirildi.^{7,8}

Hastalara; juvenil idiopatik artrit (JİA) tanısı "International League of Associations for Rheumatology" (ILAR) tanı kriterlerine göre, BH tanısı 2015 yılında yayınlanan pediatrik behçet tanı kriterlerine göre, tübülointerstisyel nefrit ve üveit (TİNU) tanısı eşlik eden böbrek patolojisinin biyopsi ile gösterilmesi ile, sarkoidoz tanısı ise klinik olarak konuldu.^{9,10}

Bulgular

Çalışmaya 46 hastanın 83 gözü dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, unilateral/bilateral tutulum oranı, üveit lokalizasyonu, komplikasyon ve cerrahi müdahale oranları Tablo 1'de özetlendi. Hastaların ortalama üveit tanı yaşı 9,2±4,5 yıl (ortanca: 8,3; aralık: 1,6-15,6), ortalama üveit takip süreleri 54±41 ay (ortanca: 49; aralık: 6-191) olarak belirlendi.

Yirmi bir (%45,7) hastada üveitin romatolojik hastalık zemininde, 25 (%54,3) hastada idiopatik olduğu belirlendi (Tablo 2). JİA en sık görülen sistemik hastalık oldu (%23,9) ve sadece ön üveit şeklinde tutulum gösterdi (11 olgu). Olgular, 8 oligoartiküler, 2 poliartiküler ve 1 entesit ilişkili JİA şeklindeydi. Üveit tanısı 8 hastada JİA tanısından sonra, 2 hastada eş zamanlı, 1 hastada eklem bulgularından önce konuldu.

Sarkoidoz; 2 hastada sistemik organ tutulumu olmadan sadece üveit ile başlayan muhtemel sarkoidoz, diğer 2 hastada genetik geçişli sarkoidoz (Blau sendromu) ve erken başlangıçlı erişkin tip sarkoidoz olarak saptandı. Behçet üveiti ile takip

ettiğimiz 4 hastanın hepsinde oral aft, 2 hastada genital aft, 1 hastada deri ve vasküler tutulum mevcuttu. Her iki TİNU hastamız kreatinin yüksekliği nedeni ile takip edilirken ön üveit geliştirdi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ilk vizitte ortalama $0,29 \pm 0,59$ LogMAR (ortanca: 1, aralık 0-3), son vizitte ise $0,15 \pm 0,30$ LogMAR (ortanca: 1, aralık 0-1,3; $p=0,04$, Wilcoxon) saptandı. Görme keskinliği kategorize edildiğinde, 6 (%7,2) gözde orta, 4 (%4,8) gözde ağır ve 1 (%1,2) gözde körlük düzeyinde kaydedildi. Ortalama atak sayısı $3,6 \pm 2,3$ (ortanca: 3; aralık: 1-9) idi.

Lokal üveit tedavisi sadece 2 (%4,3) hastada etkili olurken, lokal tedavi ile kontrol altına alınamayan 44 (%95,7) hastaya kısa süreli sistemik steroid 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün), 10 (%21,7) hastaya ek olarak perioküler steroid enjeksiyonu uygulandı. Tanı anında komplikasyonlu üveiti (7 hasta), sistemik kortikosteroidle dirençli üveiti (27 hasta) ya da ek sistemik hastalığı olan (10 hasta) toplam 44 (%95,7) hastaya sistemik immünosupresif olarak metotreksat (40 hasta, %87) 15 mg/m²/hafta (subkütan, maksimum 25 mg/doz) ya da azatioprin (4, %8,4) 1-2 mg/kg/gün (oral, maksimum 150 mg/gün) başlandı. Metotreksat başlanan 25 hasta ön, 10 hasta orta, 2 hasta arka ve 3 hasta panüveit tutulumuna sahipti. Azatioprin kullanan 2 hastada ön ve diğer 2 hastada panüveit vardı (Tablo 3). En sık tercih edilen sistemik immünosupresif

ajan olan metotreksatın kullanma süresi ortalama 42, $40 \pm 41,68$ ay (ortanca: 28,50; aralık: 3-190) idi.

Sistemik immünosupresif tedavisi altındaki 34 hastada (%73,9) üveit kontrol altına alınamadı. İmmünosupresif tedaviye yanıtız üveitlerin daha çok idiyomatik ve ön bölge tutulumlu üveitler olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Bu hastalara anti-TNF ajan (adalimumab) eklendi (Tablo 3). Hastaların adalimumab 24 mg/m²/2 hafta (subkütan, maksimum 40 mg/doz) kullanma süreleri ortalama 31, $50 \pm 21,39$ ay (ortanca: 27; aralık: 6-84) olarak belirlendi. Adalimumab tedavisi altında üveit atağı devam eden 10 (%21,7) hastada tedavi uygulama sıklığı artırıldı ve aynı dozda haftada bir enjeksiyona geçildi. Hastalardan 6 tanesinin atağı ortalama $11,67 \pm 5,28$ ay (ortanca: 12; aralık: 6-20) sonra kontrol altına alınınca normal enjeksiyon aralığına (2 haftada bir) geri dönüldü. Bir yıl boyunca almış olduğu adalimumab tedavisine rağmen dirençli makula ödemi nedeniyle bir hastaya alternatif tedavi olarak interlökin-6 antagonisti (tosilizumab) 8 mg/kg/2 hafta (intravenöz infüzyon, maksimum 400 mg/doz) başlandı.

Üveit atağı kontrol altında olan 5 hasta ilaçsız izlenmektedir. İlaçsız izlenen 2 hasta lokal tedavi ve kısa süreli sistemik steroid, 2 hasta 12 ay metotreksat ve 1 hasta 108 ay metotreksat ve 54 ay adalimumab sonrasında ilaçsız izleme geçilebildi. Üveit atağı kontrol altında olup ilaç ile izlenen diğer hastaların izlemi şöyledi. Adalimumab ve metotreksat kullanan 2 hastada adalimumab altında 24 ay atak gözlenmediği için adalimumab kesilerek metotreksat ile tedaviye devam edildi. İki hastada da adalimumab sıklığı 3 haftaya çıkıldı. Tedavi kesilme aşamasında önce adalimumab daha sonra metotreksat kesildi. İlk aşamada ilaç aralıkları açıldı daha sonra dozlar azaltıldı. İlaç kesme aşamasına gelen tüm üveit hastaları idiyomatik üveit kategorisindeydi.

Sistemik tedavi altında gelişen göz dışı komplikasyonlar intolerans (metotreksat, 6 hasta, %13) ve karaciğer toksisitesi (azatioprin, 1 hasta, %2,2) idi. Biyolojik ajan kullanan 3 hastaya tarama testi pozitifliği (hastalık bulgusu izlenmeksizin) nedeniyle 9 ay izoniazid tedavisi verildi.

Yedi hastada tanı anında olmak üzere toplam 35 (%76,1) hastada üveite ya da üveit tedavisine ikincil olarak en az 1 gözde komplikasyon saptandı. Bu komplikasyonlar; glokom, katarakt, posterior sineşi, bant keratopati, makula ödemi ve retina dekolmanıydı (Grafik 1). Tedavi altında gelişen

Cinsiyet	Kız	20 (%43,5)
	Erkek	26 (%56,5)
Göz tutulumu	Unilateral	9 (%19,6)
	Bilateral	37 (%80,4)
Üveit lokalizasyonu	Ön	27 (%58,7)
	Orta	12 (%26,1)
	Arka	2 (%4,3)
	Pan	5 (%10,9)
Komplikasyon	Var	35 (%76,1)
	Yok	11 (%23,9)
Cerrahi girişim	Var	13 (%28,3)
	Yok	33 (%71,7)

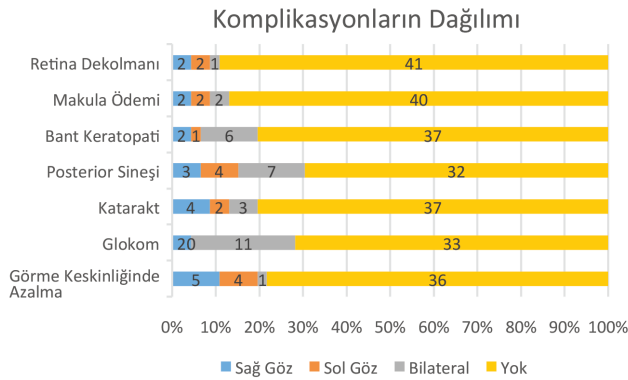
		Altta yatan hastalık türü					Toplam
		İdiyomatik	JİA	Sarkoidoz	TİNU	BH	
Üveit lokalizasyonu	Ön	11 (%23,9)	11 (%23,9)	3 (%6,5)	2 (%4,3)	0	27 (%58,7)
	Orta	11 (%23,9)	0	0	0	1 (%2,2)	12 (%26,1)
	Arka	1 (%2,2)	0	0	0	1 (%2,2)	2 (%4,3)
	Pan	2 (%4,3)	0	1 (%2,2)	0	2 (%4,3)	5 (%10,9)
Komplikasyon	Var	21 (%45,6)	7 (%15,2)	3 (%6,5)	1 (%2,2)	3 (%6,5)	35 (%76,1)
	Yok	4 (%8,7)	4 (%8,7)	1 (%2,2)	1 (%2,2)	1 (%2,2)	11 (%23,9)
Toplam		25 (%54,3)	11 (%23,9)	4 (%8,7)	2 (%4,3)	4 (%8,7)	46 (%100)

JIA: Juvenil idiyomatik artrit, TİNU: Tübulo-intertisyel nefrit ve üveit, BH: Behçet hastalığı

komplikasyonlar içinde en sık görüleni posterior sineşi (11 göz) idi. Komplikasyonlar için 2 (%4,3) hastaya katarakta yönelik, 3 (%6,5) hastaya glokoma yönelik ve 2 (%4,3) hastaya hem katarakta hem glokoma yönelik cerrahi girişimde bulunuldu.

Tartışma

Çalışmamızda non-enfeksiyöz pediatrik üveitler ile ilgili deneyimlerimiz ele alınmıştır. Üveit hastalarımızın yarıya yakınında (%45,7) altta yatan bir romatolojik hastalık saptanmış, tamamına yakınına sistemik steroid ve immüno-supresif



Grafik 1. Komplikasyon oranları

eklenmesi gerekmiştir. Çalışmamızda orta seviyede görme kaybı %7,2, ağır düzeyde görme kaybı %4,8 ve körlük düzeyinde görme kaybı %1,2 oranında gözlenmiştir.

Pediatrik üveit, serilerde %10-15 sıklıkta bildirilmekte ve büyük oranda idiopatik, bilateral ve ön üveit şeklinde seyretmektedir.^{1,2,3} Olgularımız %80,4 bilateral, %54,3 idiopatik ve %58,7 ön üveit tutulumu gösterdi.

Kadınlarda üveit erkeklere oranla biraz daha sık bildirilse de hastalarımızın kız/erkek oranı 1/1,3 (20 kız, 26 erkek) olarak tespit edildi.^{4,11,12} Benzer şekilde Türkiye'den güncel bir yayında enfeksiyon dışı pediatrik üveitlerde K/E oranı 1/1,1 olarak bildirilmiştir.¹³

Tugal-Tutkun³, pediatrik üveit ile ilgili derlemesinde kuzey Amerika ve Avrupa'daki üveit serilerinde ön üveitin %35-50; orta üveitin %10-20; arka üveitin %15-25; panüveitin %10-20 aralığında olduğunu belirtmektedir. Güncel yayınlarda ön üveit oranı %46-62 arasında bildirilmektedir.^{4,11,12} Serimizdeki ön üveit oranı %58,7'dir ve güncel yayınlarda belirtilen aralığın üst sınırına yakın saptandı. Ön üveitler altta yatan nedene göre %23,9 idiopatik, %23,9 JİA, %6,5 sarkoidoz ve %4,3 TİNU şeklinde dağılım gösterdi. Ülkemizde yapılan diğer güncel bir yayında pediatrik üveitlerin en sık iki nedeni %47,8 oranında idiopatik, %36,9 oranında JİA ilişkili üveit olarak belirtilmektedir.¹⁴ Finlandiya'da yapılan retrospektif bir çalışma ön üveit oranını %93 olarak bildirmekte ve bunu hastaların %61'inde JİA olması ile açıklamaktadır.¹⁵ Orta üveitlerimiz (%26,1) belirgin olarak

Tablo 3. İmmüno-supresif tedavilerin endikasyonlarına göre dağılımı

İmmüno-supresif tedavi	Primer sistemik hastalık	Üveit				Total
		Ön üveit	Orta üveit	Arka üveit	Panüveit	
Metotreksat	10	17	7	2	4	40
Azatioprin	0	3	1	0	0	4
Adalimumab	1	20	6	2	5	34
İnfliksımab	0	1	0	0	0	1
Tosilizumab	0	0	0	1	0	1

Tablo 4. İmmüno-supresif tedaviye yanıtız üveitlerin altta yatan hastalığa ve üveit lokalizasyonuna göre dağılımı

		Tedaviye yanıtız		Tedaviye yanıtılı		Toplam
		Tedaviye yanıtız	Tedaviye yanıtılı	Tedaviye yanıtız	Tedaviye yanıtılı	
Altta yatan hastalık	İdiopatik	18 (%39,1)	7 (%15,2)	25 (%54,3)		
	JİA	10 (%21,7)	1 (%2,2)	11 (%23,9)		
	Sarkoidoz	4 (%8,7)	0	4 (%8,7)		
	TİNU	0	2 (%4,3)	2 (%4,3)		
	BH	2 (%4,3)	2 (%4,3)	4 (%8,7)		
	Toplam	34 (%73,9)	12 (%26,1)	46 (%100)		
Üveit lokalizasyonu	Ön	21 (%45,7)	6 (%13)	27 (%58,7)		
	Orta	8 (%17,4)	4 (%8,7)	12 (%26,1)		
	Arka	2 (%4,3)	0	2 (%4,3)		
	Pan	3 (%6,5)	2 (%4,3)	5 (%10,9)		
	Toplam	34 (%73,9)	12 (%26,1)	46 (%100)		

JİA: Juvenil idiopatik artrit, TİNU: Tübulo-intertisyel nefrit ve üveit, BH: Behçet hastalığı

pars planit (%23,9) ağırlıklıydı. Türkiye'den diğer bir çalışmada en sık orta üveitin (%34,2) görüldüğü, Japonya'da yapılan bir çalışmada hiç orta üveit görülmeyişi, Brezilya'daki çalışmada %25,6, ABD'deki çalışmada %19,93 oranında non-enfeksiyöz orta üveit tespit edildiği bildirilmiştir.^{4,11,12,13} Serimizde arka üveit (%4,3) ve panüveit (%10,9) daha az oranda görüldü.

JİA ve TİNU %100, sarkoidoz %75 ön üveit tutulumu yaparken BH hiç izole ön üveit yapmadı. BH tutulum oranları %25 orta, %25 arka ve %50 panüveitti.

Görme keskinliği en son yapılan vizite göre $0,15 \pm 0,30$ LogMAR olan seride, yasal körlük (3/60 ve altında) %1,21 oranında tespit edildi. Türkiye'den yapılan pediatrik üveit çalışmasında Yüce ve ark.¹⁶ pediatrik üveit tanılı 64 gözün 4'ünde görme keskinliği 20/200 ve altında, 18 gözde 20/40 ve altında, Yalçındağ ve ark.¹³ 8 gözde 20/200 ve altında, 16 gözde 20/200-20/40 aralığında bildirmiştir. Güncel çalışmalarda, daha önce %19-69,6 olan üveit hastalarındaki yasal körlük oranının %7,7-9,7'ye kadar düştüğü belirtilmektedir.^{4,12,17,18,19} Fransız pediatrik üveit serisinde yasal körlüğü olan hastanın olmadığı, 9 (%6) hastada monooküler körlük olduğu bildirilmiştir.²⁰ Son dekatta biyolojik ajanların üveit tedavisinde daha sık kullanımının bu iyileşmede etkili olduğu düşünülmektedir.

Pediatrik üveitte komplikasyonlar, hastalık kronikleşme ve tekrar etme eğiliminde olduğu için sık gelişebilmektedir. Güncel pediatrik üveit serilerinde bir ve daha fazla komplikasyon oranı %70'ler civarında seyretmektedir.^{4,12} Komplikasyonlar primer hastalık dışında uygulanan tedavilere ikincil de gelişmektedir. Güncel serilerde en sık katarakt (%44-52), onu takiben sekonder glokom (%23-33), bant keratopati (%13-37), posterior sineşi (%19-54) komplikasyon olarak öne çıkmaktadır.^{4,12} Gautam Seth ve ark.²¹ serilerindeki komplikasyon oranlarını %24 katarakt, %18,29 bant keratopati ve %6,29 glokom olarak bildirmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %76,1'inde en az 1 komplikasyon gelişti ve sineşi (%30,4) ile glokom (%28,3) serinin en sık komplikasyonlarıydı. Medikal tedaviler ile katarakt ve glokomu kontrol edilemeyen 7 (%19) hasta cerrahi olarak tedavi edildi. İki hastaya katarakta yönelik, 3 hastaya glokoma yönelik, 2 hastaya hem katarakta hem glokoma yönelik cerrahi girişimde bulunuldu. Yalçındağ ve ark.¹³ serilerinde %26,1 oranında komplikasyon, %2,8 oranında cerrahi girişimde bulduklarını ve Ferrara ve ark.¹² literatürde %8-46 arasında olan cerrahi müdahale oranını kendi serilerinde %38 olarak bildirdiler. Türkiye'den yapılan güncel bir çalışmada yazarlar en sık posterior sineşi (%18,6) olmak üzere %34 oranında komplikasyon gördüklerini ve komplikasyon nedeni ile 8 (%5,1) göze cerrahi girişimde bulduklarını yayınladılar.¹⁴

Tedavi yönetiminde komplikasyon ile geliş, eşlik eden sistemik hastalık varlığı lokal tedaviden sistemik tedaviye geçişi hızlandırmaktadır. Sistemik tedavide genel eğilim sistemik steroidleri ilk tercih olarak kullanmaktır. Görmeyi tehdit eden veya eşlik eden sistemik hastalığa göre ilk tedavi anti TNF olabilmektedir. Ancak yanıt alınmadığı, steroidde bağımlı olduğu ya da ek sistemik hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gerektiği durumlarda yan etkilerinden dolayı steroidi makul

sürede kesebilmek için ikinci bir immüno-supresif tedaviye eklenmelidir.^{3,22} Pediatrik üveit olgularında hem güvenli hem de etkili olduğu için ilk tercih immüno-supresif genellikle metotreksat olmaktadır.^{22,23} Çalışmamızda lokal tedavilere dirençli 44 (%95,7) hastaya sistemik steroid kısa süreli olarak verildi. Kırk (%87) hastanın steroidde ilave metotreksat, 4 (%8,7) hastanın azatioprin ihtiyacı oldu. Ancak metotreksatı tolere edemeyen 6 (%13) hastada, azathioprine bağlı karaciğer toksisitesi nedeni ile 1 (%2,2) hastada tedavi kesildi. Tedavilere biyolojik ajanla devam edildi. Diğer taraftan 7 (%15,2) hastanın üveiti sadece metotreksat ile, 1 (%2,2) hastanınki azatioprin ile kontrol edilebildi.

İmmüno-supresif tedaviye yanıtız üveiti olan 34 (%73,9) hastaya adalimumab başlandı. Bu hastalardan acil cerrahi gereksinimi olan 1 hastaya infliximab sonrasında adalimumab verildi. İleri düzeyde eklem tutulumu nedeni ile etanersept kullanan 3 JİA hastasında üveit gelişince adalimumab tedavisine geçildi. Modifiye edici ajanlar ile kontrol edilemeyen dirençli oküler enflamasyonun tedavisinde biyolojik ajanlar devrim niteliğindedir. İnfliximab ve adalimumab dirençli pediatrik üveit olgularının tedavisinde oldukça başarılı bulunmaktadır.²⁴ Daha güvenli ve kolay uygulanabilmesi çocuk hastalarda adalimumab tedavisini bir adım öne çıkartmakla beraber, hızlı etki hedeflenen ve acil cerrahi ihtiyacı olan durumlarda infliximab yüz güldürücü sonuçlar vermektedir.²⁵ Serimizde tüm bu tedavilere rağmen atağını yeterince kontrol edemediğimiz 10 (%21,7) hastanın adalimumab uygulama aralığı 2 haftadan 1 haftaya düşürüldü. Dirençli üveitlerde haftalık adalimumab kullanımı ile ilgili literatürde çok az örnek olmakla birlikte hastalarımız haftalık adalimumab tedavisinden fayda gördü.^{26,27} Üveitin kontrol altına alınabildiği 6 hastada normal sıklığa geri dönüldü ve 1 hastanın tedavisi takiplerde kesildi. Haftalık adalimumaba yanıt süresi oldukça heterojen olup ortalama $11,67 \pm 5,28$ ay (6-20) bulundu. Üç hasta haftalık tedaviye devam ederken, 1 hastada haftalık tedaviye rağmen makula ödemi ısrar ettiği için tosilizumab tedavisine geçildi. Tosilizumab tedavisinin 4. ayında şikayetler kontrol altına alındı ve makula ödemi geriledi. Erişkin üveitteki olumlu sonuçları tosilizumabın dirençli pediatrik olgularda da kullanılabileceğini gündeme getirdi. Ayrıca anti-tümör nekroz faktör (TNF) dirençli üveit olgularında abatasept, ritüksimab ve tosilizumab kullanımı SHARE grubunun 2018 üveit tedavi önerilerinde yer almaktadır.²⁸ Özellikle altta yatan romatolojik hastalığı olan ya da lokal tedavilere dirençli olup sistemik immüno-supresife ihtiyaç duyan pediatrik olguların bir romatolog eşliğinde takip edilmesi gerekmektedir.

Kullanımı henüz yeni ve pediatrik kullanımı ise daha da kısıtlı olan biyolojik ajanların uygulanmasında enfeksiyonlar açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Anti-TNF başlamadan önce tüberküloz, hepatit B ve hepatit C gibi hastalıkların taranması gerekmektedir.²⁹ Hepatit B ve tüberkülozun yıllık takibi önerilmektedir. TNF inhibitörleri tüberküloza yakalanma ve reaktivasyon riskini artırmaktadır.³⁰ Takiplerimiz sırasında PPD testi yüksek 3 hastaya reaktivasyonu engellemek için profilaksi verildi. Bunlara ek olarak herhangi bir latent ya da fırsatçı enfeksiyonla karşılaşılmadı.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif ve tek merkez olarak tasarlanmış olmasıdır. Ayrıca üveit serimiz lokal tedavilere hızlıca yanıt vererek sistemik tedaviye ihtiyaç duyulmayan olguları içermemektedir. Özellikle küçük çocuklarda kooperasyon eksikliği nedeniyle subklinik arka segment bulgularının saptanmasında kullanılan tetkikler yapılamayabilmekte ve bu da anatomik lokalizasyona göre sınıflamada yanılmaya sebep olabilmektedir.

Sonuç

İyi tedavi edilmezse görme kaybına neden olabilen pediatrik üveit olgularının erken tanınması, dirençli ve kronik olgularda etkin sistemik tedavinin başlanması ve komplikasyonlar açısından yakın takibi çok önemlidir. Üveitin standart immüno-supresif tedavi ve biyolojik ajanlarla dahi kontrol edilemediği durumlarda, anti-TNF uygulama sıklığını artırmak tedavi edici olabilmektedir. Çocuk romatoloji hekimleri üveit gelişimine neden olabilecek sistemik hastalığı olan olguları üveit ve semptomları açısından bilgilendirmeli ve üveit taraması için düzenli göz muayenesine yönlendirmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Numarası: 60116787-020/75663.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.E.T., G.O.Y., S.A., E.N.Ç., S.Y., Konsept: Z.E.T., E.N.Ç., S.Y., Dizayn: Z.E.T., E.N.Ç., S.Y., Veri Toplama veya İşleme: Z.E.T., G.O.Y., S.A., Analiz veya Yorumlama: Z.E.T., E.N.Ç., S.Y., Literatür Arama: Z.E.T., Yazan: Z.E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Reiff A, Kadayırcılar S, Özen S. Rheumatic inflammatory eye diseases of childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:801-832.
- Chan NS, Choi J, Cheung CMG. Pediatric uveitis. *Asia-Pac J Ophthalmol.* 2018; 7:192-199.
- Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6:259-269.
- Souto FMS, Giampietro BV, Takiuti JT, Campos LMA, Hirata CE, Yamamoto JH. Clinical features of paediatric uveitis at a tertiary referral centre in São Paulo, Brazil. *Br J Ophthalmol.* 2018;0:1-5.
- World Health Organization. Visual impairment and blindness. 2014; WHO Fact Sheet No 282.
- World Health Organisation. Report of WHO/IAPB scientific meeting, Hyderabad, India 13-47. Childhood Blindness Prevention. WHO/PBL/87.1999.
- 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;140:509-516.

- Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71:703-716.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:390-392.
- Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, Anton J, Hofer M, Chkirate B, Bouayed K, Tugal-Tutkun I, Kuemmerle-Deschner J, Agostini H, Federici S, Arnoux A, Piedvache C, Ozen S; PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:958-964.
- Keino H, Watanabe T, Taki W, Nakayama M, Nakamura T, Yan K, Okada AA. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:406-410.
- Ferrara M, Eggenschwiler L, Stephenson A, Montieth A, Nakhoul N, Araujo-Miranda R, Foster CS. The challenge of pediatric uveitis: tertiary referral center experience in the United States. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;15:1-8.
- Yalçındağ FN, Güngör SG, Değirmenci MFK, Sarıgül Sezenöz A, Özçakar ZB, Baskın E, Yalçınkaya FF, Atilla H. The Clinical Characteristics of Pediatric Non-Infectious Uveitis in Two Tertiary Referral Centers in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;5:1-8.
- Eser-Ozturk H, Sullu Y. Pediatric Uveitis in a Referral Center in North Part of Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:1-5.
- Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, Hautala T, Ohtonen P, Hautala N. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2020;26.
- Yüce B, Güven Yılmaz S, Köse S, Üretmen Ö. Outcome of Pediatric Uveitis at an University Clinic. *Turk J Ophthalmol.* 2013;43:395-401.
- Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, et al. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology.* 2005;112:1287-1292.
- de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003;13587:879-84.
- Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004;111:2299-306.
- Morelle G, Gueudry J, Uettwiller F, Wouters C, Bader-Meunier B, Robert MP, Monnet D, Bodaghi B, Grall-lerosey M, Quartier P. Chronic and recurrent non-infectious paediatric-onset uveitis: a French cohort. *RMD Open.* 2019; 5:e000933.
- Gautam Seth N, Kaur S, Yangzes S, Jugran D, Bansal R, Gupta V, Dogra MR, Suri D, Singh S, Singh R. Ophthalmic Complications in Pediatric Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;10:1-6.
- Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep.* 2014;6:41.
- 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;52:825-831.
- Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res.* 2014; 66:1073-1084.
- Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS.* 2008; 12:611-613.
- Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr.* 2006;149:572-575.
- Kotaniemi K, Saila H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425-1429.

28. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, Gepstein R, Heiligenhaus A, Pilkington CA, Simonini G, Uziel Y, Vastert SJ, Wulffraat NM, Haasnoot AM, Walscheid K, Pálincás A, Pattani R, Györgyi Z, Kozma R, Boom V, Ponyi A, Ravelli A, Ramanan AV. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1107-1117.
29. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1-25.
30. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, McFarland B, Austin D, Radcliffe L, Suhler E, Choi D, Rosenbaum JT, Herrinton LJ. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:37-42.