



Pediatric Non-Enfeksiyöz Üveitte Adalimumab Tedavisinin Etkinliği: Retrospektif Kohort Çalışması

The Efficacy of Adalimumab Treatment in Pediatric Non-Infectious Uveitis: A Retrospective Cohort Study

© Kübra Özdemir Yalçınsoy¹, © Osman Özen², © Yasemin Özdamar Erol³, © Pınar Çakar Özdal⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kastamonu, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Üvea Akademi Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Pediatric non-enfeksiyöz üveit (NEÜ) nedeniyle adalimumab (ADA) kullanılan hastaların klinik özelliklerinin ve konvansiyonel immünosupresiflere yanıtız olgularda ADA etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: ADA tedavisi kullanan ≤16 yaş NEÜ'li 91 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları kaydedildi. Konvansiyonel immünosupresif tedaviye yanıtızlık sonrası en az 1 yıl süreyle ADA kullanan hastalarda ADA tedavisinin etkinliği; ADA öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), intraoküler enflamasyon şiddeti, üveit atağı, topikal ve sistemik kortikosteroid (KS) kullanımı ile santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 53 hastanın 103 gözü dahil edildi. Hastaların 29'u (%54,7) kızdı. Başvuru anındaki yaş ortalamaları 8,2±3,4 (aralık 3-16) yıl, ortalama takip süreleri 41,6±28,2 (aralık 18-120) aydı. Yirmi altı (%49,0) hasta ön üveit, 22 (%41,5) hasta orta üveit, 5 (%9,4) hasta panüveit tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların ortalama ADA kullanım süresi 23,0±13,7 (aralık 18-60) aydı. ADA tedavisi altındayken sadece 13 (%24,5) hastada yeni üveit atağı gelişti. ADA tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; üveit atak sayıları, intraoküler enflamasyon şiddeti, topikal ve sistemik KS dozu ortalama değerleri ve ortalama SMK değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,05). Tedavi öncesi ile kıyaslandığında; EİDGK tedavi sonrası 6. ve 12. ayda istatistiksel anlamlı olarak artmıştı (p<0,05).

Sonuç: ADA pediatric NEÜ'lerde görsel sonuçların iyileştirilmesi ve intraoküler enflamasyonun kontrolünde etkili bir tedavi ajanıdır, ayrıca sistemik ve topikal KS ihtiyacını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatric üveit, non-enfeksiyöz üveit, tedavi, adalimumab, tümör nekrozis faktör alfa

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical features of pediatric non-infectious uveitis (NIU) patients treated with adalimumab (ADA) and the efficacy of ADA in patients unresponsive to conventional immunosuppressive therapy.

Materials and Methods: The records of 91 NIU patients aged ≤16 years who received ADA therapy were evaluated retrospectively. The patients' demographic and clinical characteristics and treatment approaches were recorded. The efficacy of ADA in patients treated for at least 1 year after failure of conventional immunosuppressive treatment was evaluated by comparing the best corrected visual acuity (BCVA), severity of intraocular inflammation, uveitis flare-ups, topical and systemic corticosteroid (CS) use, and central macular thickness (CMT) values before and after ADA treatment.

Results: The study included 103 eyes of 53 patients, of whom 29 (54.7%) were female. The mean age at presentation was 8.2±3.4 (range: 3-16) years. The mean follow-up period was 41.6±28.2 (range: 18-120) months. Twenty-six patients (49.0%) had anterior uveitis, 22 (41.5%) had intermediate uveitis, and 5 (9.4%) had panuveitis. The mean duration of ADA treatment was 23.0±13.7 (range: 12-60) months. Uveitis flare-ups developed in only 13 patients (24.5%) while on ADA treatment. When pre- and post-treatment periods were compared, the mean number of uveitis flare-ups, intraocular inflammation severity, mean dose of topical and systemic CS, and mean CMT values were significantly lower in the post-treatment period (p<0.05). The mean BCVA was significantly improved after 6 and 12 months of ADA treatment compared to the pre-treatment visual acuity (p<0.05).

Conclusion: ADA effectively controlled intraocular inflammation, reducing the need for systemic and topical CS and improving visual outcomes in pediatric NIU.

Keywords: Pediatric uveitis, non-infectious uveitis, treatment, adalimumab, tumor necrosis factor alpha

Cite this article as: Özdemir Yalçınsoy K, Özen O, Özdamar Erol Y, Çakar Özdal P. The Efficacy of Adalimumab Treatment in Pediatric Non-Infectious Uveitis: A Retrospective Cohort Study. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:337-343

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Özdemir Yalçınsoy, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: kubraozdemir250@gmail.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3352-9547

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 08.12.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.70371



Giriş

Pediyatrik üveitler erişkin üveitlerine göre daha nadir görülür ve tüm üveitlerin %5-10'unu oluşturur.¹ Behçet Üveit Sıklığını Tarama (BÜST) çalışması verilerine göre ülkemizde pediyatrik üveitler, üveit hastalarının yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır.² Pediyatrik üveitler daha az görülmesine rağmen, asemptomatik olabilmesi, sinsi seyir göstermesi ve muayenedeki zorluklar nedeniyle sıklıkla geç tanı almaktadır. Ayrıca, kronik tekrarlayan enflamasyon ve görmeyi tehdit eden yüksek komplikasyon oranları nedeniyle pediyatrik üveitlerde prognoz oldukça kötüdür.^{1,3} Etiyolojik olarak pediyatrik üveitler çoğunlukla non-enfeksiyözdür ve çalışmalarda pediyatrik non-enfeksiyöz üveit (NEÜ) %75-95 gibi değişen oranlarda bildirilmektedir.^{1,4}

Pediyatrik NEÜ'lerin tedavisinde enflamasyonun etkili bir şekilde baskılanması ve oküler komplikasyonların önlenmesi için basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir.^{3,5,6} Topikal ve sistemik kortikosteroidler (KS) enflamasyonun hızlı bir şekilde baskılanmasını sağlar ve tedavinin birinci basamağında yer alır. Ancak sistemik KS'lerin yüksek yan etki profili ve özellikle çocuklarda büyüme/gelişme üzerine olumsuz etkileri nedeniyle, akut atağın baskılanması amacıyla kısa süreli kullanılmalıdır.^{3,5} Tedaviye dirençli veya KS'ye bağımlı kronik üveitli olgularda tedavinin ikinci basamağında steroidden koruyucu immünosupresifler bulunur.^{1,6} Biyolojik tedavi öncelikle tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inhibitörlerini içerir ve konvansiyonel immünosupresiflere dirençli veya görmeyi tehdit eden ciddi NEÜ olgularında kullanılmaktadır.³ Yapılan çalışmalar pediyatrik NEÜ'de, konvansiyonel immünosupresifler ve biyolojik ajanlar ile erken ve agresif tedavinin hastalığın prognozunu belirgin olarak iyileştirdiğini göstermektedir.^{5,6} Bu nedenle günümüzde her hastanın oküler ve sistemik durumuna göre bu tedavi basamakları düzenlenmektedir.³

Adalimumab (ADA), tamamen insan monoklonal TNF- α antikorudur, günümüzde erişkinlerde ve çocuklarda NEÜ tedavisinde kullanım onayı olan tek biyolojik ajandır.^{7,8} Yapılan çalışmalarda ADA, pediyatrik NEÜ tedavisinde intraoküler enflamasyonun kontrol edilmesi ve nükslerin azaltılmasında etkili ve güvenli bir biyolojik ajan olarak bulunmuştur.^{7,8,9,10,11,12} Pediyatrik NEÜ tedavisinde ADA kullanımı ve sonuçlarına ilişkin deneyimler her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmada üçüncü basamak referans bir merkezde pediyatrik NEÜ nedeniyle ADA kullanılan hastaların klinik özelliklerinin ve konvansiyonel immünosupresiflere yanıtız olgularda ADA etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, üçüncü basamak bir göz hastanesinin üvea biriminde 2010-2024 yılları arasında pediyatrik NEÜ tanısıyla izlenen ve ADA tedavisi kullanan hasta dosyalarının değerlendirildiği gözlemsel retrospektif bir çalışmadır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş ve etik kurul onayı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 522/2020, onay tarihi: 30.12.2020).

Bu çalışmada ADA tedavisi kullanan ≤ 16 yaş NEÜ'li 91 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları kaydedildi. Konvansiyonel immünosupresif tedaviye yanıtızlık sonrası ≥ 1 yıl süreyle ADA tedavisi kullanan pediyatrik NEÜ'li hastalar çalışmaya dahil edildi ve bu hastalarda ADA tedavisinin etkinliği değerlendirildi. Hastaların tanısı; üveitin klinik özellikleri, oküler muayene ve görüntüleme bulguları temel alınarak üveit alanında deneyimli aynı göz hastalıkları uzmanları tarafından konuldu. Enfeksiyöz nedenler laboratuvar olarak dışlandı. Tanı aşaması ve takiplerde hastaların sistemik araştırmaları ve değerlendirmeleri çocuk romatoloji uzmanları ile iş birliği içerisinde yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), pnömotometri ile göz içi basıncı (GİB), yarıklı lamba biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, takip süresi, sistemik ve topikal tedavi yaklaşımları değerlendirildi. EİDGK değerleri analiz için minimum çözünürlük açısının logaritmasına (LogMAR) çevrildi. Oküler enflamasyonun değerlendirilmesi ve sınıflandırılması, Üveit Adlandırma Standardizasyonu (SUN) Çalışma Grubu Kılavuzları'na göre yapıldı.¹³ Pars planit tanısında SUN çalışma grubunun tanı kriterleri kullanıldı ve vitreus enflamasyonu ile birlikte kartopu (snowball) ve kar kümesi (snowbanks) opasitelerin eşlik ettiği, sistemik bir hastalıkla ilişkili olmayan non-enfeksiyöz orta üveit olarak tanımlandı. Sarkoidoz ilişkili üveit tanısı için hastalar pediyatrik romatoloji ile birlikte değerlendirilerek, SUN kriterleri ve oküler sarkoidozun revize Uluslararası Oküler Sarkoidoz Çalıştayı kriterleri dikkate alındı.^{14,15,16} Üveit atağı enflamasyon seviyesinde iki derece artış (ön kamara hücreleri ve/veya vitreus bulanıklığı) veya +3 dereceden +4 dereceye artış olarak değerlendirildi.^{13,17} Fundus floresein anjiyografisi bulgularına ait verileri olan orta ve panüveitli hastalarda intraoküler enflamasyonun progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bu bulgular dikkate alındı.

ADA (AbbVie Inc., Şikago, ABD) tedavisi başlanması için endikasyonlar arasında konvansiyonel immünosupresif tedaviye rağmen dirençli görmeyi tehdit eden ciddi üveit, KS bağımlı rekürren üveit ve KS'le ilişkili komplikasyon görülmesi yer aldı. ADA tedavisi <30 kg hastalarda 20 mg, ≥ 30 kg hastalarda 40 mg dozunda subkutan olarak başlandı. Uygulama; başlangıçtan itibaren veya yükleme dozu sonrası 2 hafta arayla olacak şekilde yapıldı. Yükleme dozu ise 0. haftada iki doz (kiloya göre 40 veya 80 mg), 1. haftada tek doz (20 veya 40 mg) olacak şekilde uygulandı. Standart doza yanıt alınamayan dirençli olgularda haftalık kullanıma geçilirken, intraoküler enflamasyon kontrolü sağlanan ve iki yıl süre ile yeni atak yaşanmayan hastalarda ADA kullanım sıklığı 3 ile 4 hafta arasında değişen aralıklarda düzenlendi. Tüm hastalara tedavi öncesi tüberküloz dışlanması için interferon gama salınım (Quantiferon) testi ve akciğer grafisi yapıldı, hepatit ve HIV serolojisine bakıldı. Tedavi süresince iki aylık aralıklarla düzenli kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren kan biyokimya analizleri yapıldı.

Hastaların ADA kullanımı öncesi ve sonrası sistemik immüno-supresif tedavi yaklaşımları, ADA kullanım sıklığı ve kullanım süresi kaydedildi. ADA tedavisi öncesi 6 aylık sürede, ADA sonrası 6 ay ve 6-12 aylık dönemlerde üveit atak sayısı, intraoküler enflamasyon şiddeti, topikal ve sistemik KS tedavi dozu değerlendirildi. İntraoküler enflamasyon şiddeti ön üveiti olan gözlerde ön kamara hücreleri, orta ve panüveiti olan gözlerde ise vitreus bulanıklığının değerlendirildiği zaman aralığındaki en yüksek derecesi (0 ile +4 aralığında) dikkate alınarak hesaplandı. Benzer şekilde topikal ve sistemik KS kullanım dozu; değerlendirilen zaman aralığında kullanılan en yüksek doz alınarak hesaplandı. Hastaların ADA tedavi öncesi, ADA tedavi sonrası 6. ay ve 12. ayda optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri ve EİDGK değerleri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki ve takiplerdeki oküler komplikasyonları ve uygulanan oküler cerrahiler değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS İstatistik 22,0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, medyan, frekans ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenler (frekanslar ve yüzdeler) bağımlı gruplarda Mc Nemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veri normalliği görsel (histogram ve olasılık) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak değerlendirildi. Bağımlı grupta farklı zamanlarda yapılan değerlendirmelere ait değişkenlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Yapılan sonuçlarda elde edilen anlamlı farklar için, farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışma kapsamında ADA tedavisi kullanılan 91 pediatrik NEÜ'li hasta içerisinde konvansiyonel immüno-supresif tedaviye yanıtızsızlık sonrası en az 1 yıl ADA tedavi süresi olan 53 (103 göz) hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci basamak tedavide biyolojik ajan ile tedaviye başlanan 38 (%41,8) hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm pediatrik NEÜ'li hastaların demografik ve klinik özellikleri [Tablo 1](#)'de özetlendi. Çalışmaya alınan 53 hastanın 29'u (%54,7) kız, 24'ü (%45,3) erkekti. Başvuru anındaki yaş ortalamaları $8,2 \pm 3,4$ (3-16) yıl, ortalama takip süreleri $41,6 \pm 28,2$ (18-120) aydı. Hastaların başvurudaki ortalama LogMAR görme keskinliği değeri $0,22 \pm 0,28$ (0,0-1,51) olarak tespit edildi ([Tablo 2](#)).

Hastaların sistemik tedavileri değerlendirildiğinde; tüm hastalar sistemik KS ve/veya konvansiyonel immüno-supresif tedavi sonrası ADA tedavisi aldı. Elli (%94,3) hastada ADA tedavisi standart dozda 2 haftada bir başlanırken, 3 (%5,7) hastada ADA haftalık olarak kullanıma başlandı. Tüm hastalarda ADA kullanım süresi ortalama $23,0 \pm 13,7$ (12-60) aydı. ADA tedavisi altındayken sadece 13 (%24,5) hastada yeni üveit atağı gelişti, bu hastalarda ilk atağa kadar geçen ortalama süre $4,9 \pm 2,4$ (1-9) ay olarak tespit edildi. Takiplerde 9 (%16,9) hastada, ortalama $12,6 \pm 10,6$ (4-48) ay süreyle 2 haftada bir ADA

kullanımı sonrası, haftalık ADA tedavisine geçildi. Haftalık ADA kullanan hastalarda ortalama kullanım süresi $9,4 \pm 2,9$ (6-13) ay olarak tespit edildi. Dört hastada (%7,5), ortalama $12,5 \pm 5,0$ (6-18) ay süreyle 2 haftada bir ADA kullanımı sonrası, 3 hafta arayla ADA tedavisine (ortalama $7,7 \pm 3,3$ [4-12] ay) ve sonrasında 4 hafta arayla ADA tedavisine geçildi. Çalışma hastalarının ADA tedavisi öncesi ve ADA tedavi sonrasında son vizitteki değerlendirmeye göre sistemik KS ve immüno-supresif tedavi kullanım durumları [Tablo 3](#)'de özetlendi.

ADA tedavisi öncesi 50 (%94,3) hasta sistemik KS kullanırken, ADA tedavisi sonrası 11 (%20,7) hasta sistemik KS tedavisi kullanmaktaydı ($p < 0,001$). KS tedavisi kullanan hastalardan 8'inde (%72,7) sistemik KS dozu (< 5 mg/gün) azaltıldı. ADA tedavisi sonrası 27 (%50,9) hastada metotreksat (MTX) (Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi, İstanbul, Türkiye) dozu azaltıldı ve 2 (%3,7) hastada siklosporin-A (Novartis, Basel, İsviçre) tedavisi kesildi. Takiplerde haftalık ADA tedavisine rağmen (sırasıyla 10 ay ve 15 ay kullanım sonrası) dirençli üveiti olan 1 (%1,9) hastada tosilizumab (Roche, Basel, İsviçre), 1 (%1,9) hastada ise infliksimab (Shering-Plough Pharma, Berlin, Almanya) tedavisine geçildi. Bir (%1,9) hastada MTX'a

Tablo 1. Adalimumab tedavisi kullanan pediatrik non-enfeksiyöz üveitli tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Hasta sayısı, n (%)
Kız	41 (45,1)
Erkek	50 (54,9)
Yaş, yıl, ort \pm SS (min-maks)	9,3 \pm 3,6 (3-16)
Oküler tutulum	
Unilateral	6 (6,6)
Bilateral	85 (93,4)
Üveitin anatomik ve etiyolojik sınıflaması	
Ön üveit	44 (48,3)
JİA ilişkili ön üveit	24 (26,4)
Kronik ön üveit	18 (19,7)
Sarkoidoz ilişkili ön üveit	1 (1,1)
FMF ilişkili ön üveit	1 (1,1)
Orta üveit	34 (37,4)
Pars planit	34 (37,4)
Panüveit	13 (14,3)
Kronik (geç dönem) VKH	6 (6,6)
İdiyopatik	5 (5,5)
Akut (erken dönem) VKH	1 (1,1)
Sarkoidoz ilişkili panüveit	1 (1,1)
Birinci basamak sistemik tedavi	
Konvansiyonel immüno-supresif sonrası ADA tedavisi	53 (58,2)
Konvansiyonel immüno-supresif + ADA	38 (41,8)
ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, ADA: Adalimumab	

bağlı karaciğer enzimlerinde yükseklik nedeniyle mikofenolat mofetil (Roche, Basel, İsviçre) tedavisine geçilirken, başka 1 (%1,9) hastada MTX'a bağlı gastrointestinal yan etki nedeniyle

Tablo 2. Konvansiyonel tedavi sonrası adalimumab başlanan ve çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Hasta sayısı, n (%)
Kız	29 (54,7)
Erkek	24 (45,3)
Yaş, yıl, ort±SS (min-maks)	8,2±3,4 (3-16)
Takip süresi, ay, ort±SS (min-maks)	41,6±28,2 (18-120)
Oküler tutulum	
Unilateral	3 (5,7)
Bilateral	50 (94,3)
Üveitin anatomik ve etiyolojik sınıflaması	
Ön üveit	26 (49,0)
JİA ilişkili ön üveit	16 (30,2)
Kronik ön üveit	9 (16,9)
Sarkoidoz ilişkili ön üveit	1 (1,9)
Orta üveit	22 (41,5)
Pars planit	22 (41,5)
Panüveit	5 (9,4)
Geç dönem VKH	2 (3,7)
İdiyopatik	2 (3,7)
Sarkoidoz ilişkili panüveit	1 (1,9)
Görme keskinliği , LogMAR, ort±SS (min-maks)	0,22±0,28 (0,0-1,51)
ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, VKH: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, LogMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması	

Tablo 3. Çalışma hastalarının adalimumab tedavisi öncesi ve sonrasındaki sistemik tedavi durumları

ADA tedavisi başlamadan önceki sistemik tedavileri	Hasta sayısı, n (%)
Sistemik KS+MTX	45 (84,9)
Sistemik KS+MTX+CSA	3 (5,7)
MTX	3 (5,7)
Sistemik KS	2 (3,7)
ADA tedavisi sonrası son vizitteki sistemik tedavileri	
ADA+MTX	35 (66,0)
ADA+MTX+ sistemik KS	10 (18,9)
ADA	2 (3,7)
ADA+MTX+CSA+sistemik KS	1 (1,9)
ADA+AZA	1 (1,9)
TCZ+MMF	1 (1,9)
IFX+MTX	1 (1,9)
ADA: Adalimumab, KS: Kortikosteroid, MTX: Metotreksat, CSA: Siklosporin A, AZA: Azatioprin, TCZ: Tosilizumab, MMF: Mikofenolat mofetil, IFX: İnfliksımab	

azatiyoprin (Aspen Farma, Durban, Güney Afrika) tedavisine geçildi. Dört hafta arayla ADA tedavisine geçilen 4 hastanın hepsinde MTX tedavisi doz azaltılarak kesilirken, bu hastaların 2'sinde (%50,0) ortalama 5,0±1,4 (4-6) ay sonra ADA tedavisi de kesildi (Tablo 3). Hiçbir hastada takiplerde ADA kullanımına bağlı ciddi bir yan etki gelişmedi.

ADA tedavisi öncesi ve sonrasında intraoküler enflamasyonun şiddeti değerlendirildiğinde; ön ve panüveitli gözlerde ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 6-12 ay aralığında ortalama ön kamara reaksiyonu şiddeti ADA tedavisi öncesine göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$, tüm değerler için). Orta ve panüveitli gözlerde ise ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 6-12 ay aralığında ortalama vitreus bulanıklığı şiddeti ADA tedavisi öncesine göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$, tüm değerler için) (Tablo 4).

ADA tedavisi öncesi ve sonrası ortalama üveit atağı sayısı değerlendirildiğinde; ADA tedavisi sonrası 6 ay ve 6-12 ay aralığında izlenen üveit atağı sayıları ADA tedavisi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$, tüm değerler için). ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 6-12 ay aralığındaki üveit atağı sayısında farklılık gözlenmedi ($p=0,842$) (Tablo 4). ADA tedavisi öncesi ve sonrası ortalama topikal ve sistemik KS kullanım dozları karşılaştırıldığında, ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 6-12 ay aralığında topikal ve sistemik KS dozu ADA tedavisi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,01$, tüm değerler için). ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 6-12 ay aralığında topikal ve sistemik KS dozları arasında fark tespit edilmedi ($p=1,0$, tüm değerler için) (Tablo 4).

ADA tedavisi öncesi ve sonrası SMK değerlendirildiğinde; ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 12. ayda ortalama SMK değerleri tedavi öncesi ortalama SMK değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0,05$, tüm değerler için) (Tablo 5). ADA tedavisi öncesi ve sonrası LogMAR'a göre EİDGK karşılaştırıldığında; ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 12. ayda ortalama LogMAR EİDGK değerleri tedavi öncesi görme keskinliğinden anlamlı olarak daha artmış bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,002$). ADA tedavisi sonrası 6. ay ve 12. ayda ortalama LogMAR EİDGK değerleri benzer bulundu ($p=1,0$) (Tablo 5).

Başvuru anında 53 (%51,4) gözde en az bir oküler komplikasyon gözlemlendi. Başvuruda en sık görülen oküler komplikasyonlar posterior sineşi (25 göz, %24,2), katarakt (12 göz, %11,6) ve kistoid maküla ödemi (KMÖ) (11 göz, %10,6) olarak tespit edildi. Takiplerde en sık görülen oküler komplikasyonlar steroide bağlı GİB yüksekliği (20 göz, %19,4), katarakt (18 göz, %17,4) ve posterior sineşi (14 göz, %13,5) gelişimi olarak bulundu (Şekil 1). GİB yüksekliği gelişen 24 gözün 19'ünde (%79,1) GİB anti-glokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı. ADA tedavisi sonrası 14 (%58,3) gözde anti-glokomatöz tedavi kesildi. Ancak 5 (%20,8) gözde glokom cerrahisi gerekti; 3 (%12,5) göze trabekülektomi ve 2 (%8,3) göze Ahmed valv tüp implantasyon cerrahisi uygulandı. Takiplerde kataraktı ilerleyen 8 (%7,7) göze fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyon cerrahisi yapıldı. Hastaların son muayenedeki ortalama LogMAR EİDGK 0,08±0,2 (0,0-

Tablo 4. Çalışma hastalarının adalimumab tedavisi öncesi ve sonrasında intraoküler enflamasyon şiddeti ile sistemik ve topikal kortikosteroid dozlarının karşılaştırılması

	ADA öncesi Ort±SS Median (min-maks)		ADA sonrası Ort±SS Median (min-maks)				p ^a
		p ^b	6 ay	p ^c	6-12 ay	p ^d	
Ön kamara hücresi (31 hasta/59 göz)	2,1±0,9 0,5 (1-4)		0,89±0,7 0,5 (0-3)		0,42±0,7 0 (0-3)		<0,001
		<0,001		0,023		<0,001	
Vitreus bulanıklığı (26 hasta/52 göz)	2,16±0,7 2,0 (1-3)		0,55±0,4 0,5 (0-2)		0,14±0,22 0 (0-1)		<0,001
		<0,001		0,024		<0,001	
Sistemik steroid dozu (mg/gün)	13,4±11,3 10,0 (0-40)		1,0±2,0 0 (0-10)		0,68±1,5 0 (0-8)		<0,001
		<0,001		1,00		<0,001	
Topikal steroid (damla/gün)	3,5±4,2 3,0 (0-16)		0,67±1,5 0 (0-8)		0,62±1,58 0 (0-8)		<0,001
		0,003		1,00	0,016	0,001	
Üveit atağı (53 hasta/103 göz)	1,5±0,7 1,0 (0-3)		0,23±0,4 0 (0-1)		0,05±0,2 0 (0-1)		<0,001
		<0,001		0,842		<0,001	

p^a: Friedman testi, ADA öncesi, ADA sonrası 6 ay ve 6-12 ay üç grup karşılaştırılması, p^b: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA öncesi ile ADA sonrası 6 ay iki grup karşılaştırılması, p^c: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA sonrası 6 ay ve 6-12 ay iki grup karşılaştırılması, p^d: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA öncesi ile ADA sonrası 6-12 ay iki grup karşılaştırılması, ADA: Adalimumab, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 5. Çalışma hastalarının adalimumab tedavisi öncesi ve sonrası santral maküla kalınlığı ve görme keskinliği sonuçlarının karşılaştırılması

	ADA öncesi Ort±SS Median (min-maks)		ADA sonrası Ort±SS Median (min-maks)				p ^a
		p ^b	6. ay	p ^c	12. ay	p ^d	
SMK (µm)	307,1±47,5 311 (223-437)		282,8±37,7 281 (214-358)		273,3±39,2 270 (224-339)		<0,001
		<0,001		0,034		<0,001	
EİDGK (LogMAR)	0,16±0,27 0,1 (0,0-1,51)		0,11±0,25 0,0 (0,0-1,40)		0,11±0,26 0,0 (0,0-1,0)		<0,001
		0,003		1,00		0,002	

p^a: Friedman testi, ADA öncesi, ADA sonrası 6. ay ve 12. ay üç grup karşılaştırılması, p^b: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA öncesi ile ADA sonrası 6. ay iki grup karşılaştırılması, p^c: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA sonrası 6. ay ve 12. ay iki grup karşılaştırılması, p^d: Wilcoxon işaretli sıra testi, ADA öncesi ile ADA sonrası 12. ay iki grup karşılaştırılması, ADA: Adalimumab, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, SMK: Santral maküla kalınlığı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: Minimum çözünürlük açısının logaritması

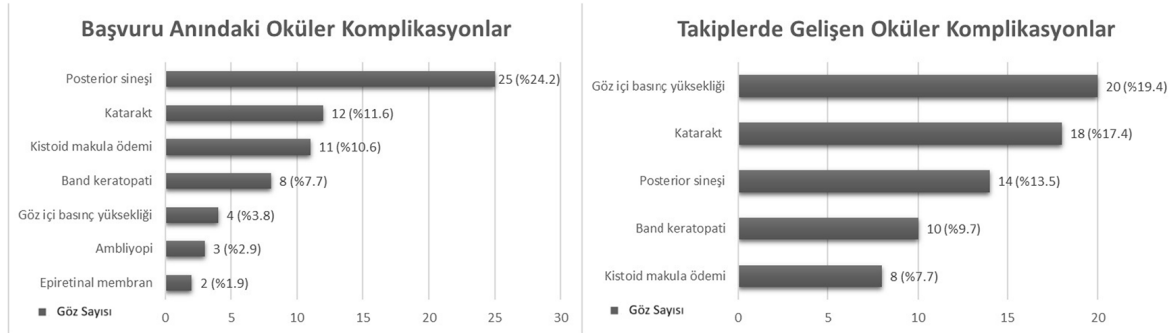
1,0) olarak tespit edildi ve başvuru anındaki EİDGK'ne göre istatistiksel anlamlı olarak artmıştı (p<0,001).

Tartışma

Pediyatrik NEÜ'li hastalarda ADA tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızda, çocuklarda ADA kullanımının görme keskinliğinde iyileşmenin yanı sıra, intraoküler enflamasyon kontrolünde etkili olduğu, topikal ve sistemik steroid ihtiyacını azalttığı gösterildi.

Konvansiyonel immüno-supresif tedaviye dirençli kronik NEÜ'li çocuklarda ADA tedavisinin etkinliği literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir.^{7,8,9,10,11,12,18,19} Randomize kontrollü

SYCAMORE çalışmasında, juvenil idiyopatik artritis (JİA) ilişkili üveit olan çocuk ve adölesanlarda MTX tedavisine ADA eklenmesinin tedavi başarısızlığını azalttığı bildirilmiştir.⁷ JİA üveitli çocuklarda yapılan diğer önemli randomize kontrollü ADJUVITE çalışmasında, topikal tedaviye ve MTX'a yetersiz cevap alınan kronik üveitli hastalarda ADA tedavisiyle başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.⁸ Ayrıca, çocuklarda non-enfeksiyöz ön üveit dışında orta üveit, arka üveit ve panüveit tedavisinde de ADA tedavisinin etkinliği gösterilmiştir.^{12,18,19} Bu çalışmalara dayanarak kronik NEÜ'li çocukların tedavisinde ADA, günümüzde ilk tercih biyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda, konvansiyonel immüno-supresif tedaviye yanıtız rekürren non-enfeksiyöz ön, orta ve panüveiti olan



Şekil 1. Çalışma hastalarının başvuru anında ve takiplerdeki oküler komplikasyonlarının dağılımı

hastalarda ADA tedavisinin sonuçları değerlendirilmiş, ADA tedavisi sonrası hastaların sadece dörtte birinde yeni üveit atağı geliştiği tespit edilmiştir. ADA tedavisi standart olarak iki haftada bir uygulanmaktadır. Standart doz ile üveit kontrolü sağlanamayan ve şiddetli üveiti olan çocuklarda ADA'nın haftalık uygulaması yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur.^{3,9,10} Çalışmamızda, hastaların çoğunluğunda standart dozda ADA tedavisi kullanılırken, %22 hastada haftalık ADA uygulanmıştır. Haftalık uygulama yapılan hastaların %83'ünde ADA intraoküler enflamasyon kontrolünde etkili bulunmuştur.

Sonmez ve ark.'nın²⁰ farklı etiyojilerde pediatrik NEÜ hastalarında yaptıkları çalışmada, ADA tedavisinin ön ve arka segment enflamasyonunun kontrolünde etkili olduğu, hastaların SMK değerlerinde ikinci haftadan itibaren anlamlı bir azalma olduğu, ancak bu azalmanın 12. haftadan sonra sabit kaldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da, SMK değerlerinin tedavi sonrası 6. ay ve 12. ayda belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Tao ve ark.¹⁸ tarafından, non-enfeksiyöz arka ve panüveitli çocuklarda ADA tedavisinin uzun dönemde görme keskinliğinde iyileşme sağladığı ve oküler enflamasyonun kontrolünde etkili olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar ADA kullanılan çocuklarda konvansiyonel tedavi kullananlara göre üveit ataklarında anlamlı bir azalma olduğunu, ancak ADA kullanımının sistemik KS'lerin kesilmesinde üstün bir avantajı olmadığını bildirmiştir.¹⁸ Çoğunluğunun (%87) çocukluk yaş grubunda olduğu 59 pars planit hastasının değerlendirdiği başka bir çalışmada, özellikle konvansiyonel immünosupresif tedaviye dirençli olgularda ADA tedavisinin oldukça etkili olduğu bulunmuş, ADA kullanımıyla birlikte hastaların %70'inde sistemik KS tedavisinin kesilebildiği rapor edilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda ise non-enfeksiyöz ön, orta ve panüveitli çocuklarda ADA kullanımı ile üveit ataklarında azalma tespit edilirken, ADA tedavisi sonrası topikal ve sistemik KS kullanım ihtiyacı önemli bir şekilde azalmıştır. Ayrıca hastalarımızda ADA tedavisi sonrası EİDGK değerlerinde anlamlı bir iyileşme tespit edilmiştir.

NEÜ'li çocuklarda biyolojik tedavinin ne kadar süreyle kullanılması ve ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda literatürde hala yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{1,21} Yakın zamanda yapılan bir çalışmada NEÜ'li çocuklarda ADA dozunun azaltılması ve kesilmesi yüksek nüks riski ile

ilişkilendirilmiştir.²¹ Başka bir raporda pediatrik NEÜ'de ADA tedavisinin yavaş azaltılmasının düşük nüks oranıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir.²² Çalışmamızda sadece 4 (%8) hastada ADA dozu önce üç hafta, sonrasında dört hafta arayla uygulanarak azaltılmış, bu hastalardan ikisinde (%50) ADA tedavisinin kesilmesi mümkün olmuştur.

Pediatrik üveitlerde hem tanı anında hem de takiplerde görmeyi tehdit eden ciddi oküler komplikasyonlar yaygındır.^{3,5,20,21,22,23,24,25} Ekici Tekin ve ark.²⁶ tarafından pediatrik NEÜ'li hastalarda başvuru anında %74 gibi yüksek bir oranda oküler komplikasyon eşlik ettiği rapor edilmiştir. Birçok çalışmada pediatrik üveitlerde tanı anında en sık görülen komplikasyonlar posterior sineşi, KMÖ ve katarakt olarak bildirilmiştir.^{12,18,19,24,25,26} Bizim çalışmamızda, başvuru anında hastaların %51'inde bir veya daha fazla oküler komplikasyon tespit edilmiş, literatürle uyumlu olarak en sık komplikasyonlar arasında posterior sineşi (%22), katarakt (%11) ve KMÖ (%10) yer almıştır. Çocuk hastalar topikal KS'lere bağlı oküler komplikasyon gelişimine erişkinlere göre daha yatkındır, ayrıca topikal KS'lerin yüksek doz ve uzun süreli kullanılmasının katarakt gelişimi ve GİB yükselmesi riskini artırdığı gösterilmiştir.^{3,27,28} Bizim çalışmamızda takiplerde en önemli komplikasyonlar steroide bağlı GİB yükselmesi (%19) ve katarakt (%17) gelişmesi olmuştur. ADA tedavisi sonrası GİB yüksekliği gelişen gözlerin yarısından fazlasında (%58) anti-glokomatöz tedavi kesilmiş ve ilaçsız GİB kontrolü sağlanmıştır. Bu durum, kronik NEÜ olan çocuklarda steroid koruyucu sistemik immünomodulator tedavinin önemini göstermektedir. ADA tedavisi, pediatrik NEÜ'de steroide bağlı gelişen oküler komplikasyonların yönetiminde oldukça etkilidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları arasında örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, hasta grubumuzun heterojenliği, değişen takip süreleri ve retrospektif tasarımı yer almaktadır. Değişken takip süreleri nedeniyle oküler komplikasyonlar başvuruda ve takiplerde ayrı ayrı değerlendirilmiş, dolayısıyla ADA kullanımının oküler komplikasyon gelişimine etkisi değerlendirilememiştir. Bu konuda standart takip dönemlerine sahip daha büyük ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak karşılaştırmalı, prospektif çalışmalar faydalı olabilir.

Sonuç

Çocukluk çağı üveitleri tanı ve tedavideki zorluklarının yanı sıra, yüksek komplikasyon oranları ve görme kaybı riski nedeniyle yönetimi zor bir hastalık grubudur. ADA, pediatrik NEÜ'de görsel sonuçların iyileştirilmesi ve intraoküler enflamasyon kontrolünde etkili bir tedavi ajanıdır, ayrıca sistemik ve topikal KS ihtiyacını azaltmaktadır.

Teşekkür

İstatistiksel analizlerde yardımcı olan Dr. Damla Sebnan Bozday'a teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş ve etik kurul onayı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 522/2020, onay tarihi: 30.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışması.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.Ç.Ö., Y.Ö.E., K.Ö.Y.,Konsept: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Dizayn: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., O.Ö., Veri Toplama veya İşleme: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Y.Ö.E., Analiz veya Yorumlama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Literatür Arama: K.Ö.Y., P.Ç.Ö., Yazan: K.Ö.Y., P.Ç.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ozdal PC, Sen E, Yazici A, Ozturk F. Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2012;2:13-19.
- Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batıoğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and clinical characteristics of uveitis in Turkey: the First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:17-26.
- Tuğal-Tutkun İ. An overview of pediatric uveitis. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58:363-370.
- Yalçındağ FN, Özdal P, Özyazgan Y, Batıoğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Pediatric uveitis in Turkey: the National Registry Report II. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31:1971-1977.
- Mehta PJ, Alexander JL, Sen HN. Pediatric uveitis: new and future treatments. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:453-462.
- Norcia LF, Klappe OP, Jorge EC. Biological therapy in noninfectious pediatric uveitis: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:3765-3776.
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:1637-1646.
- Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, Kodjikian L, Monnet D, Weber M, Elie C, Bodaghi B; ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1003-1011.
- Roberts JE, Nigrovic PA, Lo MS, Chang MH. Weekly adalimumab, an effective alternative for refractory uveitis in children. *J Clin Rheumatol.* 2022;28:e301-e304.

- Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol.* 2018;37:549-553.
- Kouwenberg CV, Koopman-Kalinina Ayuso V, de Boer JH. Clinical benefits and potential risks of adalimumab in non-JIA chronic paediatric uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100:e994-e1001.
- Ozdemir HB, Ozdal PC. Clinical characteristics and treatment of pars planitis: an adalimumab experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:561-569.
- 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.
- Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA; International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:1418-1422.
- Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for sarcoidosis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2021;228:220-230.
- Bazewicz M, Heissigerova J, Pavesio C, Willermann F, Skrzypecki J. Ocular sarcoidosis in adults and children: update on clinical manifestation and diagnosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13:41.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92:467-471.
- Tao T, Yang S, He D, Peng X, Wang Z, Jiang Q, Wang T, Su W. The Efficacy of adalimumab in children with chronic non-infectious posterior uveitis and panuveitis: a retrospective cohort study. *Ophthalmol Ther.* 2024;13:1239-1253.
- Vitale A, Casa FD, Guerriero S, Ragab G, Mauro A, Caggiano V, Cattalini M, Del Giudice E, Favale R, Gaggiano C, Bellicini I, Paroli MP, Hegazy MT, Sota J, Tufan A, Balistreri A, Almaghouth I, La Torre F, Więsik-Szewczyk E, Tarsia M, Hinojosa-Azaola A, Martín-Nares E, Frediani B, Tosi GM, Fonollosa A, Hernández-Rodríguez J, Amin RH, Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, Fabiani C. Efficacy and safety of adalimumab in pediatric non-infectious non-anterior uveitis: real-life experience from the International AIDA Network Uveitis Registry. *Ophthalmol Ther.* 2023;12:1957-1971.
- Sonmez HK, Evereklioglu C, Gulmez Sevim D. Prompt and sustained suppression of intraocular inflammation with adalimumab in pediatric patients with non-infectious uveitis resistant to traditional managements: a 6-month follow-up research. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31:1992-1996.
- Yuan PD, Hu YW, Chen XQ, Chen GY, Pan Y, Lao HY, Liang D. Adalimumab dose reduction and withdrawal in stable non-infectious pediatric uveitis: an open-label, prospective, pilot study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2024;1-8.
- Mariano A, Cicinelli MV, Miseroocchi E, Baldo F, Costi S, Chighizola C, Caporali RE, Pichi F. AB1373 predictors of recurrence in pediatric patients with non-infectious uveitis undergoing adalimumab tapering: an international multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):2038-2039.
- Çakar Özdal P, Tuğal Tutkun İ. Pediatric uveitis. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics.* 2015;8:41-53.
- Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004;111:2299-2306.
- Markomichelakis NN, Aissopou EK, Chatzistefanou KI. Pediatric non-infectious uveitis: long-term outcomes and complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31:2001-2008.
- Ekici Tekin Z, Otur Yener G, Akbulut S, Çetin EN, Yüksel S. Follow-up findings of non-infectious pediatric uveitis patients. *Turk J Ophthalmol.* 2021;51:351-357.
- Thorne JE, Woretta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010;117:1436-1441.
- Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33:252-258.