



Adalimumab: Türkiye’de Üçüncü Basamak Bir Merkezde Enfeksiyöz Olmayan Üveitte Etkinlik ve Güvenliliğin Değerlendirilmesi

Adalimumab in Focus: Evaluating Effectiveness and Safety in Non-Infectious Uveitis at a Tertiary Referral Center in Türkiye

✉ Berru Yargı Özkoçak¹, ✉ Çiğdem Altan¹, ✉ Burcu Kemer Atık¹, ✉ Berna Başarır²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Göz Nurunu Koruma Vakfı, Bayrampaşa Göz Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Türk popülasyonunda aktif non-enfeksiyöz üveit (NEÜ) tedavisinde adalimumabın (ADA) endikasyonlarını, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya ADA ile tedavi edilen NEÜ tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada ADA tedavisinin en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), immünosüpresif tedavi (İST) sayısı, immünosüpresif ilaç yükü ve gereken lokal tedavi sıklığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. ADA tedavisinin fonksiyonel etkinliğinin başlangıcını belirlemek için başlangıçta ve sonraki aylarda EİDGK değişimi izlenmiştir.

Bulgular: NEÜ tanısı konan ve ADA protokolüne göre tedavi edilen 146 hastanın (60 kadın, 86 erkek) toplam 289 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş $37,6 \pm 14,4$ (aralık 4-73) yıl ve medyan takip süresi 30 (çeyrekler arası aralık 18-57) aydı. ADA için en yaygın endikasyon Behçet üveiti tanısı ile panüveitti. ADA kullanımı İST sayısını, immünosüpresif ilaç yükünü ve lokal tedavi ihtiyacını azalttı ($p < 0,001$, $0,002$ ve $< 0,001$, sırasıyla). Bir hasta hariç tüm hastalarda KS’ler kesilebildi. ADA kullanımını takiben, birinci aydan itibaren EİDGK’da belirgin bir iyileşme gözlemlendi ($p < 0,001$) ve altıncı aydan sonra stabilizasyon oluştu ($p = 0,751$; 6-12 ay değişim). Hastaların %55,2’si İST sırasında yan etki yaşarken, sadece 8 hasta (%5,5) ADA ile ilişkili yan etki yaşadı. Takip süresinin sonunda, hastaların %8,9’u haftalık doz rejimine geçti. Haftalık rejime geçen hastalar ADA tedavisinden önce ve sonra daha fazla lokal tedaviye ihtiyaç duydu ($p = 0,02$ ve $0,001$, sırasıyla) ve standart doz ADA kullanımı sırasında eşlik eden İST sayısı ve ilaç yükü daha yüksekti ($p < 0,001$ ve $p = 0,025$, sırasıyla).

Sonuç: Türkiye’deki en büyük tek merkezli araştırma olan bu çalışma, ADA’nın farklı endikasyonlar ve yaş aralıklarında işlevsel faydalar sağlayan güvenli bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, ADA ek tedavilere olan bağımlılığı azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adalimumab, Behçet üveiti, immünosüpresif ilaç yükü, enfeksiyöz olmayan üveit, TNF- α antagonisti

Abstract

Objectives: To evaluate the indications, efficacy, and safety of adalimumab (ADA) in treating active non-infectious uveitis (NIU) in the Turkish population in a real-world setting.

Materials and Methods: This retrospective observational study included patients diagnosed with NIU treated with ADA on-label. The study assessed the impact of ADA treatment on best corrected visual acuity (BCVA), number of immunosuppressive therapies (IST), immunosuppressive drug load, and the frequency of required local treatment. BCVA was monitored at baseline and subsequent months to determine the onset of functional efficiency of ADA treatment.

Results: A total of 289 eyes of 146 patients (60 females, 86 males) diagnosed with NIU and treated according to the ADA protocol were included in the study. The mean age was 37.6 ± 14.4 years (range, 4-73) and the median follow-up was 30 months (interquartile range, 18-57). The most common indication for ADA was panuveitis, with a diagnosis of Behçet’s uveitis. The use of ADA reduced the number of IST, immunosuppressive drug load, and need for local treatment ($p < 0.001$, 0.002 , and < 0.001 , respectively). Corticosteroids could be discontinued in all but one patient. Following ADA, a significant improvement in BCVA was observed from the first month ($p < 0.001$ for baseline vs. month 1) and stabilization occurred after the sixth month ($p = 0.751$ for month 6 vs. 12). Side effects were reported by 55.2% of patients during IST, while only 8 patients (5.5%) experienced ADA-related side effects. At the end of the follow-up period, 8.9% of patients switched to a weekly dosing schedule. Patients who switched to a weekly regimen required more local treatment before and after ADA treatment ($p = 0.02$ and 0.001 , respectively), and the number of concomitant IST and drug load were higher during standard-dose ADA use ($p < 0.001$ and $p = 0.025$, respectively).

Conclusion: This study, the largest single-center investigation in Türkiye, reveals ADA to be a safe option with functional benefits across diverse indications and age ranges. Notably, ADA minimizes reliance on additional therapies.

Keywords: Adalimumab, Behçet uveitis, immunosuppressive drug load, non-infectious uveitis, TNF- α antagonist

Cite this article as: Yargı Özkoçak B, Altan Ç, Kemer Atık B, Başarır B.

Adalimumab in Focus: Evaluating Effectiveness and Safety in Non-Infectious Uveitis at a Tertiary Referral Center in Türkiye.
Turk J Ophthalmol. 2025;55:207-214

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berru Yargı Özkoçak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: byargi@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-6801-6178

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.67513

Telif Hakkı © 2025 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.



Giriş

Non-enfeksiyöz üveit (NEÜ) görme bozukluğunun önemli nedenlerindendir. Tüm üveitlerin yaklaşık %70'ini oluşturur ve Türk popülasyonunda en sık görülen üveit etiolojisidir.^{1,2} NEÜ genellikle bireylerin en üretken yıllarında ortaya çıkarak derin kişisel, sosyal ve ekonomik sonuçlara yol açar.³

NEÜ'de güncel tedavi algoritması "basamaklı tedavi" yaklaşımıdır.^{4,5} Ancak, bazen dirençli olgularda kortikosteroid (KS) dozunu artırmadan immünoşüpresif tedaviler (İST) ile inflamasyon kontrol edilemez veya ortaya çıkan ciddi yan etkiler İST kullanımını sınırlar.⁶ Ayrıca kullanılan ilaç sayısının artması ciddi bir ekonomik yüke neden olur.⁷ Bu nedenle, biyolojik ajanlar NEÜ tedavisinde hedefli, nispeten güvenli ve etkili bir seçenek olabilir.^{8,9}

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) güçlü bir proenflamatuvar sitokindir.¹⁰ TNF- α antagonisti monoklonal antikolar üveit tedavisinde etkilidir.^{9,11,12} TNF- α inhibitörleri, NEÜ dahil olmak üzere birçok enflamatuvar hastalıkta birinci basamak tedavi haline gelmiştir.^{8,13,14} NEÜ tedavisi ile ilgili literatürde adalimumab (ADA) tedavisinin etkinliği gösterilmiştir.^{15,16,17,18} ADA, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nden 2016 yılında NEÜ tedavisi için izin alan tek onaylı TNF- α antagonisti monoklonal antikordur (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s410lbl.pdf). ADA, 2018'de Türkiye'de NEÜ tedavisi için resmi olarak onaylanmıştır. Türkiye'de NEÜ da dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarda ADA tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.^{19,20,21}

Bu çalışmanın temel amacı, aktif NEÜ'lü hastalarda ADA ile deneyimlerimizi sunmak ve ADA'nın Türk popülasyonundaki endikasyonlarını, uzun dönem etkinliğini ve güvenliğini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, üçüncü basamak bir üveit merkezinde yürütülmüştür. Ekim 2018-Mart 2023 tarihleri arasında en az 6 ay ADA (Humira®; AbbVie, Chicago, IL, ABD) tedavisi alan NEÜ tanılı hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Dahil etme/hariç tutma kriterleri [Tamamlayıcı Bilgi S1](#)'de sunulmuştur.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (karar no: 7/24, 07 Nisan 2023) ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu.

Sonuç Ölçütleri

Demografik özellikler, üveitin anatomik sınıflandırması, üveitin etiyojisi, tam oküler muayene bulguları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), tüberkülin deri testi (saflaştırılmış protein türevi [PPD]) ve/veya interferon- γ testi (QuantiFERON) sonuçları, izoniazid (INH) profilaksisi durumu, ADA tedavisi öncesi hastalık süresi, ADA endikasyonu olduğunda ve ADA ile eşzamanlı kullanılan ilaç sayısı ve

immünoşüpresif ilaç yükü, standart doz ADA kullanım süresi, ADA ile ilişkili yan etkiler ve varsa ADA'nın kesilme nedeni açısından tıbbi kayıtlar sistematik olarak analiz edildi.

EİDGK başlangıçta (ilk ADA enjeksiyonu sırasında) ve ADA tedavisine başladıktan 1, 3, 6 ve 12 ay sonra değerlendirildi. ADA tedavisi öncesi ve sonrası İST sayısı, immünoşüpresif ilaç yükü ve gerekli perioküler steroid tedavisi sayısı kaydedildi. EİDGK, Snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi ve analiz için minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürüldü. İmmünoşüpresif ilaç yükü, Nussenblatt ve ark.²² tarafından tanımlanan şekilde her ilaç için ağırlıklı yarı kantitatif bir ölçekle değerlendirildi.

ADA tedavisine yanıt, tüm hastalarda tedaviye başladıktan sonra 3 ila 6 aylık bir süre içinde değerlendirildi. İnaktif hastalık/yanıt vermeme/nüks tanımları ve buna göre yapılan tedavi değişiklikleri [Tamamlayıcı Bilgi S2](#)'de sunulmuştur.

ADA'nın etkinliği, EİDGK'deki değişiklik, İST sayısı, immünoşüpresif ilaç yükü ve kistoid maküla ödemi (KMÖ) veya enflamasyonunun kontrol edilememesine nedeniyle gereken perioküler steroid tedavisi sıklığı açısından değerlendirildi. Yanıtsızlık veya nüks nedeniyle haftalık ADA dozuna geçilen hastalarda, standart dozdan haftalık doza geçiş süresi kaydedildi ve haftalık tedaviye geçildikten sonra aynı parametreler kaydedildi.

Tedavi Protokolü

Tüm hastalar aktif fazdaydı. Kliniğimizde uluslararası kılavuzlara bağlı kalınsa da tedavi rejimi hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir ADA, Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği tarafından önerildiği gibi, görmeyi tehdit eden arka segment tutulumu olan Behçet üveiti (BÜ) için tercih edilen birinci basamak tedavidir.¹³ Hastanın steroid kullanmasını kısıtlayan bir durumu veya İST kullanımını sınırlayan sistemik bir hastalığı olduğunda da ADA tercih edilen seçenektir.

ADA (Humira®; AbbVie, Chicago, IL, ABD) subkutan enjeksiyon yolu ile uygulanır. Yetişkin hastalara ilk doz olarak 80 mg ADA verildi, ardından 1 hafta sonra 40 mg ve takip eden her 2 haftada bir 40 mg ile enjeksiyonlara devam edildi. Ağırlığı 30 kilogramın altında olan çocuklara 2 haftada bir 20 mg ADA başlandı. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde hastalar göğüs hastalıkları uzmanı/enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve iç hastalıkları/romatoloji uzmanı tarafından başta tüberküloz (TB) ve hepatit B olmak üzere ciddi enfeksiyonlar ve maligniteler açısından tarandı. Orta üveit açısından değerlendirildiğinde, ADA ile demiyelinizasyon riski nedeniyle nörolog onayı da alındı. Ankilozan spondilitli hastalara romatoloji bölümünden onay alınarak ADA başlandı. PPD/QuantiFERON ve göğüs hastalıkları konsültasyonu sonuçlarına göre INH profilaksisi veya anti-TB tedavisi (ATT) başlandı. INH'ye ADA'dan en az 4 hafta önce başlandı ve 9 ay boyunca devam edildi. Bununla birlikte, enfeksiyon hastalıkları bölümünün izin verdiği hastalarda, hastanın klinik durumu dikkate alınarak, ADA ile eşzamanlı olarak INH profilaksisi başlatıldı.

ADA birinci basamak tedaviyse, ADA ile birlikte oral veya intravenöz steroid ve en az bir İST'e de başlandı. İkinci basamak

tedavi olarak ADA tercih edilmişse mevcut İST rejimine ADA eklendi. ADA ilavesini takiben diğer tedavi ajanları hastanın klinik durumuna göre düzenlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Mac için SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile sınılandı. Kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal değişkenler ise ortalama $\pm$ standart deviasyon veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Alt grupların tanılarına göre karşılaştırmaları bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki den fazla bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi (non-parametrik ANOVA) kullanıldı. Başlangıç ve son izlem arasındaki EİDGK, immünoşüpresif ilaç yükü ve perioküler steroid enjeksiyonu gereksinimindeki değişiklikler eşleştirilmiş t-testi veya Wilcoxon işaretli sıra testi ile değerlendirildi. EİDGK değişiklikleri değerlendirilirken aynı hastanın sağ ve sol gözlerinden elde edilen verilerin birleştirilmesinin etkisini düzeltmek için genelleştirilmiş tahmin denklemini yaklaşımı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05'ten küçük olarak belirlendi.

Bulgular

ADA ile tedavi edilen 146 hastanın (289 göz) tıbbi kayıtları değerlendirildi. Tüm kohortun başlangıçtaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

ADA tedavisi 12 hastada her 2 haftada bir olacak şekilde standart dozda birinci basamak tedavi olarak başlandı. Hastalara BÜ (6 hasta), Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı (VKH; 2 hasta), tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu (2 hasta), oküler sarkoidoz (1 hasta) ve spondilartropati (SpA) ile ilişkili üveit (1 hasta) tanısı konuldu.

ADA tedavisinden önce İST alan 134 hastanın 74'ü (%55,2) yan etki bildirdi ve en sık yan etkiye neden olan ajan azatioprin (AZA) idi. Tablo 2'de, ADA öncesi kullanılan İST'lerin yan etkileri özetlenmektedir.

PPD/QuantiFERON sonuçlarına göre 77 hastada latent TB saptandı ve Türkiye Tüberküloz Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği gibi INH profilaksisi başlandı. Ek olarak, 3 hasta ADA tedavisinden önce dörtlü ATT aldı. İki hasta TB ile ilişkili üveit tanısı aldı ve ilk muayeneden sonra ATT başlandı. Serpiginöz koroidit tanısı alan bir hastada TB-menenjiti öyküsü vardı, ancak standart ATT süresi net olarak öğrenilemedi. Bu nedenle ADA başlanmadan önce ATT başlandı.

BÜ nedeniyle 16 mg/gün steroid kullanmakta olan bir hasta dışında tüm hastalarda steroid tedavisi kesildi. Haftalık ADA enjeksiyonlarına rağmen bu hastada anjiyografide enflamasyon devam etti.

On sekiz hastada tercih edilen tedavi seçeneği ADA ile monoterapiydi. Bu hastaların büyük çoğunluğunda SpA ilişkili üveit (%55,5) saptanırken bunu BÜ (%22,2) izledi. ADA ile birlikte kullanılan İST'ler arasında AZA en sık tercih edilen

Tablo 1. Temel demografik ve klinik özellikler

Hasta/göz sayısı, N/n	146/289
Yaş, ortalama $\pm$ SD (aralık), yıl	37,6 $\pm$ 14,4 (4-73)
<18, N (%)	8 (5,5)*
>60, N (%)	6 (4,1)**
Cinsiyet, N (%)	
Kadın	60 (41,1)
Erkek	86 (58,9)
Üveit lokalizasyonu, N (%)	
Ön üveit	17 (11,6)
Orta üveit	8 (5,5)
Arka üveit	26 (17,8)
Panüveit	95 (65,1)
Üveit etiolojisi, N (%)	
Behçet üveiti	53 (36,3)
Sarkoidoz	28 (19,2)
Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı	18 (12,3)
Spondilartropati ilişkili üveit	12 (8,2)
Serpiginöz koroidit	7 (4,8)
Pars planitis	6 (4,1)
Juvenil idiyopatik artrit ile ilişkili üveit	5 (3,4)
Ampiginöz koroidit	4 (2,7)
İdiopatik üveit	4 (2,7)
Tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu	3 (2,1)
Sempatik oftalmi	3 (2,1)
Tüberküloz ile ilişkili üveit	2 (1,4)
Arka sklerit***	1 (0,7)
Daha önce kullanılan sistemik steroid dozu, N (%)	
Yok	109 (74,7)
<10 mg/gün	12 (8,3)
16 mg/gün	5 (3,4)
32 mg/gün	9 (6,2)
48 mg/gün	2 (1,4)
64 mg/gün	9 (6,2)
Daha önce kullanılan İST/immünomodülatör/biyolojik ajan****, N (%)	
Yok	12 (8,2)
Azatioprin	57 (39,1)
Metotreksat	37 (25,3)
Mikofenolat mofetil	1 (0,7)
Siklosporin	51 (34,9)
Etanersept	6 (4,1)
Sertolizumab	1 (0,7)
İnterferon- α	18 (12,3)
ADA basamağı, N (%)	
Birinci basamak tedavi	12 (8,2)
İkinci basamak tedavi	134 (91,8)
Tanı ile ADA'ya başlama arasında geçen süre, medyan (ÇAA), ay	13,5 (7-36)
ADA tedavisinin süresi; medyan (ÇAA), ay	12 (9-24)

N: Hasta sayısı, n: Göz sayısı, SD: Standart deviasyon, İST: İmmünoşüpresif tedavi, ADA: Adalimumab, ÇAA: Çeyrekler arası aralık
 *18 yaşından önce ADA başlanan hastalara juvenil idiyopatik artrit ilişkili üveit (4 hasta), tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu (2 hasta), pars planit (1 hasta) ve sempatik oftalmi (1 hasta) tanısı konuldu
 **60 yaş üstü hastalardan birine Vogt-Koyanagi-Harada ve diğer beş hastaya oküler sarkoidoz nedeniyle ADA başlandı
 ***Üveit lokalizasyonu bölümünde arka sklerit, arka üveite dahil edilmiştir
 ****Bazı hastalar kombine İST tedavisi aldı

(%48,7) ajan olurken bunu siklosporin (%27,4), metotreksat (%25,3) ve mikofenolat mofetil (%1,4) izledi. Ayrıca 21 hastaya kombine İST tedavisi verildi. ADA tedavisi ile kullanılan ajan sayısı, immünoşüpresif ilaç yükü ve lokal tedavi sıklığı anlamlı olarak azaldı ($p<0,005$, Wilcoxon işaretli sıra testi, [Tablo 3](#)). Bu parametreler daha sonra tedavi sırası açısından

Tablo 2. Adalimumabdan önce kullanılan tedavi ajanlarıyla ilişkili bildirilen yan etkiler

Yan etkiye neden olan ajanlar*, N (%)	Bildirilen yan etki*, N
Azatioprin, 22 (15,1)	Anemi, 2 Lenfopeni, 4 Yorgunluk, 6 Böbrek fonksiyon testi bozukluğu, 2 Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, 9
Steroid, 20 (13,7)	Cushing sendromu, 5 Akne, 1 Osteoporoz, 4 Nöropati/miyopati, 2 Steroide bağlı glokom, 9 Santral seröz koryoretinopati, 1
Siklosporin, 17 (11,6)	Yorgunluk, 1 Böbrek fonksiyon testi bozukluğu, 2 Nöropati/miyopati, 8 Hirsütizm, 3 Dişeti hipertrofisi, 3
İnterferon-α, 13 (8,9)	Lenfopeni, 3 Yorgunluk, 4 Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, 2 Alopesi, 3 Kilo kaybı, 3 Depresyon, 1
Metotreksat, 10 (6,8)	Anemi, 1 Bulantı, 4 Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, 4 Zona (herpes zoster), 1
Etanersept, 6 (4,1)	Paradoksal üveit, 6

N: Hasta sayısı
*Aynı hastada üst üste binen yan etkiler ve/veya aynı ajana farklı yan etkiler. Etkene karşı en sık görülen yan etki kalın harflerle yazılmıştır

Tablo 3. ADA ile tedavinin değiştirilmesi (spondiloartropati ile ilişkili üveit tanısı alan hastalar hariç tutuldu)

	ADA öncesi	ADA ile eş zamanlı	p değeri
Ortalama ajan sayısı, medyan (ÇAA)	1,4 1 (1-2)	1,1 1 (1-1)	<0,001
Ortalama immünoşüpresif ilaç yükü, medyan (ÇAA)	6,7 6,5 (4-10)	5,6 5 (4-7)	0,002
Ortalama lokal tedavi sayısı, medyan (ÇAA)	1,1 0 (0-1)	0,3 0 (0-0)	<0,001

Wilcoxon işaretli sıra testi. ÇAA: Çeyrekler arası aralık, ADA: Adalimumab. Anlamlı p değerleri kalın olarak yazılmıştır

karşılaştırıldığında, birinci ve ikinci basamak tedavi olarak ADA kullanımı arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,848$, $0,166$ ve $0,612$, Mann-Whitney U testi).

ADA 8 hastada (%5,5) yan etkiye neden oldu. Bunlar 3 hastada deri döküntüsü, 2 hastada servikal lenfadenopati (LAP), 2 hastada lokalize psöriazis ve 1 hastada pulmoner TB idi. Servikal LAP'ı araştırmak için yapılan ultrasonografi ve doku biyopsisinde malignite saptanmadı. Psöriazis semptomları ADA'nın kesilmesinden sonra geriledi ve ADA'ya devam edildikten sonra tekrarlamadı. Pulmoner TB tanılı hastada AZA ve ADA tedavisine rağmen bilateral serpiginöz koroidit progresyonu izlendi. Bu hastada daha önce yapılan taramada QuantiFERON testi pozitif. Bununla birlikte, göğüs hastalıkları uzmanı ATT'yi önermedi çünkü yapılan ayrıntılı tetkiklerde aktif TB kanıtına rastlanmadı. Bunun yerine ADA öncesi sadece INH profilaksisi önerdiler. Tedavi alırken gelişen progresyon nedeniyle göğüs hastalıkları uzmanı tarafından tekrar değerlendirilen hastaya aktif pulmoner TB tanısı konuldu. ADA kesilerek dördü ATT başlandı.

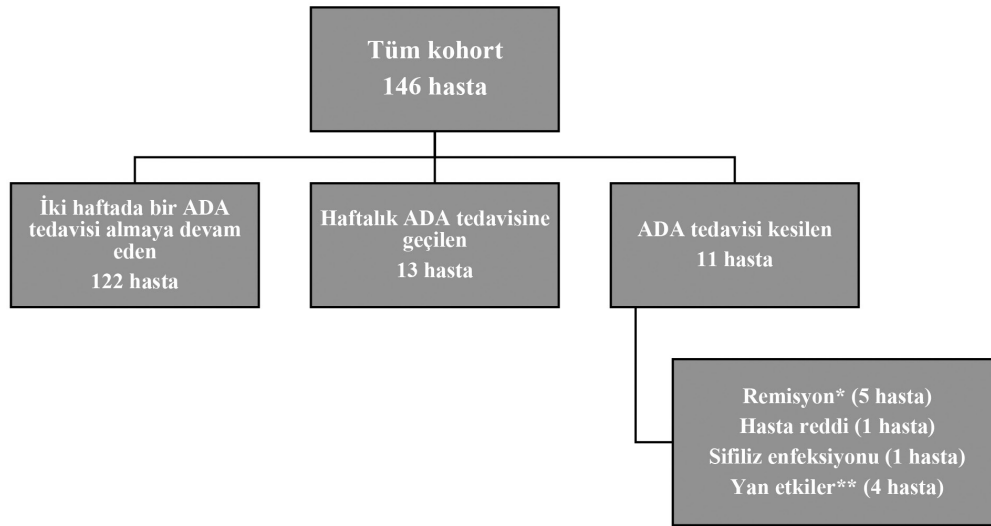
Medyan 30 (ÇAA: 18-57) aylık takip süresinin sonunda, hastaların %83,6'sı (122 hasta) standart iki haftada bir yapılan tedaviyi almaya devam etti. On üç hasta (%8,9), medyan 24 (ÇAA: 12-36) ay standart iki haftada bir ADA tedavisi aldıktan sonra tedavi sıklığı haftada bir'e yükseltildi. Haftalık tedaviye geçen 13 hastadan (4 kadın/9 erkek) 4'üne BÜ, 2'sine VKH, 1'ine sempatik oftalmi, 1'ine TB ile ilişkili üveit ve 1'ine idiyopatik posterior üveit için ADA verilmiştir.

Haftalık doza geçmek zorunda kalan hastalar ile iki haftada bir ADA almaya devam eden hastalar karşılaştırıldığında, standart ADA kullanımı sırasında kullanılan İST sayısı ve immünoşüpresif ilaç yükü, ADA endikasyonu öncesinde fark olmamasına rağmen, haftalık tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,025$). Haftalık doza geçen hastalarda ADA endikasyonu öncesi ve sonrasında gereken lokal tedavi sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,02$ ve $0,001$).

Toplam 11 hasta (%7,5) ADA tedavisi kesildi. Sempatik oftalmi nedeniyle ADA alan bir hastaya, daha önce VDRL/TPHA (zühravi hastalık araştırma laboratuvarı/refleks *Treponema pallidum* hemaglutinasyon) testi sonucu negatif olmasına rağmen tedavi sırasında sifiliz enfeksiyonu tanısı konuldu. ADA kesilerek hasta 21 günlük intravenöz penisilin tedavisi için enfeksiyon hastalıkları bölümüne yönlendirildi. Beş hasta remisyona girdi ve ADA tedavisi kesildi. Dört hastada ADA tedavisi sırasında yan etki görüldü ve tedavi durduruldu. Diğer bir hasta başka nedenlerle ADA tedavisine devam etmeyi reddetti ([Şekil 1](#)).

Başlangıca göre tüm zaman noktalarında EİDGK'de (logMAR) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü (hepsi için $p<0,001$). Ek olarak, 6. ve 12. aylar hariç tüm zaman noktaları arasında EİDGK'de anlamlı iyileşmesi gözlemlendi ([Şekil 2](#)). EİDGK'deki değişim, ADA'nın birinci veya ikinci basamak tedavi olarak kullanılıp kullanılmamasına bağlı değildi ($p>0,05$).

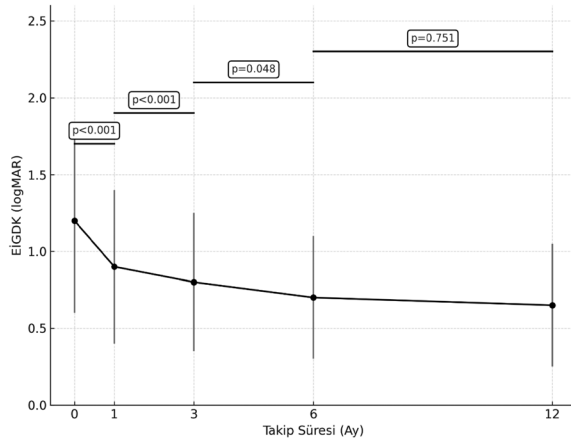
En yaygın endikasyon BÜ (%36,3) idi. Sonuç olarak, BÜ yaklaşım, çalışmadaki genel yaklaşımda baskın faktör olmuştur.



Şekil 1. Hastaların adalimumab (ADA) kullanım durumları

*Sarkoidoz olan 1 hasta, Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) olan 1 hasta, ve Behçet üveit olan 3 hastada remisyon izlendi

**Deri döküntüsü nedeniyle serpinjöz koroiditi olan 2 hastada, akciğer tüberkülozu nedeniyle serpinjöz koroiditi olan 1 hastada ve lenf adenopati nedeniyle VKH olan 1 hastada ADA tedavisi kesildi. ADA uygulaması sırasında ortaya çıkan dermatolojik semptomlar ADA'nın kesilmesiyle azalmış ve ADA'nın yeniden başlamasıyla tekrarlamamıştır



Şekil 2. Ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (EİDGK) değişiklikler. Spondiloartropati ilişkili üveit tanısı alan hastalar dahil edilmedi (Wilcoxon işaretli sıra testi)

logMAR: Minimum rezolüsyon açısının logaritması

BÜ popülasyonuna ait spesifik analizler [Tamamlayıcı Bilgi S3](#)'te sunulmuştur.

Tartışma

Bu çalışmada, ADA'nın çeşitli NEÜ alt tiplerindeki etkinliği ve güvenliğini araştırmak için büyük ve heterojen hasta verileri analiz edilmiştir. Önceki çalışmalarda, ADA tedavisinin NEÜ'lü hastalarda oküler enflamasyonun kontrol altına alınması, görme keskinliğinin iyileştirilmesi ve KS kullanımının

azaltılmasındaki etkinliği gösterilmiştir.^{16,17,18} ADA tedavisinin Türk popülasyonundaki etkinliği bu tek merkezli çalışmada gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu, Türk popülasyonunda NEÜ'de ADA kullanımını değerlendiren en büyük tek merkezli gerçek yaşam çalışmasıdır.

ADA için en sık endikasyon önceki çalışmalarla uyumlu olarak panüveitti.^{23,24,25} En sık tanı BÜ idi. Bu gözlem ülkemizin kendine özgü epidemiyolojik özellikleri ile uyumludur. Benzer şekilde, Türk popülasyonunda ADA'nın NEÜ'deki etkinliğini değerlendiren Çam ve Celiker²¹ tarafından yapılan başka bir çalışmada da en sık görülen NEÜ alt tipi BÜ olmuştur.

Pediyatrik kohortta en yaygın tanı, mevcut literatürle uyumlu olarak juvenil idiyopatik artritis (JİA) ile ilişkili üveitti ve herhangi bir yan etki gözlenmedi. ADA'nın pediyatrik hastalardaki etkinliği ve güvenliliği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{26,27} Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ADA tedavisinin pediyatrik NEÜ'de etkin olduğu gösterilmiştir.²⁸ Ancak bu serideki en sık tanı pars planit iken, JİA ile ilişkili üveit ikinci en sık tanıydı. Bu farklılık, disiplinler arası klinik işbirliği (örneğin; pediyatrik romatoloji veya dahiliye ile) olmamasının bir sonucu olarak mevcut klinik verilerde pediyatrik hasta sayısının nispeten düşük (8 hasta) olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızın önemli bir sonucu ADA'nın hem birinci basamak hem de ikinci basamak tedavi olarak etkin olmasıydı. Tedavi basamağının prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Birinci basamak tedavi olarak ADA alan hasta sayısı sınırlıydı. Ayrıca birinci ve ikinci basamak tedavi grupları arasında görme prognozu, kullanılan immünoşüpresif ilaç sayısı, immünoşüpresif ilaç yükü veya lokal tedavi ihtiyacı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Örneklem büyüklüklerindeki

dengesizlik nedeniyle bu karşılaştırmanın istatistiksel gücünün sınırlı olduğunu belirtmek gerekir. Ancak, bu bulgular, özellikle KS ve İST gibi konvansiyonel tedavilerin kontrendike veya yetersiz olduğu durumlarda, hastalık seyrinin başlarında ADA kullanımına eğilimin artmasını desteklemektedir. Önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, ADA'nın birinci basamak ajan olarak potansiyeli, özellikle BÜ ve diğer görmeyi tehdit eden üveitlerde belirgindir.^{13,16,18}

ADA tedavisinden önce İST kullanan hastaların yarısından fazlasında yan etki görülmüştür. Ancak, hastaların sadece %5,5'inde ADA ile yan etkiler gelişmiştir. Uzun süreli ilaç kullanan bu popülasyonda, yan etkiler hasta uyumunu azaltmakta, izlem sayısı ve sağlık sistemi üzerindeki yükü artırmaktadır. İST'nin bu dezavantajları göz önüne alındığında, erken ADA tedavisi uygulanabilir bir seçenektir. Önceki karşılaştırmalı çalışmalar, ADA tedavisinin geleneksel İST'lere benzer güvenlik profiline sahip, daha hızlı ve etkili bir tedavi rejimi olabileceğini göstermiştir.^{29,30,31} Bu, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli NEÜ alt tiplerinin yönetiminde veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda değerlidir.

ADA tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler arasında deri döküntüsü, malignite kanıtı olmayan servikal LAP, lokalize psöriazis ve pulmoner TB yer aldı. Ülkemizde TB endemik olduğundan, bu hastadaki pulmoner TB'nin latent TB'nin reaktivasyonundan mı yoksa primer TB gelişiminden mi kaynaklandığı belirsizdir. ADA kullanımı sırasında hesaplanan TB gelişme olasılığı %0,4-0,69 arasındadır.^{32,33} Benzer şekilde bu çalışmada TB insidansı %0,68 bulunmuştur. Çalışmamızda yan etki oranının nispeten düşük olması, ADA'nın genellikle iyi tolere edildiğini göstermektedir. Ancak, özellikle Türkiye gibi endemik ülkelerde latent TB riski endişe kaynağı olmaya devam etmektedir ve tedaviye başlamadan önce tarama yapılması ve hastaların dikkatli şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

Sunulan kohortta, ADA tedavisinden önce VDRL/TPHA testi negatif olmasına rağmen, bir hastada ADA tedavisi sırasında sifiliz enfeksiyonu gelişti. ADA kesildi ve hasta enfeksiyon hastalıkları bölümüne yönlendirildi. Enfeksiyon hastalıkları hastaya intravenöz penisilin tedavisi başladı. Bu, ADA tedavisi gören hastalarda fırsatçı enfeksiyonların daha geniş çaplı bir risk oluşturduğuna işaret etmektedir. NEÜ'nün tanı koyulurken sifiliz ve diğer enfeksiyonlar için tarama yapılması standart bir yaklaşımdır. Biyolojik ilaçlara başlamadan önce, genel serolojik testlerin tekrarlanması zorunludur. Literatürde, özellikle dermatolojik ve romatolojik hastalıkları olan bireylerde İST alırken sifiliz gelişen olgular daha önce bildirilmiştir.^{34,35,36} Bu hastalıkların semptomlarının örtüşmesi tanıyı geciktirebilir. Patel ve ark.³⁷ immünoşüpresif tedavi alırken oküler sifiliz gelişen üç olgu bildirmişlerdir. Ancak, bu olguların tedavi başlangıcındaki serolojik verileri mevcut değildir. Olgumuz, ADA tedavisi sırasında serokonversiyon gelişmesi nedeniyle dikkat çekicidir ve atlanan bir latent enfeksiyondan ziyade olası bir yeni enfeksiyonu düşündürmektedir. Bu bulgu özellikle sifilizin küresel olarak yeniden artışı bağlamında önemlidir.³⁸ Özellikle asemptomatik veya latent evrelerde tanıdaki gecikmeler ve küresel olarak artan enfeksiyon trendi göz önüne alındığında,

ADA tedavisi alan hastalarda sifiliz serolojisinin, TB'ye benzer şekilde, rutin bulaşıcı hastalık izleminin bir parçası olarak kabul edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

İki haftalık ve haftalık ADA tedavisi alan hastaların endikasyon öncesi parametreleri karşılaştırıldığında, haftalık tedaviye geçen hastalarda yetersiz yanıt nedeniyle kullanılan İST sayısında ve immünoşüpresif ilaç yükünde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Standart doz ADA endikasyonundan önce ve sonra gereken lokal tedavi sayısı, haftalık tedaviye geçen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Haftalık tedavi rejimine geçiş nedeni enflamasyonun kontrol edilemesi ve lokal tedavi ihtiyacının artması (persistan KMÖ ve sistemik tedavi ile enflamasyonun kontrol edilememesi) olmuştur. Birinci basamak ve ikinci basamak tedavi olarak ADA alan hastalar arasında prognostik açıdan bir fark olmadığı göz önüne alındığında, ADA tedavisinin daha fazla sayıda lokal tedavi gerektiren hastalarda daha erken bir aşamada birinci basamak tedavi olarak başlatılabileceği ve iki haftalık tedavi rejiminde ısrar etmeden haftalık rejime geçilebileceği düşünülebilir. Bu çalışmada haftalık tedaviye geçiş yapan hastaların klinik özellikleri analiz edilmesine rağmen, geçiş sonrası izlem verileri analiz kapsamına alınmamıştır. Mevcut çalışmalar, benzer endikasyona sahip hastalarda enflamasyonun haftalık tedaviye geçilmesiyle etkili bir şekilde yönetildiğini göstermiştir.^{21,28,39,40,41}

Önceki çalışmalarla uyumlu olarak ADA'nın ilave İST ve lokal tedavi ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.^{23,42,43} KS ve diğer İST kullanımının en aza indirilmesi, bu tedavilerle ilişkili uzun dönem yan etki ve komplikasyon riskini azalttığı için çok değerlidir. İlaç kullanımındaki bu azalma sadece yan etki potansiyelini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda hasta uyumunu ve genel yaşam kalitesini de iyileştirir. Komplikasyonların azalması, hastanın verimliliğini artırırken ve sağlıkla ilgili maliyetleri de azaltabilir. NEÜ hastalarının önemli bir kısmının ekonomik açıdan en verimli çalışma yıllarında olduğu göz önüne alındığında, bu çok önemlidir. Maliyet etkinliğini araştıran bir çalışmada, ADA'nın özellikle aktif üveitin görmeyi tehdit ettiği olgularda geleneksel tedaviye göre daha uygun maliyetli bir seçenek olduğu bulunmuştur.⁴⁴ Bu çalışmanın klinik açıdan en dikkat çekici bulgularından biri, ADA ile tedavi edilen hastalarda EİDGK'de gözlenen hızlı iyileşmedir. Tedavinin ilk ayında görmede iyileşme izlendi, kazanımlar 6. aya kadar devam etti ve 12. aya kadar stabil seyretti. Uzun dönem görme kaybını önlemek ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için görme fonksiyonunun hızlı bir şekilde iyileşmesi hayati önem taşımaktadır. Bu bulgular, ADA ile görme keskinliğinde benzer şekilde erken ve sürekli iyileşme elde edildiğini bildiren ve böylece oküler enflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol etme ve görme fonksiyonunu geri kazanmada ADA'nın etkin olduğunu gösteren önceki çalışmalarda elde edilen bulgular ile tutarlıdır.^{25,28,45} Bu çalışmada başlangıç haftalarında EİDGK'deki iyileşmenin takibi edilememiştir. Ancak, daha kısa aralıklarla izlem yapılan çalışmalarda, ikinci hafta gibi erken bir zaman diliminde bile tüm gözlerde hem ön hem de arka üveitin kontrol altına alındığı bildirilmiştir.^{27,46}

Çalışmamızda, en yaygın NEÜ alt tipi BÜ olduğu için, BÜ'ye yaklaşım çalışmadaki genel yaklaşımda baskın rol oynamıştır. ADA ile birlikte en çok tercih edilen İST ajanı AZA olmuştur. Bunun başlıca nedeni AZA'nın, KS ile birlikte, BÜ tedavisinde ilk İST tercihi olmasıdır. Türkiye'deki üvea uzmanlarının yaklaşımlarını değerlendiren yakın tarihli bir çalışmada, KS+AZA'nın tercih edilen ilk tedavi olduğu ve tedavinin başarısız olması durumunda tedaviye ADA eklendiği bulunmuştur. Standart ADA dozuna yanıt vermeyen, persistan enflamasyon görülen durumlarda, çalışmamızda olduğu gibi haftalık tedaviye geçirilmiştir.⁴⁷ BÜ alt grubunun analizinde, İST ilacı sayısı ve lokal tedavi ihtiyacı anlamlı düzeyde yüksek olmasına rağmen, immünoşüpresif ilaç yükünün değişmediği görülmüştür. Bunun nedeni, tedavi rejiminde ADA ile kombine tedavi olarak hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar arasında AZA'nın tercih edilmesidir. Nussenblatt ve ark.²² tarafından tanımlanan ve immünoşüpresif ilaç yükünün hesaplanmasında kullanılan yöntemde AZA'nın birim ilaç yükü oldukça yüksektir. Nussenblatt grafiğine dahil edilmesine rağmen, çalışmadaki hiçbir hasta AZA kullanmamıştır. AZA birim yükünün olması gerekenden yüksek hesaplanmış olması mümkündür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, büyük ve heterojen bir NEÜ hasta grubu hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Ancak çalışmanın retrospektif olması ADA'nın enflamatuvar süreçlere etkisinin değerlendirilmesi açısından bir kısıtlılıktır. Enflamasyon parametrelerinin kaydedildiği zamanlar ile ADA enjeksiyonlarının zamanlarının tutarlı olmaması, ADA'nın enflamasyon üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde önyargıya neden olmuş olabilir. Dolayısıyla, ön kamaradaki hücre sayısının evresi, vitreus bulanıklığı, floresein anjiyografi veya optik koherens tomografi bulguları gibi intraoküler enflamasyon parametreleri sistematik olarak değerlendirilmemiştir, bu da sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir. Bu, ADA'nın enflamasyonun yapısal belirteçleri üzerindeki doğrudan etkisini ölçme yeteneğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, üveit etiyolojilerinin çok çeşitli olması ve çalışmaya pediatrik ve yetişkin hastaların (4-73 yaş arası) dahil edilmesi, alt gruplar arasındaki doğrudan karşılaştırmaları etkileyebilecek heterojeniteye neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, bu çeşitlilik gerçek dünyadaki klinik durumu yansıtmaktadır ve ADA'nın farklı NEÜ alt tipleri ve yaş gruplarında kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, bu çalışmada haftalık ADA tedavisine geçildikten sonra yapılan klinik izlemler analiz edilmemiş ve dozun artırılması gereken hastalarda TNF- α antikor seviyeleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada elde edilen bulguları açıklığa kavuşturmak için enflamatuvar parametrelerin standart bir şekilde değerlendirildiği ve izlemlerin yapılandırılmış şekilde planlandığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bulgular, ADA'nın Türk hastalarda geniş bir yaş aralığında çeşitli NEÜ tipleri için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, ADA tedavisinin ilave

İST ve lokal tedavi gereksinimini ve karşılaşılan yan etkileri anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ADA görmede erken ve sürekli iyileşme sağlamaktadır. Bu sonuçlar, ADA'nın tedavi rejimini basitleştirerek ve komplikasyon riskini azaltarak sonuçları iyileştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (karar no: 7/24, 07 Nisan 2023) ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Beyan

Yazarlık Katkıları

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

1. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:2-16.
2. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu 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.
3. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-380.
4. Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I. Therapy of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:64-76.
5. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:261-270.
6. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Arévalo JF, Díaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12:38-45.
7. Sut N, Seyahi E, Yurdakul S, Senocak M, Yazici H. A cost analysis of Behçet's syndrome in Turkey. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:678-682.
8. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: fundamentals of care for uveitis (FOCUS) initiative. *Ophthalmology.* 2018;125:757-773.
9. Gaggiano C, Sota J, Gentileschi S, Caggiano V, Grosso S, Tosi GM, Frediani B, Cantarini L, Fabiani C. The current status of biological treatment for uveitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:787-811.
10. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:37-45.
11. Heiligenhaus A, Thureau S, Hennig M, Grajewski RS, Wildner G. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1531-1551.
12. Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, Dick AD. Clinical review: anti-TNF α therapies in uveitis: perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:403-414.

13. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Köster I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808-818.
14. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121:785-796.
15. Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and safety of adalimumab in noninfectious uveitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:673984.
16. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med.* 2016;375:932-943.
17. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Camez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brézín AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:1183-1192.
18. Suhler EB, Adán A, Brézín AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, Kaburaki T, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125:1075-1087.
19. Citirik M, Uçgul Atılcan C, Rahmanlar H, Alkan A, Gursöz H. Biological therapy for ocular Behçet's disease with off-label drug prescription in Turkey. *Eur J Hosp Pharm.* 2023;30:53-56.
20. Uzul D, Köse B, Akyol N, Erdöl H, Günay M. The evaluation of the efficacy of adalimumab in refractory non-infectious uveitis with ultra-widefield fundus fluorescein angiography. *Int Ophthalmol.* 2022;42:2107-2116.
21. Çam F, Celiker H. Efficacy, retention rate and safety of adalimumab treatment in patients with non-infectious uveitis and scleritis: a real-world, retrospective, single-centre study. *Eye (Lond).* 2024;38:893-901.
22. Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, Rao NA, See RF, Letko E, Buggage RR. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology.* 2005;112:764-770.
23. Raad F, Luque P, García Ledo S, Alda Lozano A, Llorens V, Espejo A, Heras H, Santana L, Trapiella L, Fanlo P, Adán A, Espinosa G, Navarrete N. Adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a real life experience. *Ocul Immunol Inflamm.* 2025;33:340-346.
24. Tang Lee Say TL, Yang V, Fingret JM, Zagora S, Symes R, Younan C, Cornish EE, Verma N, Sammel A, Wakefield D, Speden D, McCluskey PJ. Adalimumab in patients with vision-threatening uveitis: real-world clinical experience. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6:e000819.
25. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortega N, Suarez-de-Figueroa M, Rio-Pardo MJ, Fernandez-Cid C, Fonollosa A, Blanco R, Garcia-Aparicio AM, Benitez-Del-Castillo JM, Olea JL, Arevalo JF. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119:1575-1581.
26. Ghanma RA, Steeples L, Pockar S, Sharma V, Chieng A, Ashworth J. Adalimumab (ADA) in pediatric non-infectious uveitis: an observational study. *Cureus.* 2024;16:e59019.
27. 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.
28. 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.
29. Yang S, Huang Z, Liu X, Li H, Xie L, Chen X, Wen F, Liang D, Su W. Comparative study of adalimumab versus conventional therapy in sight-threatening refractory Behçet's uveitis with vasculitis. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107430.
30. Leclercq M, Langlois V, Girszyn N, Le Besnerais M, Benhamou Y, Levesque H, Muraine M, Gueudry J. Comparison of conventional immunosuppressive drugs versus anti-TNF- α agents in non-infectious non-anterior uveitis. *J Autoimmun.* 2020;113:102481.
31. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:207-228.
32. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikian D, Lau WL, Li P, Faccin E, Panaccione R. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37:364-380.
33. Kısacık B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, Pehlivan Y, Kilic L, Ertenli I, Can M, Direskeneli H, Keser G, Oksel F, Dalkilic E, Yilmaz S, Pay S, Balkarli A, Cobankara V, Cetin GY, Sayarlioglu M, Cefle A, Yazici A, Avci AB, Terzioğlu E, Ozbek S, Akar S, Gul A. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor- α inhibitors: report from a large multicenter cohort with high background prevalence. *J Rheumatol.* 2016;43:524-529.
34. Asahina A, Ishii N, Tohma S. Secondary syphilis following tumor necrosis factor- α inhibitor treatment for rheumatoid arthritis. *J Dermatol.* 2012;39:199-201.
35. Pedrosa AF, Magina S, Azevedo F, Lisboa C. Re-emergence of syphilis in the biological era. *Int J Dermatol.* 2016;55:e626-e628.
36. Yıldızhan IK, Şanlı HE, Çetinkaya H, Akay BN, Koçyiğit P, Kundakçı N. A rare case of malignant syphilis after adalimumab therapy due to Crohn's disease associated with bariatric surgery. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95:89-92.
37. Patel PR, Pittner AC, Merrill PT. Undiagnosed ocular syphilis treated with immunosuppressive therapy. *J Vitreoretin Dis.* 2019;3:242-245.
38. Tripathy DM, Gupta S, Vasudevan B. Resurgence of syphilis, the great imitator. *Med J Armed Forces India.* 2022;78:131-135.
39. Lee J, Koreishi AF, Zumpf KB, Minkus CL, Goldstein DA. Success of weekly adalimumab in refractory ocular inflammatory disease. *Ophthalmology.* 2020;127:1431-1433.
40. Liberman P, Berkenstock MK, Burkholder BM, Chaon BC, Thorne JE. Escalation to weekly adalimumab for the treatment of ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:1564-1568.
41. Oklar M, İnanç Tekin M, Özdemir Yalçınsoy K, Zorlutuna Kaymak N, Tanyildiz B, Özdal PÇ. Real-world efficacy and safety of escalation to weekly adalimumab for chronic non-infectious uveitis: a multicenter study involving pediatric and adult patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2025;33:367-376.
42. Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Efficacy and safety of adalimumab therapy for the treatment of non-infectious uveitis: efficacy comparison among uveitis aetiologies. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:951-958.
43. Fabiani C, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Vannozzi L, Bacherini D, Lopalco G, Guerriero S, Gentileschi S, Capozzoli M, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. Cumulative retention rate of adalimumab in patients with Behçet's disease-related uveitis: a four-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:637-641.
44. Bermejo I, Squires H, Poku EN, Cooper K, Stevens JW, Hamilton J, Wong R, Pearce I, Quhill FM, Denniston AK. Adalimumab for non-infectious uveitis: is it cost-effective? *Br J Ophthalmol.* 2019;103:1633-1638.
45. Liu W, Bai D, Kou L. Comparison of infliximab with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2023;23:240.
46. Evereklioglu C, Sonmez HK, Sevim DG, Arda H, Sener H, Polat OA, Horozoglu F. Adalimumab rapidly controls both anterior and posterior inflammation in patients with ocular Behçet syndrome and non-infectious uveitis refractory to conventional therapy: a prospective, 6-month follow-up investigation. *Int Ophthalmol.* 2023;43:4461-4472.
47. Çakar Özdal P, Yalçındağ FN, Özdamar Erol Y, Soylu M, Tuğal-Tutkun İ. Treatment of Behçet uveitis in Türkiye. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:198-204.