

Enfeksiyöz Olmayan Pediatrik Üveit Hastalarının Takip Bulguları

Follow-up Findings of Non-infectious Pediatric Uveitis Cases

© 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, Şanlıurfa, Türkiye
***Zile Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Tokat, Türkiye
****Pamukkale Üniversitesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
*****Pamukkale Üniversitesi, 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 müdahale durumları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 46 hastanın 83 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama üveit tanı yaşı 9,2 yıl \pm 4,5 (1,6 - 15,6), ortalama üveit takip süreleri 54 ay \pm 41 (6 - 191) 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 immunsupresif 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 tanınmalı ve özellikle persistan/kronik olgularda etkin sistemik tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.

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

Abstract

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

Materials and Methods: A retrospective cross-sectional study included 46 patients who were diagnosed with uveitis before the age of 16 between January 2013 and June 2019, followed for at least 6 months regularly. Demographic data, characteristics of uveitis, 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 the diagnosis of uveitis was 9.2 years \pm 4.5 (1.6 - 15.6), and the mean follow-up period of uveitis was 54 months \pm 41 (6 - 191). Twenty-one (45.7%) patients had uveitis on the basis of rheumatologic diseases. Juvenile idiopathic arthritis was the most common disease (23.9%). The visual acuity was categorized as moderate in 6 (7.2%) eyes, severe in 4 (4.8%) eyes and blindness in 1 (1.2%) eye. Methotrexate (87%) was the most frequently used systemic immunosuppressive agent in the treatment. Adalimumab (73.9%) was added to the treatment of resistant cases. Thirty-five (76.1%) patients had complications in at least 1 eye secondary to uveitis or uveitis treatment. Posterior synechiae (11 eyes, 13.2%) was the most common complication developing under the treatment.

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

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

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 A, Otur Yener G, Akbulut S, Çetin EN, Yüksel S. Follow-up Findings of Non-infectious Pediatric Uveitis Cases.

Giriş

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

Üveit serilerinde sıklığı % 10-15 aralığında seyreden pediatrik üveitin tanısı, takip ve tedavisinde kendine has zorluklar mevcuttur.¹⁻³ Çocukluk çağına üveitin sinsi karakteri, çocuk hastanın şikayetlerini yeterince ifade edememesi ya da göz muayenesine yeterince uyum gösterememesi 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 dönük kesitsel yapılan çalışmaya Ocak 2013-Haziran 2019 yılları arasında göz kliniğinde non-enfeksiyöz üveit tanısı konan, etyolojik 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 müdahale 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 inflamasyon bölgesi ön kamarada; iritis, iridosiklit ve ön siklit mevcudiyeti), orta üveit (öncelikli inflamasyon bölgesi vitreus; pars planit, arka siklit, hyalit mevcudiyeti), arka üveit (öncelikli inflamasyon bölgesi retina/koroid; koroidit, koryoretinit, retinit, nöroretinit mevcudiyeti), panüveit (tüm bölgelerde tutulum) olarak gruplandırıldı.⁷

Hastaların üveiti; - anatomik lokalizasyonuna göre: ön, orta, arka, panüveit

- tutulan göze göre: sağ, sol, iki taraflı
- nedene 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 inflamasyona sekonder yeni gelişen komplikasyon olmaması kaydıyla ön kamarada 1 pozitifin altında hücre bulunması olarak kabul edildi. Ön kamarada hücrenin 1 pozitif ya da daha çok olması, inflamasyona 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 (TINU) 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 tanısı yaşı 9.2 yıl ± 4.5 (Ortanca: 8.3; 1.6 – 15.6), ortalama üveit takip süreleri 54 ay ± 41 (Ortanca: 49; 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 cilt ve vasküler tutulum mevcuttu. Her iki TINU hastamız kreatinin yüksekliği nedeni ile takip edilirken ön üveit geliştirdi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ilk vizitte ortalama 0.29±0.59 (LogMAR, aralık 0-3, ortanca 0.1), son vizitte ise 0.15± 0.30 (LogMAR, aralık 0-1.3, ortanca 1; 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±2.3 (Ortanca: 3; 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 immunsupresif olarak metotreksat (40 hasta, % 87) 15 mg/m²/hafta (subkutan, 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 immunsupresif ajan olan metotreksatın kullanma süresi ortalama 42, 40 ay ± 41.68 (Ortanca: 28.50; 3 - 190) idi.

Sistemik immunsupresif tedavisi altındaki 34 hastada (% 73.9) üveit kontrol altına alınmadı. İmmunsupresif tedaviye yanıtız üveitlerin daha çok idiyopatik 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 (subkutan, maksimum 40 mg/doz) kullanma süreleri ortalama 31, 50 ay ± 21.39 (Ortanca: 27; 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 ay ± 5,28 (Ortanca: 12; 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 İL-6 antagonisti (tosilizumab) 8 mg/kg/2hafta (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 şöyleydi. 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 idiyopatik 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 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 müdahalede bulunuldu.

Cinsiyet	Kız	20 (%43.5)
	Erkek	26 (%56.5)
GözTutulumu	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 Müdahale	Var	13 (% 28.3)
	Yok	33 (% 71.7)

Tablo 2. Altta yatan hastalıklara göre üveit lokalizasyonu ve komplikasyonların dağılımı

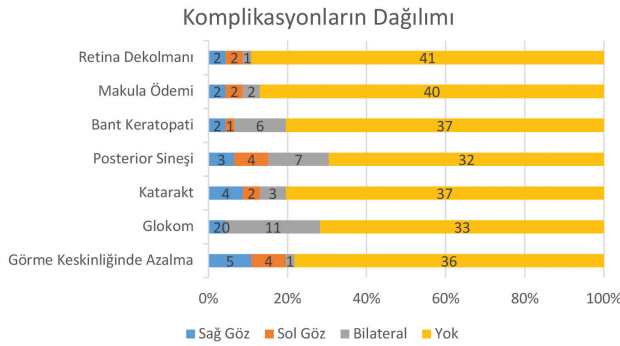
	Altta Yatan Hastalık Türü						Toplam
		İdiyopatik	JİA	Sarkoidoz	TİNU	BH	
Üveit Lokalizasyonu	Ön	11 (%23.9)	11 (%23.9)	3 (% 6.5)	2 (%4.3)	0	27 (%58.7)
	Orta	11 (% 23.9)	0	0	0	1 (%2.2)	12 (%26.1)
	Arka	1 (2.2)	0	0	0	1 (%2.2)	2 (%4.3)
	Pan	2 (%4.3)	0	1 (% 2.2)	0	2 (%4.3)	5 (%10.9)
Komplikasyon	Var	21 (% 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)

JİA: Juvenil idiyopatik artrit, TİNU: Tübulo-intertisyel nefrit ve üveit, BH: Behçet Hastalığı

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 immunsupresif 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.¹⁻³ Olgularımız %80.4 bilateral, % 54.3 idiopatik ve %58.7 ön üveit tutulumu gösterdi.



Grafik 1. Komplikasyon Oranları

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. Ülkemizden yapılan diğer güncel bir yayında pediatrik üveitlerin en sık iki nedeni % 47.8 oranında idiopatik, % 36.9 oranında JİA ilişkili üveit olarak belirtilmektedir.¹⁴ Finlandiyada 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 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 görülmediği, 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.

Tablo 3. İmmunsupresif tedavilerin endikasyonlarına göre dağılımı

İmmunsupresif 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. İmmunsupresif tedaviye yanıtız üveitlerin altta yatan hastalığa ve üveit lokalizasyonuna göre dağılımı

		Tedaviye Yanıtız	Tedaviye Yanıtlı	Toplam
		Altta Yatan Hastalık	İdiopatik	18 (% 39.1)
	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: Tübuloenteriyel nefrit ve üveit, BH: Behçet Hastalığı

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 ± 0.30 (LogMAR) olan seride, yasal körlük (3/60 ve altında) % 1.21 oranında tespit edildi. Türkiye'den yapılan pediatrik üveit çalışmasında Yüce ve arkadaşları¹⁶ pediatrik üveit tanılı 64 gözün 4'ünde görme keskinliği 20/200 ve altında, 18 gözde 20/40 ve altında, Yalçındağ ve arkadaşları¹⁵ 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'a kadar düştüğü belirtilmektedir.^{4, 12, 17, 18, 19} Fransız pediatrik üveit serisinde yasal körlüğü olan hastanın olmadığı, 9 (% 6) hastada monoküler 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} Seth ve arkadaşları serilerindeki komplikasyon oranlarını % 24 katarakt, % 18.29 bant keratopati ve % 6.29 glokom olarak bildirmektedir.²¹ 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 müdahalede bulunuldu. Yalçındağ ve arkadaşları¹³ serilerinde % 26.1 oranında komplikasyon, % 2.8 oranında cerrahi müdahalede bulduklarını ve Ferrara ve arkadaşları¹² literatürde % 8-46 arasında olan cerrahi müdahale oranını kendi serilerinde %38 olarak bildirdi. Türkiyeden yapılan güncel bir çalışma en sık posterior sineşi (% 18.6) olmak üzere % 34 oranında komplikasyon gördüklerini ve komplikasyon nedeni ile 8 (% 5.1) göze cerrahi müdahalede bulduklarını yayınladı.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,steroide bağımlı olduğu ya da ek sistemik hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gerektiği durumlarda yan etkilerinden dolayı steroidi makul sürede kesebilmek için ikinci bir immunsupresif tedaviye eklenmelidir.^{3, 22} Pediatrik üveit olgularında hem güvenli hem de etkili olduğu için ilk tercih immunsupresif genellikle metotreksat olmaktadır.^{22, 23} Çalışmamızda lokal tedavilere dirençli 44 (% 95.7) hastaya sistemik steroid kısa süreli olarak verildi. Kırk (% 87) hastanın steroide 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.

İmmunsupresif 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 kullanılan 3 JİA hastasında üveit gelişince adalimumab tedavisine geçildi. Modifiye edici ajanlar ile kontrol edilemeyen dirençli oküler inflamasyonun 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 ± 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 üveitdeki olumlu sonuçları tosilizumabın dirençli pediatrik olgularda da kullanılabileceğini gündeme getirdi. Ayrıca anti-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 immunsupresife 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 dizayn edilmiş 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 immunsupresif 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.

Teşekkür: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Reiff A, Kadayifcilar 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 MF, 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; 112:1287-92.
- 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, Uetwiller 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 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, Salla H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1425-1429.
- 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, Pálkás 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.
- 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.
- 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 IJ. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:37-42.