

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

AKUT DÖNEMDE BAŞVURAN
VOGT-KOYANAGİ-HARADA HASTALARININ
UZUN DÖNEM SONUÇLARI

DR. NİGAR ALASKARLI
TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MERİH ORAY

İSTANBUL-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; başta tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana son derece yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Merih Oray'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belgin İzgi'ye, Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'a, Prof. Dr. Nur Kır Mercül'e, Prof. Dr. Nilüfer Gözüml'e, Prof. Dr. Samuray Tuncer'e, Doç. Dr. Zafer Cebeci'ye, Doç. Dr. Şerife Bayraktar'a, Doç. Dr. Emre Altınkurt'a, Yrd. Doç. Dr. Can Öztürker'e, Öğr. Gör. Dr. Kemal Turgay Özbilen'e, Öğr. Gör. Dr. Nihan Aksu Ceylan'a, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize, bugünlere gelmeme vesile olan sevgili annem, babam ve ablalarıma ve desteğini hep hissettiğim değerli nişanlım Tamer Karaman'a sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Nigar Alaskarlı

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.2 ETİYOPATOGENEZ.....	6
2.3 HİSTOPATOLOJİ.....	7
2.4 KLİNİK BULGULAR.....	8
2.5 TANI KRİTERLERİ.....	10
2.6 YARDIMCI TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ.....	13
2.7 TEDAVİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 HASTA GRUBU.....	27
3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	28
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1 GENEL BULGULAR.....	31
4.2 REKÜRRENS GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI....	37
5. TARTIŞMA.....	54
SONUÇLAR.....	62
KAYNAKÇA.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığının revize tanı kriterleri

Tablo 2: Yeni başlangıçlı Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı için önerilen yeni tanı kriterleri

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Hastaların ilk muayene bulguları

Tablo 5: Takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, flare, santral makula kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 6: Hastalık ve ilaç komplikasyonları

Tablo 7: Demografik özelliklere göre rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

Tablo 8: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru şikayetleri açısından karşılaştırılması

Tablo 9: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru muayene bulgularının karşılaştırılması

Tablo 10: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların flare ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların santral makula kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastalarda kortikosteroid tedavisi dozunun ve süresinin karşılaştırılması

Tablo 15: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastalarda immünomodülatör tedavi başlama zamanı ve süresi ile takip süresi

Tablo 16: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastalarda komplikasyonlar, tedavi ve remisyon durumunun karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grupların hastalık durumuna göre dağılımı

Şekil 2: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplarda aylara göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Şekil 3: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplarda aylara göre flare ölçümleri

Şekil 4: Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplarda subfoveal koroid kalınlığı dağılımı



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Akut evrede başvuran Vogt Koyanagi Harada hastasının başvuruda yapılmış EDİ-OKT görüntüleri.

Resim 2: Akut evrede başvuran Vogt Koyanagi Harada hastasının başvuruda yapılmış indosiyanin yeşili ve floresein anjiyografi görüntüleri.

Resim 3: Akut evrede başvuran Vogt-Koyanagi-Harada hastasının başvuruda yapılmış EDİ-OKT görüntüsü ve subfoveal koroid kalınlığı ölçümü.



SİMGİ VE KISALTMALAR

Simgeler

n: olgu sayısı

µm: mikrometre

p: Pearson'un korelasyon katsayısı

ph/ms: foton/millisaniye

Kısaltmalar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Anti-VEGF: anti-vascular endothelial growth factor

Ark.: arkadaşları

AUS: Amerika Üveit Cemiyeti

AZA: azatioprin

BCVA: best corrected visual acuity

BOS: beyin omurilik sıvısı

CD4: Cluster of differentiation 4

CD8: Cluster of differentiation 8

CMT: central macular thikness

CS: corticosteroids

CSA: siklosporin A

CTX: siklofosfamid

DNA: deoksiribonükleik asit

EBV: Epstein-Barr virüsü

EDİ-OCT: enhanced depth imaging optical coherence tomography

EDİ-OKT: enhanced depth imaging optik koherent tomografi

EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

FFA: fundus fluorescein anjiyografisi

FOF: Fundus Otofloresans

GİB: göz içi basıncı

HBV: hepatit B virüsü

HCV: hepatit C virüsü
HLA: Human leukocyte antigen
İFN: interferon
İL: interlökin
İMT: immünomodulator tedavi
İSY: indosianin yeşili
İSYA: İndosianin yeşili anjiyografisi
KİBAS: kafa içi basınç artması sendromu
KMÖ: kistoid makula ödemi
KNVM: koroidal neovasküler membran
KS: kortikosteroid
LP: lomber ponksiyon
MHC: Major histocompatibility complex
MMF: mikofenolat mofetil
MTX: metotreksat
MSS: merkezi sinir sistemi
NAİON: non-arteritik iskemik optik nöropati
OCT: optical coherence tomography
OKT: optik koherens tomografi
PZR: polimeraz zincir reaksiyonu
RNA: ribonükleik asit
RPE: retina pigment epiteli
SD-OKT: spectral domain optik koherens tomografi
SFCT: subfoveal choroidal thickness
SFKK: subfoveal koroidal kalınlık
SMK: santral makula kalınlığı
SRD: seröz retina dekolmanı
SSKR: santral seröz koryoretinopati
SS-OKT: swept source optik koherens tomografi
TNF: tümör nekroz faktörü
USG: ultrasonografi
VKH: Vogt-Koyanagi-Harada
VRC: vitreoretinal cerrahi

ÖZET

Amaç: Akut evrede başvuran Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalarının uzun dönem sonuçlarını ve prognozunu değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2002 – Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Üvea Birimine VKH hastalığının akut evresinde başvuran ve en az 12 ay takibi olan 34 hastanın 68 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak demografik özellikler, oküler ve ekstraoküler şikayetler, muayene bulguları, laser flaremetre ölçümleri, yardımcı görüntüleme yöntemleri bulguları, uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastalar takipte rekürrens gelişen ve rekürrens gelişmeyenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve bu gruplar bulgular ve klinik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 25 kadın 9 erkek hastanın yaş ortalaması $30,06 \pm 12,46$ yıl idi. Başvuru esnasında hastaların ortalama görme keskinliği $0,61 \pm 0,87$ logMAR idi ve 49 (%72,06) gözde seröz retina dekolmanı (SRD) mevcuttu. Alt grup analizinde başvuruda ortalama flare değeri $32,59 \pm 53,29$ ph/ms, santral makula kalınlığı (SMK) $527,83 \pm 392,04$ μ m, subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) $687,24 \pm 185,63$ μ m idi. Rekürrens gelişen grupta 22 (%64,7), rekürrens gelişmeyen grupta ise 12 (%35,3) hasta mevcuttu. Alt grup analizinde rekürrens gelişen gözlerin başvuru flare ve SFKK değeri, rekürrens gelişmeyen gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,05$). Tüm hastalar başlangıç tedavisi olarak yüksek doz sistemik kortikosteroid (KS) tedavisi aldı. Toplam takip süresi $77,9 \pm 59,1$ ay idi ve 32 (%94,1) hastaya takip süresi içinde immünomodulator tedavi (İMT) başlandı. Rekürrens gelişmeyen olgulara rekürrens gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken İMT başlanmış idi ($p < 0,05$). Takipte hastaların görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0,01$). Alt grup analizinde takiplerde flare, SMK, SFKK değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,01$). Alt grup analizinde rekürrens gelişen gözlerde SRD gerileme süresi, rekürrens gelişmeyen gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,01$). Son muayenede en sık gözlenen oküler komplikasyon 49 (%72,1) gözde retina pigment epiteli (RPE) kümelenmesi/göçü idi. Diffüz koroid depigmentasyonu 24 (%35,3), Dalen-Fuchs nodülleri 17 (%25), numuler depigmente skarlar 11 (%16,2), glokom 9 (%13,2), katarakt 4 (%5,9) gözde gelişti. Bir gözde (%1,5) koroidal neovasküler membran gelişti. Rekürrens gelişen olgularda diffüz koroidal

depigmentasyon ve Dalen-Fuchs nodülleri görülme oranları, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, VKH hastalığının akut evresinde başvuran hastalarda erken dönemde yüksek doz KS tedavisine eklenen İMT'nin hastalığın rekürren evresine geçişi ve oküler komplikasyon gelişme oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu bulgulara ek olarak elde edilen sonuçlar, başvuruda oküler enflamasyon ne kadar şiddetli ise kronik rekürren evreye geçiş riskinin de o kadar yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: akut evre, immünomodulator tedavi, kronik rekürren evre, prognoz, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı

ABSTRACT

Aim: To evaluate clinical outcomes and prognosis of patients with initial-onset acute Vogt Koyanagi Harada (VKH) disease.

Materials and Methods: 68 eyes of 34 patients with initial-onset acute VKH disease with at least 12 months of follow-up at Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Uveitis Clinic between January 2002 and October 2019 were included in the study. Medical records of the patients were reviewed retrospectively for demographic characteristics, ocular and extraocular complaints, ocular examination findings, laser flaremeter measurements, ancillary imaging findings, therapeutic regimen, and complications. Patients were divided into 2 groups; patients with recurrence and without recurrence, and these 2 groups were compared for findings and clinical outcomes.

Results: Mean age of 25 female and 9 male patients was $30,06 \pm 12,46$ years. Mean LogMAR visual acuity at presentation was $0,61 \pm 0,87$ and 49 (72,06%) eyes had serous retinal detachment (SRD). In subgroup analysis at presentation, mean flare value was $32,59 \pm 53,29$ ph/ms, central macular thickness (CMT) was $527,83 \pm 392,04$ μ m, and subfoveal choroidal thickness (SFCT) was $687,24 \pm 185,63$ μ m. There were 22 (64,7%) patients with recurrence and 12 (35,3%) patients without recurrence. In subgroup analysis, mean flare values and SFCT at presentation were higher in eyes with recurrence and this finding was statistically significant ($p < 0,05$). All patients received high dose systemic corticosteroid (CS) treatment initially. Total follow-up time was $77,9 \pm 59,1$ month and 32 (94,1%) patients received immunomodulatory treatment (IMT). Patients without recurrence had received IMT earlier than patients with recurrence ($p < 0,05$). Visual acuities of the patients significantly increased during follow-up ($p < 0,01$). Flare, CMT, and SFCT measurements during follow-up showed statistically significant decrease in subgroup analysis ($p < 0,01$). In subgroup analysis, resolution time of SRD was significantly higher in eyes with recurrence ($p < 0,01$). Most common ocular complication at final visit was retinal pigment epithelium (RPE) aggregation/migration in 49 (72,1%) eyes. Other complications documented at final visit were diffuse choroidal depigmentation in 24 (35,3%), Dalen-Fuchs nodules in 17 (25%), nummular depigmented scars in 11 (16,2%), glaucoma in 9 (13,2%), and cataract in 4 (5,9%) eyes. Choroidal neovascular membrane was seen in only one eye (1,5%). The incidence of diffuse choroidal depigmentation and Dalen-Fuchs nodules was found to be significantly higher in cases with recurrence ($p < 0,05$).

Conclusion: This study showed that early initiation of IMT in addition to high dose CS treatment reduced the rate of recurrence and ocular complications in patients with initial-onset acute VKH disease. However, our results also suggest that the risk of recurrence is higher in patients with severe ocular inflammation at presentation.

Keywords: acute stage, immunomodulatory therapy, chronic recurrent stage, prognosis, Vogt-Koyanagi-Harada disease



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı, göz, kulak, merkezi sinir sistemi (MSS), integumenter sistem gibi melanosit bulunan organ ve sistemleri etkileyebilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı farklı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir [1]. Bu hastalık en sık olarak İspanyollarda, Asya ve Orta Doğu halklarında görülmektedir [2, 3]. VKH hastalığı 4 evreden oluşmaktadır: prodromal, akut üveitik, kronik konvalesan ve kronik rekürren evre [1]. İlk olarak prodromal evrede baş ağrısı, ense sertliği, vertigo, mide bulantısı, kulak çınlaması, ateş, saçlı deri hassasiyeti gibi viral enfeksiyonu taklit eden semptom ve bulgular görülmektedir. Gözde koroid stromasındaki melanosit adacıklarına karşı gelişen otoimmün reaksiyon, diffüz stromal koroidite neden olmaktadır. Bu evrede hastalar fotofobi ve periorbital ağrıdan şikâyet etmekte, göz muayenesinde papillit görülebilmektedir [4]. Yardımcı oküler görüntüleme yöntemleri olan optik koherens tomografi (OKT) ve indosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) ile subklinik enflamasyon bulguları gözlenir. Ama çoğunlukla nörolojik ve işitsel semptomlar baskın olduğu için bu evrede hastalar göz dışı bölümlere başvurmaktadırlar. Kısa zaman içerisinde hastalık akut evreye ilerler ve diffüz koroidite sekonder seröz retina dekolmanı (SRD), vitrit ve ön üveit gelişir ve hastalar sıklıkla bu evrede göz doktoruna başvurarak tanı alır. Hastalığın kronik evreye geçmemesi ve görme keskinliğini tehdit eden komplikasyonların gelişmemesi için erken tanı ve yeterli tedavi büyük önem taşır. Yapılan çalışmalar, akut evrede yüksek doz kortikosteroid (KS) tedavisinin çok önemli, ama hastalığın kronik evreye geçişini engellemekte yetersiz olduğunu, KS'ye ek olarak erken dönemde immünsupresif ilaç gereksiniminin kaçınılmaz olduğunu göstermiştir [5, 6]. Erken ve uygun tedavi başlanılmadığı zaman kronik rekürren evrede tekrarlayan ön üveit atakları ve devam eden koroid enflamasyonuna bağlı oküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca göz komplikasyonlarına ek olarak vitiligo, poliozis, alopesi, disakuzi gibi hastalığın kronik sistemik bulguları da gelişebilmektedir [5, 7].

Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimize akut dönemde başvuran VKH hastalarının demografik özelliklerini, klinik muayene bulgularını, oküler görüntüleme bulgularını, farklı tedavi seçeneklerinin hastalık gidişatına etkisini, hastaların uzun dönem görsel sonuçlarını, komplikasyon çeşit ve oranlarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı çoğunlukla İspanyol (Mestizo), Asyalı, yerli Amerikalı, Orta Doğulu ve Asyalı Kızılderili gibi koyu tenli etnik gruplarda görülmektedir. Sahra Çölü güneyindeki siyahilerde, Kafkasyalılarda ve beyaz tenli halklarda ise bu hastalık nadiren görülür [2, 3].

VKH hastalığının insidansı ülkeden ülkeye değişmektedir. Tüm üveit nedenleri arasında Japonya’da bu hastalık %7, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) %1-4, Brezilya’da %3 oranlarında görülmektedir [4]. Türkiye’de yapılmış çok merkezli bir çalışmada en sık non-enfeksiyöz üveit nedeni olan Behçet hastalığı %33 oranında görülürken, VKH hastalığında bu oran %1,5 olarak bildirilmiştir [8].

Çoğu çalışmada bu hastalığın kadınları erkeklerden daha fazla etkilediği gösterilmiştir. Örneğin ABD’de kadınlar VKH hastalarının %55-78’ini [1, 9], Türkiye’de ise %61’ni oluşturmaktadır [8]. Japonya VKH hastalığının erkeklerde daha sık görüldüğü nadir ülkelerden biridir ve burada kadınlarda hastalığın görülme oranı sadece %38’dir [1, 9]. Kadınlarda VKH hastalığının daha sık görülmesinin, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi östrojen, progesteron vb. cinsiyet hormonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [10].

VKH hastalığının başlangıcı çoğunlukla hayatın iki ila beşinci dekatları arasına denk gelse de çocuklarda ve yaşlılarda bu hastalığın görülebildiği gösterilmiş [11], en küçük 3 yaş çocukta [12], en yaşlı ise 89 yaş yetişkinde hastalık bildirilmiştir [13].

2.2 ETİYOPATOGENEZ

VKH hastalığının etiyoloji ve patogenezi tam belli olmasa da, son dekatlarda farklı temel bilim alanlarında yapılan çok sayıda çalışma bu soruya az da olsa açıklık getirmiştir [14]. VKH hastalarının vitresinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) vasıtasıyla tespit edilen Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi virüsler [15], hastalıkta bir mikrobiyal enfeksiyonun tetikleyici rolünü pekiştirmektedir. Prodromal evrede görülen ateş, baş ağrısı ve meningismus gibi meningeal belirtiler, viral bir enfeksiyonun VKH hastalığını tetikleyebileceği hipotezini desteklemektedir [14].

Yapılan diğer çalışmalar VKH hastalığının HLA-DR4 ve HLA-DRw53 gibi doku antijenleri ile sıkı bağlantılı olduğunu göstermiş [16], bu yüzden viral etkenlerin sadece genetik yatkınlığı olan olgularda kazanılmış bağışıklığı tetikleyerek otoimmün reaksiyonu başlattığını ve hastalığa neden olduğunu öne sürmüştür [14, 17].

Viral etkenlerin patogenetik olarak MHC sınıf I ve CD8 hücreleri ile bağlantılı olması beklenilse de, VKH hastalığında bu viral antijenler vücudun kendi melanosit ilişkili antijenlerini (örneğin tirozinaz enzimini) taklit etmekte, bu yüzden MHC sınıf II moleküllerine sahip antijen sunan hücrelerin bu antijenleri primer hedef olarak görmelerine, CD4+ (T1 ve T17) lenfositlerine yabancı antijen olarak sunmalarına, buna bağlı olarak da CD4+ lenfositlerinin aktive edilerek İFN-gama ve İL-17 sitokinlerini salgılamasına ve hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır [3, 4, 18].

2.3 HİSTOPATOLOJİ

Hastalığın histopatolojik özellikleri hastalık evresine göre değişmektedir. Prodromal evrede jukstapapiller koroidde daha belirgin olmak üzere üveal dokunun diffüz kalınlaşması görülürken ikinci, akut üveitik evrede granülomatoz süreç başlar ve koroidde diffüz lenfositik infiltrasyon oluşur, yer-yer epitelioid hücre ve çok çekirdekli dev hücreler birikir. RPE ile Bruch membranı arasında da hiperplastik RPE hücreleri, makrofajlar, epitelioid hücreler ve lenfositler birikerek Dalen-Fuchs nodüllerini oluşturur [4, 19].

Konvalesan evrede lenfositlerin fokal agregatlarından ve seyrek makrofajlardan oluşan non-granülomatoz enflamasyon gelişir. Koroidal melanositler melanin granüllerini kaybettikleri için koroid “gün batımı kızılılığı”nı (“sunset glow”) andıran solgun, depigmente görünüm kazanır. RPE hasarları geri dönebilir, ya da fundusun midperiferinde küçük atrofik numüler hipopigmente lezyonları oluşturan koryoretinal adezyonlara neden olabilir [4, 19].

Kronik rekürren evrede enflamasyon koryokapillaris de etkiler, granülomatoz infiltratla beraber akut evreye göre daha az belirgin diffüz koroidal kalınlaşma görülebilir. Ayrıca RPE proliferer olur ve buna bağlı olarak depigmente fundusta hiperpigmente alanlar oluşur, hatta subretinal fibrozis de gelişebilir. Fotoreseptör dejenerasyonu ve gliosis bu evrede görülebilen diğer histopatolojik bulgulardır [4, 19].

VKH hastalığının deri ve MSS gibi etkilediği diğer organlarda da çoğunlukla CD4+ hücrelerden oluşan T lenfosit ve melanin granülleri içeren makrofaj infiltratları görülebilir [4, 19].

2.4 KLİNİK BULGULAR

Vogt-Koyanagi-Harada hastalığının evreleri

VKH hastalığı dört klinik faz veya evreden oluşan multifazik bir hastalıktır. Her evrenin kendine özgü klinik bulguları vardır ve farklı etnik gruplarda bu bulgular değişkenlik gösterebilir. Bu evreler şöyle sıralanabilir: 1) prodromal; 2) akut; 3) kronik konvalesan; 4) kronik rekürren evre [1].

1) Prodromal evre

Prodromal evre viral enfeksiyonu taklit etmektedir. Bu evre oküler enflamasyondan birkaç gün önce başlar ve 1-2 hafta devam eder. Hastalar baş ağrısı, ense sertliği, mide bulantısı, fotofobi, ateş, saçlı deri hassasiyeti gibi MSS semptomlarından şikâyet eder [1, 20, 21]. Periorbital ağrı da nisbeten sık görülen bulgular arasındadır [22]. Aynı zamanda hastalarda özellikle yüksek frekanslarda iç kulak tipi işitme kaybı, disakuzi, vertigo ve kulak çınlaması gibi bulgular izlenebilir [1, 23, 24]. Kraniyal sinir felçleri ve serebellar veya psikiyatrik bulgular VKH hastalığında nadiren görülen bulgular arasında tanımlanmıştır [25]. Bu evrede yapılan BOS analizinde %80'den fazla olguda lenfomononükleer pleositoz görülür [26, 27], beyin görüntülemelerinde bazen fokal parankimal lezyonlar saptanabilir [22].

2) Akut üveitik evre

Akut üveitik evre, prodromal evreden 3-5 gün sonra başlar ve birkaç hafta devam eder. Bu evrede görülen en sık şikâyet görme bulanıklığıdır. Olguların yaklaşık %30'unda unilateral başlayan bulanıklık birkaç gün içinde bilateralite kazanır [1, 21]. Vizyon düşüklüğünün esas nedenleri diffüz stromal non-granülomatoz koroidit, buna sekonder oluşan nörosensör retinada multipl SRD ve optik disk ödemidir [1, 20, 28]. Olguların %85'inde görülen SRD tipik olarak çok odaklıdır ve arka kutup ve/veya midperiferde lokalizedir [28-30]. Optik disk hiperemisi ve/veya ödemi olguların %69-87'nde görülür [28, 31]. Arka kutup veya midperifer yerleşimli yuvarlak, değişken boyutlardaki beyazımsı-sarımsı lezyonlar [1] ve koroid katlantıları da akut dönemde sık görülen bulgulardandır [32, 33]. Bazı hastalarda akut evrede hafif vitre reaksiyonu ve daha nadiren de ön kamara reaksiyonu görülebilir [1,

28]. Ön kamara açısının kapanmasına ve göz içi basıncının (GİB) yükselmesine neden olan siliyer cisim ödemi olguları da bildirilmiştir [34, 35].

Erken ve yeterli tedavi hastalığın kronik evreye ilerlemesini engellese de bazı ağır ve hızlı başlangıçlı vakalarda bu mümkün olmamaktadır.

3) Kronik konvalesan evre

Kronik konvalesan evre, akut evreden birkaç hafta veya ay sonra başlar ve aylar, hatta yıllar boyunca devam eder [20]. Bu evre üveal ve integumenter dokularda depigmentasyon bulguları ile karakterizedir. En sık bulgu fundusta koroid depigmentasyonuna bağlı gelişen “gün batımı kızılılığı” görünümüdür. Diğer sık bulgu fundus midperiferinde görülen iyi sınırlı, oval veya yuvarlak numuler koryoretinal skarlardır. İntegumenter sistemdeki depigmentasyon en sık kirpik ve kaşlarda poliozis, alopesi ve vitiligo ile tezahür etmektedir [21, 28]. Diğer pigmentasyon bozukluğu bulguları arasında Sugiura belirtisi (korneal limbus depigmentasyonu) [36], periferik iris depigmentasyonu ve RPE kümelenmesi/göçü sayılabilir. Sugiura belirtisi Japonlar dışındaki diğer popülasyonlarda nadiren görülmektedir [21, 37].

4) Kronik rekürren evre

Kronik rekürren evre hafif panüveit ve rekürren ön üveit atakları ile karakterizedir. Bu evre genellikle tedavinin yetersiz veya geç uygulanması sonucunda gelişir [1, 20]. Ön üveit atakları çoğunlukla granülomatoz tarzdadır. Kornea endotelinde koyun yağı keratik presipiteleri, ön kamarada flare ve hücre, iriste Koeppe ve Busacca nodülleri ön üveit bulguları arasındadır [21, 28]. İris atrofi ve depigmentasyonu da bu evrede görülebilmektedir [37]. Eksudatif retina dekolmanı, optik disk ödemi ve vitritis ile tezahür eden posterior üveit daha nadirdir [25, 28]. Katarakt, glokom, koroidal neovasküler membran ve subretinal fibrozis gibi çoğu oküler komplikasyonlar bu evrede gelişir. Komplike katarakt en sık, subretinal fibrozis ise en ağır komplikasyondur [1, 28]. Oküler komplikasyon oranının, hastalığın rekürrens sayısı ve süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [38].

Komplikasyonlar

Kronik veya rekürren enflamasyon oküler komplikasyonlara neden olabilir. VKH hastalığının en sık görülen oküler komplikasyonları katarakt, glokom ve koroidal neovasküler membrandır (KNVM).

Katarakt, kronik enflamasyon ve/veya uzun süreli KS tedavisine bağlı gelişebilir. VKH olgularının %10-42'sinde katarakt geliştiği bildirilmiştir [39].

Göz içi basıncı yükselmesi trabeküler ağın enflamasyonuna, enflamatuvar hücrelerle trabeküler ağın tıkanmasına, periferik anterior sineşi oluşumuna ve açı kapanmasına neden olan pupiller bloğa sekonder gelişebilir. GİB yükselmesi VKH olgularının %6-45'nde görülebilir [38].

Koroidal neovasküler membran, koroidal ve dış retinal iskemi ile sonuçlanan Bruch membranı ve koryokapillarisin enflamatuvar hasarına bağlı gelişir. İskemi koryokapillaris endotelinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca, aktif enflamasyonun, anjiyogenezi indükleyen kemokinlerin salınımını arttırdığı öne sürülmüştür. KNVM çoğunlukla peripapiller ve subfoveal yerleşimlidir. Bu komplikasyon kötü görsel prognoz ile ilişkilidir, prevalansı %7 ila 15 arasında değişmektedir [38].

VKH hastalığının daha nadir komplikasyonları arasında subretinal fibrozis, band keratopati, psödotümöral RPE proliferasyonu, kistoid maküla ödemi (KMÖ), optik disk atrofi ve ftizis bulbi sayılabilir [40-43].

2.5 TANI KRİTERLERİ

VKH hastalığının tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu hastalığın teşhisi için günümüze kadar çeşitli kriterler öne sürülmüştür. 1976 yılında önerilen Sugiura kriterleri ve 1978 yılında önerilen Amerikan Üveit Cemiyetinin (AUS) kriterleri bunlara örnek olarak gösterilse de bazı eksik yönlerinden dolayı bu kriterler günümüzde kullanılmamaktadır. Sugiura'ya göre beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz saptanması VKH hastalığı tanısı için şart olduğundan bu kriterlerin kullanımı kısıtlanmış, AUS kriterlerinde bulunan fundusta "gün batımı kızılılığı" görünümü, alopesi, poliozis, vitiligo gibi bazı tanısal bulguların hastalığın sadece geç dönemlerinde görülen bulguları olması ise erken dönem VKH olgularının tanısında bu kriterlerin yetersiz kalmasına neden olmuştur [4, 14].

VKH hastalığı tanısının konulması için daha kesin ve pratik kriterlere ihtiyaç duyulduğu için, 1999 yılında Kaliforniya’da düzenlenen Birinci Uluslararası Çalıştay’da VKH hastalığının revize tanı kriterleri tanımlanmıştır **(Tablo 1)** [2, 14].

Birçok klinisyen bu kriterleri özellikle yeni başlangıçlı VKH olgularında tanı konulması ve hastalığın yönetimi açısından yetersiz bulmaktadır. İSYA, spektral domain OKT (SD-OKT), enhanced depth imaging OKT (EDI-OKT) ve swept source OKT (SS-OKT) gibi oldukça hassas görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarının dikkate alınmaması, hastalık yönetimi açısından çok önemli olan akut ile kronik olguların ayırımının yeterli derecede yapılmaması revize tanı kriterlerinin eksik yönleridir [44].

Herbort ve ark. yeni başlangıçlı VKH hastalığının tanısı için yeni kriterler önermektedir **(Tablo 2)** [45].



Tablo 1: Vogt-Koyanagi-Harada Hastalığının Revize Tanı Kriterleri	
Komplet VKH Hastalığı (1 ila 5 arasındaki kriterlerin mevcut olması lazım)	
1.	Üveit başlangıcından önce penetran oküler travma veya cerrahi öyküsü yok.
2.	Hastalığa yol açabilecek başka bir oküler hastalık düşündüren klinik veya laboratuvar kanıt yok.
3.	Bilateral göz tutulumu (hastalığın evresine göre a veya b mutlaka karşılanmalıdır)
a.	Hastalığın erken belirtileri:
(1)	Aşağıdakilerden biri ile seyreden diffüz koroidit (+/- ön üveit, vitre reaksiyonu, optik disk hiperemisi):
(a)	Fokal subretinal sıvı alanları veya
(b)	Büllöz seröz retina dekolmanları.
(2)	Şüpheli fundus bulguları (aşağıdakilerin her ikisi de mevcut olmalıdır)
(a)	Fundus fluorescein anjiyografide (FFA) koroid perfüzyonunda fokal gecikmeler, multifokal pinpoint kaçaklar, subretinal sıvı göllenmesine bağlı geniş plakoid hiperfloresan alanlar, optik disk boyanması ve
(b)	Ultrasonografi (USG) ile posterior sklerit kanıtı olmaksızın diffüz koroid kalınlaşması.
b.	Hastalığın geç belirtileri:
(1)	3a ile birlikte ya (2) ile (3), ya da (3)'den birden fazla bulgunun önceki mevcudiyetini düşündüren öykü
(2)	Oküler depigmentasyon (aşağıdaki belirtilerden herhangi biri yeterlidir):
(a)	“Gün batımı kızılığı” görünümlü fundus veya
(b)	Sugiura bulgusu (perilimbal vitiligo).
(3)	Diğer oküler bulgular:
(a)	Nummüler koryoretinal depigmente skarlar veya
(b)	Retina pigment epiteli kümelenmesi ve/veya göçü veya
(c)	Rekürren veya kronik ön üveit.
4.	Nörolojik/işitsel bulgular (muayene sırasında düzelmiş olabilir).
a.	Meningismus (halsizlik, ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı, boyun ve sırtta sertlik veya bu faktörlerin kombinasyonu; ancak baş ağrısı tek başına meningismus tanımını karşılamaya yetmez) veya
b.	Kulak çınlaması veya
c.	BOS pleositozu
5.	İntegumenter bulgular (MSS veya oküler hastalığın başlangıcından önce gelişmeyen).
a.	Alopesi veya
b.	Poliozis veya
c.	Vitiligo.
İnkomplet VKH Hastalığı (1 ila 3 numaralı kriterler ve 4 veya 5'ten biri mevcut olmalıdır)	
1.	Üveit başlangıcından önce penetran oküler travma veya cerrahi öyküsü olmaması ve
2.	Diğer oküler hastalık varlıklarını düşündüren hiçbir klinik veya laboratuvar kanıt olmaması ve
3.	Bilateral oküler tutulum.
4.	Nörolojik/işitsel bulgular; yukarıda komplet Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı için tanımlandığı gibi veya

5. İntegumenter bulgular; yukarıda komplet Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı için tanımlandığı gibi.
Muhtemel VKH Hastalığı (izole oküler hastalık; 1 ila 3 numaralı kriterler mevcut olmalıdır)
1. Üveit başlangıcından önce penetran oküler travma veya cerrahi öyküsü yok.
2. Diğer oküler hastalık varlıklarını düşündüren klinik veya laboratuvar kanıtı yok.
3. Yukarıda komplet VKH hastalığı için tanımlandığı şekilde bilateral oküler tutulum

Tablo 2: Yeni başlangıçlı VKH Hastalığı için önerilen yeni tanı kriterleri
1. Hastalık başlangıcından önce oküler travma veya cerrahi öyküsünün olmaması*
2. İSYA ve/veya EDI-OKT ile doğrulanmış bilateral tutulum*
3. Diğer enfeksiyöz, inflamatuvar veya maskeleyici durumların, özellikle diğer stromal koroidit nedenlerinin (örneğin, tüberküloz, sarkoidoz veya sifiliz) olmaması*
4. İSYA ve/veya EDI-OKT ile kanıtlanmış yaygın koroidit*
5. 4 haftadan daha az süredir devam eden belirti ve semptomlar*
6. Kronik hastalıkla uyumlu klinik bulguların olmaması (örn. “gün batımı kızılılığı” fundus veya vitiligo, alopesi ve poliozis gibi integumenter belirtiler)*
7. Seröz retina dekolmanı varlığı (FFA ve İSYA'da göllenme ve pinpoint kaçakların saptanmasıyla kanıtlanmış) (varsa çok yararlı bir kriter)
8. Disk hiperfloresansı (yardımcı bir kriter)
9. Nörolojik/işitsel bulgular (meningismus, kulak çınlaması, akut işitme kaybı) (yardımcı bir kriter)

*Temel gerekli kriterler

2.6 YARDIMCI TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ

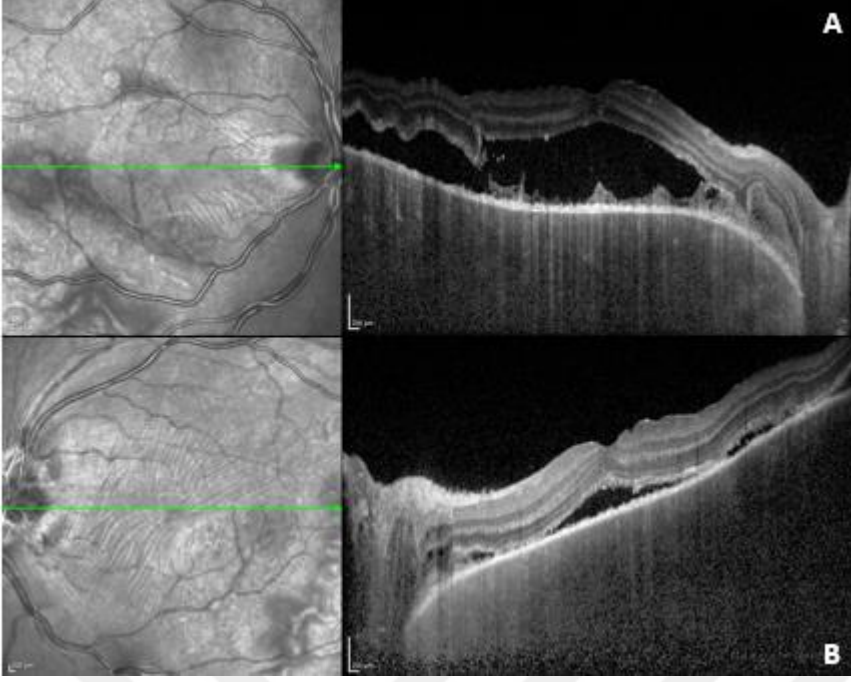
Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi, oküler yapıların kesitsel şekilde incelemesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, görüntüyü oluşturmak için ışık dalgalarını kullanır, doku patolojisinin değerlendirilmesine izin verir ve 2-3nm çözünürlük elde eder. Kullanım kolaylığı, tekrarlanabilir, non-invaziv ve güvenli olması bu tekniğin birçok diğer göz patolojilerinde olduğu gibi, VKH hastalığının tanı ve takibinde sık kullanılmasına olanak tanımıştır [46, 47].

Optik koherens tomografi, VKH hastalığının birtakım bulgularının görüntülemesini sağlar. Kistik boşluklu ve elipsoid zona kadar uzanan fibrinöz septalar içeren multifokal SRD'ler akut VKH hastalığında görülen en sık bulgulardandır **(Resim 1)**. Diğer akut evre bulguları arasında RPE ondülasyonları, koroidal kalınlaşma sayılabilir [47].

Kronik evre VKH hastalığında OKT, RPE ve dış retinal katlardaki değişiklikleri gösterir. Yapılan araştırmalarda spektral-alan OKT “gün batımı kızılığı” fundus alanlarında normal retinal yapı, atrofi alanlarında RPE ve Bruch membranı incelmeleri, pigmenter skar alanlarında ise RPE/Bruch membranı kalınlaşmasını tespit etmiştir [48].

Gelişmiş derinlik görüntülemeli OKT (enhanced depth imaging OKT, EDİ-OKT) koroid yapısı ve kalınlığı hakkında bilgi sunmaktadır. VKH hastalığı primer olarak koroidi tuttuğu için EDİ-OKT'nin bu hastalığın tanı ve takibindeki rolü vazgeçilmezdir. Akut üveitik evrede koroidin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ve artmış eksudasyon sonucu koroid kalınlığı önemli derecede artar ve bazen vasküler yapılar seçilemez hale gelir. Ayrıca bu evrede koroidde hiperreflektif noktalar da saptanabilir. KS tedavisi ile koroid kalınlığı hızla azalır [48-50]. Uzun süre remisyonda olan VKH hastalarında ise koroidin normal bireylere göre daha ince olduğu saptanmıştır. Buna rağmen rekürren inflamasyon geliştiği zaman incelmış koroidde yeniden önemli derecede kalınlaşma gözlenebilmektedir [51, 52]. Konvalesan evrede EDİ-OKT ile saptanan bir diğer bulgu ise orta boy (Sattler tabakası) ve geniş (Haller tabakası) koroidal damarların korunmasına rağmen yer-yer koryokapillaris kaybıdır [53].



Resim 1: Akut evrede başvuran Vogt Koyanagi Harada hastasının başvuru yapılmış EDİ-OKT görüntüleri. Sağ (A) ve sol (B) gözde seröz retina dekolmanı, retina pigment epitelinde hafif ondülasyon ve konveksite, koroid damar kesitlerinin kaybı ve koroidde kalınlaşma. Sklerokoroidal bileşke net olarak seçilememektedir.

Fundus Floresein anjiyografi

Fundus floresein anjiyografi (FFA), sodyum floresein'in floresans yayma özelliğine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Floresans, belirli moleküllerin kısa dalga boylu ışıkla uyarıldığında daha uzun dalga boylu ışık yayma yeteneğidir. Bu yeteneğe sahip moleküller belli bir ışıkla aktive olunca yükseltgenmekte, sonra ise foton yayarak tekrar indirgenme sırasında daha uzun dalga boyunda ışık üretmektedir. Floresan boyanın maksimum absorbe ettiği ışık, spektrumun mavi kısmında 490 nm dalga boyundadır. Ve yayılan daha uzun dalgalı ışık, spektrumun yeşil kısmında 530 nm dalga boyuna sahiptir. Mavi ışığın sadece göze ve yeşil ışığın kameraya girmesi için cihazda iki farklı filtre gereklidir.

Floresein ön kol veninden enjekte edildikten sonra periferik kanda %80'i proteine, çoğu da albümine bağlanır. Bağlı olan molekülün floresans özelliği yoktur. Serbest olan floresein, ışıkla aktive olup floresans yayar. FFA, vaskülitte olduğu gibi retina damarlarının herhangi bir

sızıntısını, RPE tabakasında herhangi bir bozukluğu ve KNVM'de neovaskülarizasyonu ortaya çıkarır [54, 55].

VKH hastalığında FFA'da farklı bulgular gözlenir. İlk olarak, aktif enflamasyon zamanı koroidal perfüzyonda gecikmeye bağlı olarak hipofloresan alanlar ortaya çıkar. Ardından RPE'nin fokal bozukluklarından kaynaklanan ve koroiditlere denk gelen sayısız hiperfloresan noktasal kaçaklar oluşur. Bu noktasal kaçaklar yıldızlı gökyüzünü andırır. Noktasal kaçaklar yavaş yavaş büyür, genişler ve floresein, subretinal alanda multilobüler şekilde göllenerek, subretinal sıvıyı boyar. Boyanın bu şekilde göllenmesi subretinal alanda septaların oluşumu ile açıklanmaktadır. Çoğu hastada akut dönemde optik diskte kaçak ve buna bağlı boyanma meydana gelir (**Resim 2**). Bazı vakalarda koroidal katlantıların neden olduğu çizgi şeklinde hipofloresan alanlar oluşur. VKH hastalığında retinal vasküler kaçaklar çok nadir görülür.

Hastalığın kronik evrelerinde, RPE hasarına bağlı olan multipl hiperfloresan pencere defektleri ve RPE migrasyonuna bağlı blokajla ilişkili, FFA'nın geç döneminde de boyanma göstermeyen hipofloresan alanlar görülür. FFA'daki bu değişiklikler "güve yenikleri"ni andırır. Bunun dışında kronik dönemde FFA ile KNVM, retinokoroidal anastomoz ve optik disk neovaskülarizasyonu bulguları saptanabilir [56-58].

İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

İndosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) koroidal patolojilerin görüntülemesinde vazgeçilmez bir yöntemdir. İSYA sırasında 790 nm dalga boyuna sahip diod laser ve indosiyanin yeşili (İSY) boyası kullanılır. İSY, floreseinden (375kD) daha yüksek bir moleküler ağırlığa (775kD) sahip olması ve daha yüksek oranda (%98) kandaki proteinlere bağlanması sayesinde kan damarlarında daha uzun süre kalır ve özellikle koryokapillaris gibi non-fenestre damarlardan interstisyel alana daha az sızma eğilimi gösterir. Ayrıca, İSY'nin pik absorbsiyon ve emisyon dalga boyutları kızılötesi aralığına yakındır (790-800 nm absorbsiyon ve 830-840 nm emisyon). Bununla birlikte, kızılötesi ışık, retina dokusuna görünür ışıktan daha derine nüfuz ettiği için, RPE'den geçerek koroidal damarlardaki boya moleküllerini uyarır ve görüntülerin oluşmasını sağlar. Bütün bunlar sayesinde, İSYA, ağırlıklı olarak koroid damarlarının ve RPE'nin altındaki kan akışının görselleştirilmesini sağlar [54].

VKH hastalığında İSYA koroidal enflamasyon varlığını saptamak, aktivitesini monitorize etmek ve tedaviye cevabını takip etmek amacı ile kullanılır.

Herbort ve ark., VKH hastalığının İSYA'daki bulgularını majör ve minör bulgular diye iki gruba ayırmışlar [59].

Majör bulgular:

1. Erken koroidal stromal damar hiperfloresansı ve sızdırması. Bu, hastalığın akut evresinde görülen ağır koroidal stromal enflamatuar vaskülopatinin göstergesidir. Anjiyografinin erken fazında başlayarak diffüz geç hiperfloresans oluşana kadar devam eder.

2. Hipofloresan koyu noktalar. Koroidin enflamatuar aktivitesini yarı kantitatif bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan en sabit ve en kolay kaydedilebilir anjiyografik bulgudur. Bu hipo-noktalar koroidal granülomların göstergesidir. Granülomlar farklı boyutlarda olur ve koroidi değişken kalınlıklarda tutar. Küçük granülomlar koroidi parsiyel şekilde tutar, buna bağlı olarak İSYA'nın orta fazında (8-12 dk) hipofloresan iken, geç fazda (22-28 dk) izofloresan hal alır. Skleradan koryokapillaris kadar uzanan geniş, tam kat granülomlar geç fazlarda bile hipofloresansını korur (**Resim 2**).

Hipofloresan noktaların varlığı, subklinik VKH hastalığının tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en faydalı bulgudur. Bununla birlikte, koyu noktaların her zaman aktif granülom anlamına gelmediği vurgulanmalıdır, çünkü bunlar aynı zamanda stromal skarlaşmaya da işaret edebilir. Böyle durumlarda, koyu noktalar her zaman geç faza kadar hipofloresan kalır. Bunun nedeni ise, stromanın küçülmesi sonucu bu skatrisyel alanlarda İSY moleküllerinin difüzyonunun olmamasıdır. Böyle durumlarda, hipofloresan alanlarda dispigmentasyon göstereceği için fundus fotoğraflarının çekilmesi genellikle yararlıdır.

3. Geniş stromal damarların bulanık paternleri. Stromal damarların diffüz enflamatuar vaskülopatisinin göstergesidir. Anjiyografinin orta faz ile geç orta fazlarında aranmalıdır. Geç fazda yerini yaygın stromal hiperfloresansa bırakır.

4. Disk hiperfloresansı. Normal İSYA'da optik disk daima koyu ve non-floresan kalır. Diskte hiperfloresans olması ağır hastalık anlamına gelir. Tedavi başladıktan sonra bu bulgu hızla geriler, bu yüzden tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde iyi bir göstergedir.

Minör bulgular:

Minör bulgular ya majör olanlar kadar sık saptanmıyor, ya da bunların takip amaçlı kullanımları sınırlıdır.

1. Erken koryokapillaris dolaşımındaki bozukluk/gecikme. Sıklıkla erken anjiyografik faz sırasında düzensiz koryokapillaris dolumu olarak görülür.

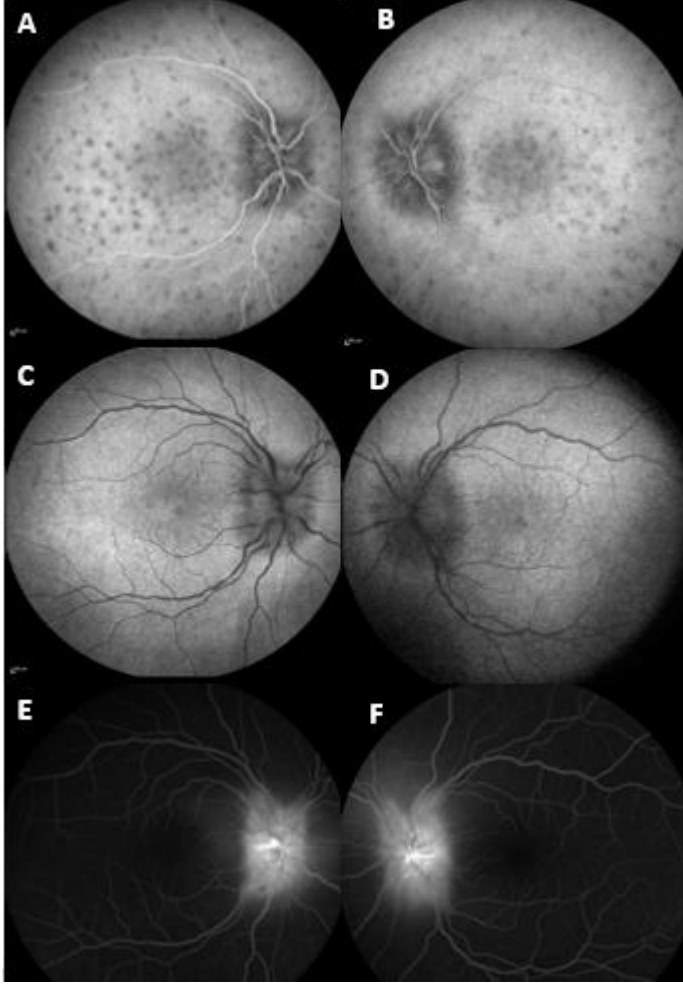
2. Hiperfloresan noktasal kaçaklar ve eksudatif subretinal hiperfloresans. Çok akut ve ağır enflamasyon zamanı, FFA’da görülen RPE seviyesindeki noktasal kaçaklar, İSYA’da da görülür. Bazı olgularda subretinal sıvı da İSYA’da görülebilir.

3. Diffüz geç hiperfloresans. Diffüz geç stromal hiperfloresan, akut ve subakut hastalıkta düzenli görülen bir işarettir, ancak anjiyografik sistemin görüntü elde etme ayarı yükseltildiğinde daha belirgin hale getirilebileceğinden kesin olarak değerlendirmek zordur. Bir anjiyografiden diğerine ayarlar farklı olabileceğinden, bu parametreyi takip için kullanmak zordur.

İSYA belirtileri burada sunulanlarla sınırlı olmasa da, bunlar en önemli ve en sık görülen belirtilerdir [59].

B-tarama Ultrasonografi

Ultrason (USG), oküler yapıların dinamik görüntülemesini sağlamak için yüksek frekanslı akustik (ses) dalgaları kullanan tanısal bir görüntüleme tekniğidir. Özellikle yoğun ortam opasiteleri olan ve fundusun görüntülemesi zorlaşan vakalarda, VKH hastalığının farklı evrelerini teşhis etmede faydalı olduğu bildirilmiştir. Akut VKH hastalığı sırasında, özellikle de SRD çok geniş olduğunda, diffüz düşük veya orta reflektivitede koroid kalınlaşması ve SRD belirgindir. Akut dönemde USG’de ödemli siliyer cisim ile sığ ön kamara, vitrede kondansasyon ve sklera veya episklerada kalınlaşma görülmüştür. Kronik VKH hastalığı olan gözlerin %64,8’inde USG ile kubbe şeklinde, heterojen lezyon olarak subretinal fibrozisin tanımlaması yapılmış; bununla birlikte, USG’de kronik hastalığın başka hiçbir klinik belirtisi saptanmamıştır. Bu nedenle USG, OKT’ye kıyasla sınırlı çözünürlüğü nedeniyle subklinik nöksleri ve koroid kalınlığındaki minör değişiklikleri saptamada nispeten güvenilmezdir [60].



Resim 2: Akut evrede başvuran Vogt Koyanagi Harada hastasının başvuruda yapılmış indosiyanin yeşili ve floresein anjiyografi görüntüleri. İndosiyanin yeşili anjiyografinin orta fazında sağ (A) ve sol (B) göz optik disk sınırları silik ve bilateral optik diskler hiperfloresan, bilateral arka kutupta yaygın hipofloresan noktalar mevcut. İndosiyanin yeşili anjiyografinin geç fazında sağ (C) göz ve sol (D) göz optik disk sınırları silik ve bilateral optik diskler hiperfloresan, orta fazda hipofloresan olan noktalar geç fazda izofloresan. Floresein anjiyografi sağ (E) ve sol (F) gözde optik disk sınırları silik ve bilateral optik disklerden yoğun floresein sızıntısı.

Fundus Otofloresans

Fundus Otofloresans (FOF), RPE ve dış retina katları hakkında bilgiler sunan, girişimsel olmayan bir görüntüleme tekniğidir. VKH hastalığının farklı evrelerindeki RPE'nin metabolik ve foksijonel aktivitesi iki farklı FOF modalitesi kullanılarak tespit edilebilir. Bunlar,

lipofussin anormalliklerini saptamada yardımcı olan kısa dalga boylu ışık (mavi) ile çalışan FOF ve melanin ile ilişkisini bozuklukları gösteren, yakın kızılötesi ışık ile çalışan FOF'dur.

VKH hastalığının farklı evrelerinde farklı FOF paternleri gösterilmiştir, bu da RPE'nin hastalıktaki rolünün ne kadar büyük olduğunu gösterir. Ayrıca hastalık progresyonunun yakından izlenmesine olanak tanır. Akut fazda FOF, makulada hafif hiperotofloresans ve SRD alanlarına karşılık gelen hipootofloresan alanlarını gösterir. SRD tedavi ile gerileyince makulada ve peripapiller bölgede hiperotofloresan plakoid alanlar oluşur. VKH hastalığının kronik fazında, hipootofloresan, hiperotofloresan ve periferik fundusta latis benzeri alanlar izlenir. Hipootofloresan alanlar, peripapiller atrofi ve RPE kaybına karşılık gelirken, hiperotofloresan alanlar, RPE proliferasyon alanlarına denk gelir [60].

Laser Flare Fotometre

Laser flare fotometre, intraoküler enflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan non-invazif, objektif ve kantitatif bir yöntemdir. Üveit atağının şiddet ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, tedavi planlamasında ve oküler cerrahi zamanlamasında büyük öneme sahip parametrelerden biridir.

Sağlıklı gözde ön kamara optik olarak boştur. Kan-aköz bariyer hasarı ile ön kamaraya serum proteinleri sızar, üveal doku enflamasyonu sonucu enflamatuar hücreler dökülür ve bunlar aköz hümörün optik yapısını değiştirir. Aköz hümörde artmış protein içeriği olan flare ışık saçılmalarına neden olur. Yüksek flare hastalığın şiddetini gösterir.

Laser flare fotometre ön kamaraya ölçüm penceresi yansıtır ve diod lazer ışını ile bu alanı tarar. Laser ışını aköz proteine denk geldiği zaman ışık saçılır. Geri saçılan ışığın miktarı, aköz hümördeki proteinlerin konsantrasyonu ve boyutu ile düz orantılıdır. Fotoçoğaltıcı tüp dağılan ışığın yoğunluğunu algılar, bilgisayara iletir. Bilgisayar bu sinyali analiz edilerek numerik değer oluşturur. Sonuç foton/millisaniye (ph/ms) olarak ifade edilir.

Flare değeri pupilla genişletildikten sonra ölçülür. Doğru sonuç için 7 kez ölçüm yapılır, en düşük ve en yüksek ölçümler çıkartılarak kalanların aritmetik ortalaması alınır.

Normal flare değeri 20-40 yaşlar arasında 3-4 ph/ms, 70-80 yaşlar arasında ise 5-6 ph/ms'dir. Kan-aköz bariyeri, ön, orta ve arka üveit dışında diyabetes mellitus, retina damar tıkanıklığı, KNVM, retinitis pigmentosa gibi durumlarda da hasarlanabilir, bu da yüksek flare'e neden olur. Bunlar dışında, matür katarakt, yaygın arka sineşi ve küçük pupilla arka planda ışının yüksek saçılımına neden olur ve buna bağlı olarak flare değeri artar. Korneal opasite ya da sığ ön kamarası olan hastalarda ölçüm alınamayabilir. Ön kamaradan hücreler

kaybolduktan sonra da persistan flare olabilir, bu da aktif enflamasyondan çok kalıcı vasküler hasara bağlanmıştır [61].

Diğer üveit etiyojilerinde olduğu gibi, VKH hastalığında da ön kamara flare değeri artar. Laser flare fotometre kullanımıyla, rekürren VKH hastalığında, ilk başlangıçlı VKH hastalığına göre daha çarpıcı ve uzun süreli kan-aköz bariyeri hasarı ve daha şiddetli enflamasyon olduğu gösterilmiştir [62].

Lomber ponksiyon

VKH hastalığı tanısında lomber ponksiyonun (LP) rolü tartışmalıdır. LP ile elde edilen bir bulgu olan BOS pleositozu, enflamasyon başlangıcından sonraki ilk haftada %80 hastada, ilk 3 haftada ise %97 hastada saptandığı için Sugiura tarafından VKH tanısı için gerekli olan majör kriterler arasına konulmuştur [36, 63]. Japonyada yapılan başka bir araştırmada %70 akut ve kronik VKH vakalarında pleositoz saptandığı belirtilmiştir [64]. 2001 yılında yayınlanan revize tanı kriterleri, sadece nörolojik veya işitsel bulgular yokluğunda BOS pleositozu bulgusunu gerektirmektedir [2]. BOS pleositozu VKH hastalığı dışında Lyme hastalığı, nörosifiliz, multipl skleroz, nörosarkoidoz ve Behçet hastalığında da görülür, bu yüzden majör tanı kriterlerine dahil edilmesi doğru değildir [26]. Ancak BOS'ta melanin yüklü makrofajların varlığı akut VKH hastalığının bir özelliği olarak gösterilmiştir [65, 66].

2.7 TEDAVİ

VKH hastalığının tedavisinde hedef koroidal enflamasyonu kontrol altına almak ve oküler komplikasyon gelişimini önlemektir. Akut ve kronik evrede ön üveitte topikal KS ve midriyatik/sikloplejik ajanlar kullanılmaktadır. Akut posterior üveitik/eksüdatif evrede göz içi enflamasyonunu baskılamak için erken dönemde yüksek doz KS tedavisi uygulanmaktadır. Enflamasyonun kontrol altına alınmaya başladığının göstergesi SRD'lerin gerilediği gözlenince KS tedavi dozu azaltılmakta ve beraberinde immünomodülatör tedaviye (İMT) geçilmektedir. Böyle bir tedavi hastalığın süresini kısaltabilir, kronik evreye ilerlemesini önleyebilir ve ayrıca ekstraoküler bulguların insidansını azaltabilir. Göz içi iltihabı, uygun şekilde tedavi edilmediğinde, hastalık tipik gün batımı kızılılığı fundus ile tekrarlayan granülomatöz ön üveite ilerler [1, 6].

Birkaç çalışmada, KS monoterapisi ile kronik gizli ve/veya tekrarlayan granülomatöz enflamasyonun devam ettiğini, buna bağlı olarak da peripapiller atrofi ve RPE düzeyinde

depigmente küçük atrofik lezyonlarla birlikte gün batımı kızılıllığı fundusunun geliştiğini bildirilmiştir [67, 68]. Böyle durumların gelişmemesi için, ilk basamak tedavi olarak erken ve yüksek doz KS tedavisiyle birlikte siklosporin A (CSA), azatioprin (AZA), metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) vb. non-steroid immünsupresif ilaçların başlanması gerekmektedir [69-71]. Yapılan çalışmalarda ilk basamak tedavide KS'lerle beraber non-steroid immünsupresanların kullanımı hastalığın kronik rekürren evreye geçişini ve gün batımı kızılıllığı fundus gelişimini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir [72]. Tüm önlemlere rağmen hastalık kronik rekürren evreye geçerse, tekrarlayan ön üveit ataklarında aktif enflamasyonu tedavi etmek için topikal KS ve midriyatik/sikloplejik ajanlar kullanılır ve mevcut İMT protokolünü revize etmek gerekir. EDİ-OKT ve/veya İSYA ile koroid tutulumu da saptanırsa aynı şekilde sistemik KS ve İMT ajanların dozu artırılır veya tedaviye yeni immünsüpresif ilaç eklenir. Hastalık konvansiyonel immünsupresif tedavi ile de kontrol altına alınamayınca tümör nekroz faktör'ü (TNF) baskılayan anti-TNF ilaçlara başvurulabilir [73]. İnterferon-alfa birçok üveit çeşitlerinde iyi bir tedavi seçeneği olsa da VKH-benzeri hastalığa neden olduğu için VKH hastalığında kullanılmamaktadır [74].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler normal insan vücudunda adrenal korteks tarafından sentezlenen hormonlardır. Güçlü anti-enflamatuar ve immünsupresif etkiye sahipler. Antienflamatuar etkilerini nötrofil üretimini arttırarak, enflamasyon odaklarına migrasyonunu azaltarak, damar endoteline adezyonu azaltarak gösterirler. Ayrıca dolaşımda eozinofil ve bazofillerin sayılarını da azaltarak gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu da engellerler. Mononükleer fagositler (monositler ve makrofajlar) ve T ve B lenfositler üzerindeki etkileriyle, kronik enflamasyon için çok önemli olan sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe ederek immünosupresif etkilerini gösterirler. Bundan dolayı KS'ler, artrit, dermatit ve non-enfeksiyöz üveit gibi enflamatuar durumların tedavisinde ve otoimmün hastalıklar için ek bir tedavi olarak yaygın kullanılmaktadır.

Ön kamaradaki enflamasyonu baskılamak için topikal KS'ler kullanılmaktadır. İlaç ne kadar güçlüyse, o kadar çok yan etki yapabilir (GİB yükselmesi, katarakt). Teorik olarak en güçlü topikal KS deksametazondur. Ama prednizolon asetatin daha yüksek transkorneal penetrasyonu ve aköz hüümörde daha yüksek molar konsantrasyona ulaşma kabiliyeti onu deksametazon alkol/soydum fosfat damlalarından daha potent yapmaktadır. Loteprednol etabonat, fluorometolon alkol/asetat ve medrizon alkol gibi topikal KS'lerin ön kamaraya

penetrasyonu çok düşük olduğu için, ön üveitten ziyade, oküler yüzey patolojilerinde kullanılmaktadır.

Merhem formunda olan topikal KS'ler, içerdikleri vazelinin aktif KS molekülleri tutup çok yavaş salınımına neden oldukları için, çözeltilere kıyasla daha düşük korneal ve ön kamara konsantrasyonuna ulaşır. Buna rağmen, gece boyunca kapalı gözün konjonktival forniksinde kalarak oküler yüzey ile uzun süreli temasa neden oldukları için, KS'lerin merhem formu damlalara iyi bir alternatif sayılabilir.

Vitreye penetre olamadıkları için arka segment enflamasyonunda topikal KS'ler etkisiz kalmaktadır. Bu durumlarda subkonjonktival, peribulber, intravitreal veya sistemik KS tedavisi uygulanabilir [75, 76].

Sistemik olarak KS'ler oral veya parenteral kullanılmaktadır. Read ve ark. yaptığı çalışmada VKH tedavisinde oral KS ile pulse intravenöz KS tedavisini takiben oral KS kullanımını karşılaştırılmış ve ikisi arasında sonuç görme keskinliği açısından fark bulunmamıştır [77]. Bazı uzmanlar akut evrede başlangıç tedavi olarak 1-1.5mg/kg/gün prednizon tablet kullansa da bu tedaviye 3 gün intravenöz pulse metilprednizolon (500-1000mg/gün) kullanımından sonra geçilmesi enflamasyonun hızlı baskılanması ve hastalığın kronik rekürren evreye geçişini engellemek açısından önemli bulunmuştur. Oral tedavinin 6-9 ayda azaltılarak kesilmesi önerilmektedir [67, 78, 79].

KS'lerin yan etkileri ortalama doz ve tedavinin süresi ile ilişkilidir. Düşük doz KS kullanımı da ciddi yan etkilere neden olabilir.

Sistemik ve topikal kullanıma bağlı olarak arka subkapsüler katarakt, GİB yükselmesi/glokom, herpes virüsüne bağlı hastalıkların reaktivasyonu, korneal yaraların geç iyileşmesi, kornea/sklara incilmesi, subkonjonktival kanamalar, miyopi, santral seröz koryoretinopati (SSKR), iris/siliyer cisimde mikrokist oluşumu gibi oküler yan etkiler görülebilir.

KS'lerin sistemik yan etkilerine sıvı-elektrolit bozuklukları, miyopati, osteoporoz, femur ve humerus başlarının aseptik nekrozu, uzun kemiklerin patolojik fraktürleri, tendon rüptürleri, peptik ülserler, pankreatit, yara yerlerinin geç iyileşmesi, derinin incilmesi ve stria oluşumları, peteşi ve ekimozlar, psödötümör serebri, depresyon, adet düzensizliği, cushingoid görünüm, çocuklarda büyüme geriliği, hirsutizm, diabetes mellitus, sentridetal obezite, sistemik hipertansiyon, tromboemboli vs. örnek gösterilebilir [75].

Azatioprin

Azatioprin, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezine müdahale ederek antimetabolit görevi gören bir pürin nükleozid analogudur. AZA, DNA replikasyonunu ve RNA sentezini bloke eden, böylece aktif olarak bölünen immün hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eden, *de novo* purin sentezinin bir pürin analog rekabetçi inhibitörü olan 6-merkaptopurinin (6-MP) öncüsüdür. AZA dolaşımdaki lenfositleri azaltır, lenfosit proliferasyonunu baskılar ve antikor üretimini inhibe eder.

AZA'nın oküler enflamatuar hastalıklarda kullanımı, oral olarak 2–3 mg/kg/gün gibi düşük dozlarla sınırlıdır.

Yan etki olarak en sık mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Olguların %2'sinden azında karaciğer enzimlerinde hafif yükselme gözlenebilir. En ciddi yan etki, doz bağımlı, geri dönüşümlü ve hastalar arasında büyük farklılıklar gösteren miyelosüpresyondur. Yapılan bir çalışmada düşük doz AZA tedavisi (1-2 mg/kg/gün) ile hastaların %4,5'inde lökopeni ve %2'sinde trombositopeni gözlenmiştir. Ama bu hastalarda zaten kronik böbrek yetmezliği mevcuttu ve böbrek nakli yapılmıştı. Bununla birlikte, doza bağlı miyelosüpresyon AZA tedavisinin ciddi bir yan etkisidir.

Azatioprin kullanan hastalar her 4-6 haftada bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerini yaptırmalıdır [76].

Metotreksat

Metotreksat, folik asit analogudur ve dihidrofolatı tetrahidrofolata dönüştürmekten sorumlu enzim olan dihidrofolat redüktazın bir inhibitörüdür. Bu nedenle MTX, lökositler gibi hızla bölünen hücreleri inhibe ederek anti-inflamatuar etki oluşturur.

Metotreksat ağızdan verildiğinde bağırsak florasında %35'e kadar metabolize edilir. Doz arttıkça absorpsiyon yüzdesi azalır. MTX esas olarak böbrek yoluyla elimine edilir. Yarı ömrü yaklaşık 3 ila 10 saattir ve daha yüksek dozlarda yarılanma ömrü 15 saate kadar uzayabilir.

Düşük doz MTX tedavisi genellikle haftada bir kez 7,5 mg oral doz olarak başlatılabilir. Doz, cevaba bağlı olarak, genellikle haftalar ila aylar arasında 15 mg/hafta'ya yükseltilir. 20 mg/hafta üzerindeki dozlar genellikle subkutan veya intramusküler verilir. Yeterli folat depolarını sürdürmek ve ilacın toksisitesini azaltmak için 1-5 mg/gün folik asit eş zamanlı olarak verilmelidir.

Ciddi potansiyel yan etkiler, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması ve öksürük veya nefes darlığı olarak ortaya çıkan interstisyel pnömoniye içerir. Hastaların yaklaşık %15'inde anormal karaciğer fonksiyon testleri görülürken, hastaların sadece %0,3'ünde hepatik siroz gelişir. Alopesi ve döküntü daha az sıklıkla ortaya çıkabilir. Hastalara ayrıca MTX'in teratojenik potansiyeli ve gebelikteki kontrendikasyonları hakkında da bilgi verilmelidir. Ayrıca hastalar MTX alırken alkol tüketiminden kaçınmalıdır.

Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni ve hepatit C virüsü (HCV) antikor testleri yapılmalıdır. 1-2 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır [76].

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, pürin biyosentez enzimi inozin monofosfat dehidrojenazı seçici olarak inhibe ederek bağışıklık sistemini baskılar, böylece B ve T lenfositlerinin çoğalmasında kullanılan pürin sentezi için gerekli olan guanozin nükleotidlerini tüketir.

Mikofenolat mofetil yüksek oral biyoyararlanıma sahiptir ve aç karnına alınmalıdır. Antasitler ilacın biyoyararlanımını %15 azaltır. Üveitte tavsiye edilen ilaç dozu 2g/gündür.

En sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Lökopeni, lenfositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme seyrek olarak meydana gelir.

Hastalar 4 hafta boyunca haftada bir, daha sonra 2 ay boyunca ayda iki kez, daha sonra ayda bir kez tam kan sayımı ile izlenmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri 3 ayda bir yapılmalıdır [76].

Siklosporin A

Siklosporin A, tercihen hücre döngüsünün G0 ve G1 fazında bulunan immünokompetan T-lenfositleri etkiler ve replikasyonu bloke eder. Lenfositlerin IL-2 gibi lenfokin üretme yeteneğini azaltır.

Siklosporin A, tercihen T-lenfositlerde antijenle tetiklenen sinyal iletimini inhibe ederek, IL-2 ve antiapoptotik proteinler de dahil olmak üzere birçok lenfokinin ekspresyonunu baskılar. İlaç karaciğerde metabolize edilir ve safra ile atılır.

Önerilen doz: 2,5–5,0 mg/kg/gün (2 ayrı dozda).

Nefrotoksisite, CSA ile kaydedilen en ciddi yan etkidir, ancak genellikle yüksek dozlarda görülür. Daha düşük doz kullanan hastalar için bile rapor edilmiş olup, 3 mg/kg/gün veya daha az dozların kullanılması önerilmektedir. CSA ayrıca hepatotoksisite, dişeti hiperplazisi, miyalji, titreme, parestezi, hipomagnezemi ve hirsutizme neden olabilir.

Kan basıncı ilk 3 ay boyunca ayda bir, daha sonra 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Serum kreatinin, başlangıçta 2 haftada bir ve daha sonra dozaj stabilize olduğunda ayda bir kontrol edilmelidir [76].

İnfliksimab

İnfliksimab, hem insan hem de fare bileşenlerini içeren TNF-alfaya (TNF- α) karşı kimerik bir monoklonal antikordur. İnfliksimab romatoid artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, psoriatik artrit, sedef hastalığı ve ankilozan spondilit tedavisinde [80], Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar için veya orta ila şiddetli idiyopatik retinal vaskülit ve optik disk iltihabı vakalarında birinci basamak tedavi olarak veya KS ve konvansiyonel İMT'ye dirençli üveitlerde üçüncü basamak tedavi olarak kullanılabilir [81].

İnfliksimab, her 4 ila 8 haftada bir 5, 7,5 veya 10 mg/kg dozlarında intravenöz olarak verilir. Klinik cevaba göre dozlar azaltılabilir ve aralıklar uzatılabilir. VKH, sarkoidoz, juvenil idiyopatik artrit ve idiyopatik üveiti olan hastalarda başlangıçtaki etkinliği göstermek için ortalama infüzyon sayısı 2,05 ve üveitin klinik olarak inaktif olması için ortalama infüzyon sayısı 9,17 olarak bildirilmiştir [82].

İnfliksimabın yarı ömrü 10 gündür; ancak etkileri 2 aya kadar devam edebilir. Kimerik yapısı nedeniyle, anti-kimerik antikor oluşumunu azaltmak ve ilaç etkinliğinin süresini artırmak için infliksimabın MTX veya diğer immünomodülatör ajanlarla birlikte uygulanması önerilir [83].

İnfliksimab gibi TNF- α inhibitörleri, multipl sklerozda kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce tüberküloz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sifiliz, HBV, HCV ve toksoplazma gibi enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. TNF- α inhibitörlerinin yaygın yan etkileri arasında aşırı duyarlılık bulunurken, daha ciddi yan etkiler arasında ciddi enfeksiyonlar, hematolojik reaksiyonlar, maligniteler ve miyokard enfarktüsleri bulunur. TNF- α inhibitörleri kullanan hastalar, her 6 ila 12 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kan üre nitrojeni ve serum kreatinin düzeylerini içeren düzenli kan değerlendirmeleri gerektirir [76].

Adalimumab

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı tamamen hümanize bir monoklonal antikordur.

Adalimumab, juvenil idiyopatik artrit'e bağlı ön üveit, Behçet üveiti, oküler sarkoidoz, VKH, birdshot koryoretinopati vb. oküler nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalıklarda kullanılabilir.

Adalimumab, ≥ 30 kg ağırlığındaki çocuklarda ve yetişkinlerde 80 mg yükleme dozunu takiben iki haftada bir yetişkinlerde 40 mg ve çocuklarda vücut ağırlığına bağlı olarak iki haftada bir 20 veya 40 mg deri altından verilir. ≥ 30 kg ağırlığındaki hastalar iki haftada bir 40 mg alırken, ≤ 30 kg ağırlığındaki hastalar iki haftada bir 10 veya 20 mg alır. Gerektiğinde ilaç dozu haftada bir kez olacak şekilde artırılabilir veya her 3 haftada bir uzatılabilir. Bu sıklık, ilacın 15-19 günlük yarılanma ömrü nedeniyle seçilmiştir [84].

Adalimumab monoterapi olarak veya sistemik KS ve MMF, AZA, MTX, CSA gibi immünosupresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Adalimumabın kontraendikasyonları, yan etkileri ve tedavi boyunca monitorizasyonu infliksimab ile benzerdir [76].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2000 – Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Uvea Biriminde revize tanı kriterleri kullanılarak VKH tanısı konulan 112 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

3.1 HASTA GRUBU

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Uvea polikliniğinde başvuruda akut evre VKH tanısı alan hastalar
Akut evre VKH tanısı klinik bulgulara (bilateral tipik SRD ve optik disk hiperemisi/kabarıklığı ve/veya ön üveit bulguları) ve destekleyici görüntüleme (VKH ile uyumlu tipik OKT, FFA ve/veya İSYA) bulgularına dayanarak koyuldu.
2. Refraksiyon kusuru dışında herhangi bir ikilcil oküler patolojisi olmayan hastalar
3. Başvuru öncesi oküler şikâyet süresi maksimum 30 gün olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Oküler travma ve/veya vitrektomi öyküsü
2. Başka sistemik enflamatuvar hastalığın olması
3. 12 aydan daha az takip süresi
4. Dış merkezde sistemik tedavinin başlanmış olması
5. 30 günden daha fazla süre oküler veya ekstraoküler VKH semptomlarının olması
6. Tarafımıza ilk başvuru sırasında fundusunda “gün batımı kızılığı” (“sunset glow”) ve/veya hastalığın diğer kronik belirteçlerinin olması

İnceleme sonucunda toplam 78 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalığın akut evresinde kliniğimize başvuran ve yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi.

İleri analiz için hastalar 2 gruba ayrıldı: ilk ataktan sonra hiç rekürrens gelişmeyen ve ≥ 1 kez rekürrens gelişen hastalar. Rekürrens belirteçleri olarak ön kamarada akut hücre, flare değerinde artış, yeni koroidit odakları, subretinal sıvı gelişmesi, subfoveal koroid kalınlığında artış kabul edildi. İlk grupta 12 (%35,3) hasta yer alırken ikinci grupta 22 (%64,7) hasta vardı.

3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların demografik özellikleri, başvurdaki oküler ve ekstraoküler şikayetleri, daha önce dış merkeze başvuranlar için bu merkezlerde koyulan tanı ve başlanan topikal tedaviler, semptomların süresi, başvuru gününe, 1.ay- 3.ay- 6.ay- 12.ay ve son muayeneye ait; en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), biyomikroskopik muayene bulguları, Haag-Streit AT900 Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile milimetre-civa (mmHg) birimi şeklinde ölçülen göz içi basınç düzeyleri, fundusta SRD ve diğer bulguların olup-olmaması, Spectral OCT/SLO (OTI, Toronto, Kanada) ve Heidelberg Spectralis Domain OCT (Heidelberg Engineering, Almanya) ile yapılan görüntülemelerde ölçülen SMK (santral makula kalınlığı - santral 1mm’lik alan ölçümü) ve subretinal sıvı varlığı, Heidelberg Spectralis Domain OKT ile yapılan görüntülemelerde ölçülen SFKK (subfoveal koroidal kalınlık – santral 1mm’lik alan ölçümü), Kowa FM-700 LFF (Kowa Company, Tokyo, Japan) cihazı ile alınan flare ölçümleri, FFA ve İSYA bulguları, verilen tedaviler, gelişen oküler, ekstraoküler ve ilaçlara bağlı komplikasyonlar kaydedildi. Bunun dışında hastalara başlanan ilk tedavi, ilk başvuruda verilen pulse KS süresi, parenteral KS kümülatif dozu, parenteral KS süresi, İMT çeşidi, başlanma tarihi ve kullanım süresi, anti-TNF tedavi çeşidi, başlanma tarihi ve kullanım süresi, SRD’nin ne kadar sürede gerilediği, hastaların takip süresi, ön ve arka segment rekürrens sayısı, remisyona giren hasta sayısı kaydedildi.

EİDGK Snellen eşeli ile değerlendirildi ve istatistiksel analiz için Logarithm of Minimal Angle of Resolution (LogMAR) eşdeğerine çevrildi.

Ön segment muayenesi yarıklı lamba biyomikroskopisi ile değerlendirildi. Ön kamara ve ön vitrede hücre, pupillada sineşi, iriste nodül, lenste kesifleşme (katarakt) olup-olmadığı kaydedildi.

Ön kamara değerlendirmesi üveit terminolojisi çalışma grubunun standardizasyon kriterlerine göre yapıldı [85]. Bu kriterler doğrultusunda ön kamarada 1 milimetre eninde ve 1 milimetre boyunda yarıklı lamba ışığında bakılan alanda 1-5 arası hücre varlığında +0,5, 6-15 hücre varlığında +1, 16-25 hücre varlığında +2, 26-50 hücre varlığında +3, 50 ve daha üzeri hücre varlığında +4 reaksiyon not edildi.

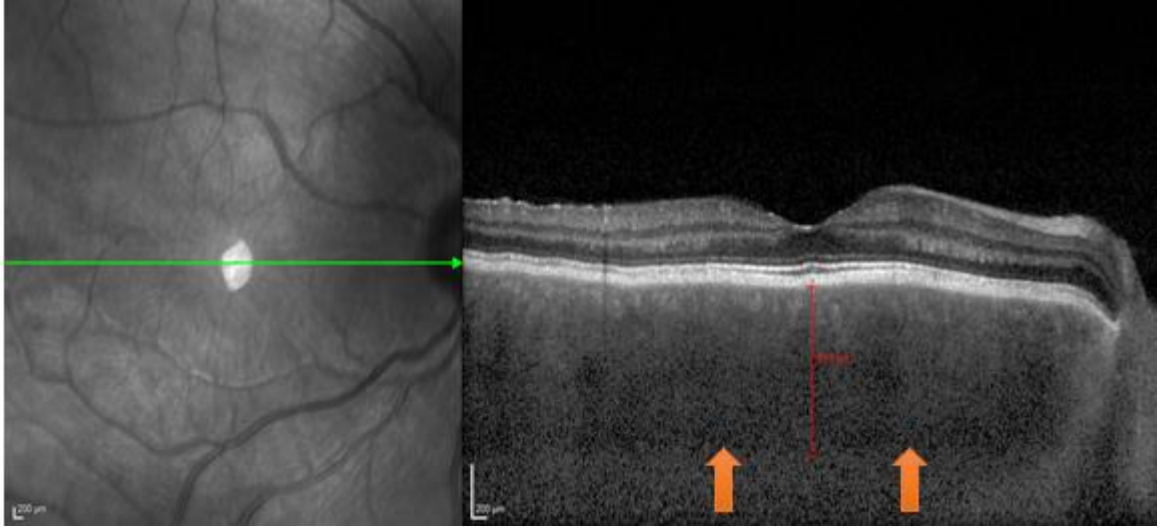
Fundus muayenesi 90 diyoptri temassız yarıklı lamba merceği ile biyomikroskop altında yapıldı.

Heidelberg Spectralis Domain OKT ile EDİ-OKT çekilen hastaların SFKK ölçümü tek bir araştırmacı (NA) tarafından yapıldı. Cihazın ‘çizgi’ programı kullanılarak santral 1mm’lik alanda RPE ve Bruch membranı kompleksi alt sınırı ile sklera-koroid bileşkesinin arasındaki

mesafe manuel olarak ölçüldü (**Resim 3**). Bazı hastalarda VKH başlangıcında koroid inflamasyona sekonder çok kalınlaşmış idi ve EDİ-OKT ile koroid ve sklera arasındaki sınır görünmediği için bu olgularda kesin ölçüm elde edilemedi. Bu nedenle koroid kalınlığının OKT ile ölçülen üst sınırı 800 μm olarak belirlendi [86].

Son muayene bulgularına göre revize tanı kriterleri kullanılarak hastalar 3 gruba ayrıldı: 1) Komplet, 2) İnkomplet, 3) Muhtemel VKH [2].

Çalışmada rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplardaki hastalar demografik verileri, şikayetleri, muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri, uygulanan tedavi protokolleri ve son muayene bulguları açısından karşılaştırıldı. Alt grup analizi olarak da flare ölçümü, OKT ile SMK ölçümü ve EDİ-OKT ile SFKK ölçümü yapılan hastalar karşılaştırıldı.



Resim 3: Akut evrede başvuran Vogt-Koyanagi-Harada hastasının başvuru yapılmış EDİ-OKT görüntüsü ve subfoveal koroid kalınlığı ölçümü. Kırmızı çizgi subfoveal koroid kalınlığı ölçümünü, turuncu oklar sklerokoroidal bileşkeyi göstermektedir. Retina pigment epitelinde hafif ondülasyon ve konveksite, koroid damar kesitlerinin kaybı ve koroidde kalınlaşma.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama,

standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 GENEL BULGULAR

Çalışma, Ocak 2002 – Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Birimi'nde takipli, hastalığın akut evresinde başvurmuş VKH tanısı olan 25 kadın (%73,5), 9 erkek (%26,5) toplam 34 olgunun 68 gözüyle yapıldı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $30,06 \pm 12,46$ (14-72) yıl idi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	30,06±12,46
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28 (14-72)
Cinsiyet	Kadın	25 (%73,53)
	Erkek	9 (%26,47)

İlk başvuruda 34 hastanın toplam 57 (%83,82) gözünde şikâyet vardı. En sık şikâyet 49 (%85,96) gözde görme bulanıklığı idi. 20 (%35,09) gözde kızarıklık ve 22 (%38,6) gözde ağrı mevcuttu. Sadece 4 hasta (%7,02) fotopsi ve 3 hasta (%5,26) metamorfopsiden şikâyet etti.

25 (%74) hastada başvuru öncesi gelişmiş veya başvuru esnasında mevcut ekstraoküler şikâyetler (baş ağrısı, kulak çınlaması, işitme bozukluğu, saçlı deri hassasiyeti ve/ veya baş dönmesi) vardı.

12 hasta dış merkezde yanlış tanı aldıktan sonra tarafımıza başvurmuş idi. En sık konulan yanlış tanı SSKR ve kafa içi basınç artması sendromuydu (KİBAS) (üçer hasta). İkişer hasta ön üveit ve sklerit ön tanısını almıştı. Bir hasta retinal arter tıkanıklığı tanısıyla hiperbarik oksijen tedavisi için kliniğimize yönlendirilirken, bir diğer hasta non-arteritik iskemik optik nöropati (NAİON) tanısı almıştı. Hastalar göz şikâyeti başladıktan ortalama $12,72 \pm 8,36$ gün sonra tarafımıza başvurdu (medyan 14, min-maks 1-30 gün).

Tüm hastalarda bilateral tutulum mevcuttu. Başvuru esnasında hastaların ortalama LogMAR EİDGK $0,61 \pm 0,87$ idi. Hastaların biyomikroskopik muayene bulguları **Tablo 4**'te özetlenmiştir. İlk başvuruda 48 gözde (%70,59) ön üveit bulguları varken, 20 (%29,41) gözde

ön kamara sakindi. Bir hastanın her iki irisinde Koeppe ve Busacca nodülleri izlendi, 2 hastanın toplam 3 gözünde ise iriste sadece Koeppe nodülü vardı. İlk vizitte iki hastada bilateral posterior sineşi mevcuttu, diğer hastaların pupillası serbestti. Tüm hastaların lensleri ilk başvuru sırasında saydamdı. Göz içi basıncı, dış merkezde SSKR zannedilerek topikal ve/veya sistemik karbonik anhidraz inhibitörü başlanan ve bu nedenle hafif hipotonik (GİB: 5-8 mmHg) olan 3 hasta hariç, diğer hastalarda normotondur. Tüm hastaların ortalama GİB'i $13,1 \pm 3,4$ (medyan 13, min-maks 5-21) mmHg idi. 30 (%44,12) gözde 0.5-1+ vitre hücresi görülürken 38 (%55,88) gözün vitresi ilk muayenede sakindi. Başvuru esnasında laser flare fotometre ile flare ölçümü yapılan 52 gözün intraoküler flare değeri ortalaması $32,59 \pm 53,29$ ph/ms idi. Değişen boyutlarda SRD 49 (%72,06) gözde görüldü. Bunların beşinde dekolman büllöz özellikteydi. 45 (%66,18) gözde papillit mevcuttu (**Tablo 4**). Başvuru esnasında OKT ile 46 hastanın SMK ölçümü yapıldı ve ortalama ölçüm $527,83 \pm 392,04 \mu m$ idi. EDİ-OKT ile toplam 38 hastaya SFKK ölçümü yapıldı ve ortalama değer $687,24 \pm 135,63 \mu m$ idi.

Tablo 4 : Hastaların İlk Muayene Bulguları

	n (%)
Anterior üveit	48 (70,6)
Posterior sineşi	4 (5,9)
Vitrit	30 (44,1)
Seröz retina dekolmanı	49 (72,1)
Büllöz seröz retina dekolmanı	5 (7,4)
Papillit	45 (66,2)

Beş hastaya ilk gelişte LP yapıldı. Bunların üçünün BOS'unda lenfositik pleositoz saptandı.

24 hastaya ilk gelişte FFA çekildi. 2 gün intravenöz pulse KS tedavisi aldıktan sonra anjiyografi çekilen bir hasta hariç, tüm hastaların her iki optik diskinde boyanma mevcuttu (n=46, %95,83). SRD'leri olan 35 (%72,92) gözün FFA'sında geç fazlarda sıvı göllenmesine

bağlı olan hiperfloresans izlendi. 10 (%20,83) gözde silik hipofloresan noktalar, 8 (%16,67) gözde değişen yoğunlukta noktasal kaçak, 2 (%4,17) gözde periferde hafif kapiller kaçak görüldü.

22 hastaya ilk gelişte İSYA çekildi. 7 (%15,91) gözde optik diskte hiperfloresans, 40 (%90,91) gözde orta fazda oluşan ve geç fazla izofloresan hal alan hipofloresan noktalar görüldü.

Ön üveiti olan tüm gözlere KS, sikloplejik ve midriyatik ajanlar içeren topikal damla tedavisi başlandı. İlk başvuruda sol gözünde görme keskinliği el hareketi düzeyinde olan ve 5 gün boyunca sistemik tedaviye rağmen görmesi artmayan bir hastaya subtenon triamsinolon enjeksiyonu yapıldı.

Tüm hastaların tedavisine sistemik KS ile başlandı. Başlancıkta 31 hasta parenteral KS tedavisi (28 hasta intravenöz pulse KS, 3 hasta intravenöz KS) ve 3 hasta oral KS tedavisi aldı. Bu ilk tedaviler şikâyet başlangıcından ortalama $12,6 \pm 8,5$ (medyan 12, min-maks 2-30) gün sonra verildi. Pulse KS başlanan hastalara çoğunlukla ilk 3 gün 1gr, sonra 500 mg pulse metilprednizolon verildi. Pulse KS dozları ve süreleri SRD'nin gerileme gösterme durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterdi. Parenteral KS başlanan 31 hastanın almış oldukları kümülatif KS dozu ortalama $8,87 \pm 6,6$ (medyan 8, min-maks 1-30) günde $4495,65 \pm 2319,47$ (medyan 4200, min-maks 240-10000) mg metilprednizolon idi. Tedavi ile ortalama $18,02 \pm 7,91$ (medyan 16, min-maks 5-38) günde SRD'nin tamamen gerilediği görüldü.

Parenteral KS tedavisi alan hastalarda SRD geriledikçe ve koroid kalınlığı azaldıkça oral KS tedavisine geçildi. Oral KS tedavisi aylar içinde azaltılarak minimal günlük doza (prednizolon 5mg/gün veya metilprednizolon 4 mg/gün) indirildi. Minimal günlük KS dozuna ulaşmak için geçen ortalama süre $4,15 \pm 2,77$ (medyan 3, min-maks 1-12) ay idi. Hastalık durumuna göre bazı hastalar oral KS tedavisini tamamen bıraktı, bazı hastalar ise uzun süre minimal dozda KS almaya devam etti. Minimal günlük KS kullanım süresi $20,3 \pm 25,65$ (medyan 8, min-maks 0,5-115) ay olarak hesaplandı. Toplam 32 (%94,1) hastaya takip süresi içinde İMT başlandı. 2 hastada sadece KS tedavisi ile remisyon sağlanırken, 1 hastaya HBV taşıyıcısı olduğu için konvansiyonel immünsüpresif tedavi verilmedi, takipte antiviral tedaviyle beraber anti-TNF tedavi başlandı. 20 (%58,8) hastaya başvuruda SRD gerilediği zaman oral KS tedavisine geçilince beraberinde, 12 (%35,3) hastaya ise ikinci veya daha sonraki ataklarda İMT başlandı. İMT başlama ortanca günü 12. (3-4930) gün idi. 15 (%48,39) hastaya ilk İMT olarak AZA, 1 (%3,23) hastaya CSA, 8 (%25,81) hastaya AZA ve CSA aynı günde, 5 (%16,13) hastaya MTX, 2 (%6,45) hastaya CSA+MTX aynı günde başlandı. 3 hastada AZA yan etki yaptığı için MTX'e geçildi. 4 hastada MTX yan etki yaptığı için kesildi

ve üç hastaya MMF, birine ise AZA başlandı. Diğer 3 hastada AZA, 2 hastada ise MTX yetersiz kaldığı için yanlarına CSA eklendi. 1 hastada CSA, 1 hastada ise İnfliksımab tedavisi altında atak geliştiği için tedaviye AZA eklendi. Hastaların ortalama takip süresi $77,9 \pm 59,1$ (median 63, min-maks 12-228) ay idi. Tüm takip süresi ele alındığında, AZA 26 (%76,47), CSA 16 (%47,06), MTX 10 (%29,41), MMF 3 (%8,82) hastanın tedavisinde kullanıldı.

2 hastaya konvansiyonel İMT ile yan etki geliştiği için, 1 hastaya HBV taşıyıcısı olduğu için, 7 hastaya ise konvansiyonel İMT'ye rağmen rekürrens geliştiğinden dolayı, toplam 10 (%29) hastaya anti-TNF tedavisi başlandı. HBV taşıyıcısı olan hastaya antiviral tedavi şemsiyesi altında anti-TNF başlandı. Bu hastaların 7'si sadece Adalimumab, biri sadece İnfliksımab kullandı. İki hastaya önce İnfliksımab başlandı, fakat tedavi altında üveit atağı geliştiği için ilaca karşı direnç geliştiği düşünülerek Adalimumab tedavisine geçildi. İlk anti-TNF başlama ayı ortancası 6 (min-maks 1-123) ay idi. Toplam anti-TNF kullanım süresi $36,6 \pm 27,8$ (medyan 23, min-maks 6-96) aydı.

Hastaların başvuru muayenesi ile 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene EİDGK ve ölçüm yapılan hastalarda flare, SMK ve SFKK ölçümlerinin karşılaştırılması **Tablo 5'**te özetlenmiştir. Olguların ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene EİDGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Ölçüm yapılan 52 gözün ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene flare ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Ölçüm yapılan 46 gözün ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SMK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Ölçüm yapılan 38 gözün ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SFKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 5: Takiplerde En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, Flare, Santral Makula Kalınlığı ve Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		EİDGK (logMAR)	Flare (ph/ms)	SMK (µm)	SFKK (µm)
Başvuru	<i>n</i>	68	52	46	38
	<i>Ort±Ss</i>	0,61±0,87	32,59±53,29	527,83±392,04	687,24±135,63
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,26 (0-3,1)	11,3 (3,1-270,4)	355,5 (204-1854)	783,5 (367-800)
1. Ay	<i>n</i>	62	54	32	32
	<i>Ort±Ss</i>	0,08±0,12	6,18±4,69	248,53±21,44	435,44±108,37
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,4)	4,7 (2,5-30,9)	249 (214-322)	419 (226-719)
3. Ay	<i>n</i>	66	60	36	36
	<i>Ort±Ss</i>	0,03±0,07	6,93±8,17	246,75±16,41	475,89±110,94
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,3)	4,8 (2,3-59,6)	244 (217-274)	488,5 (293-712)
6. Ay	<i>n</i>	68	62	40	38
	<i>Ort±Ss</i>	0,04±0,17	5,71±2,12	262,73±109,92	467,95±120,42
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-1,3)	5,2 (2,5-11,9)	247 (180-929)	445 (334-800)
12. Ay	<i>n</i>	68	62	38	38
	<i>Ort±Ss</i>	0,01±0,05	5,15±3,02	250,97±14,08	443,16±112,46
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,3)	4,5 (2,2-18,4)	249,5 (222-280)	429 (248-743)
Son Muayene	<i>n</i>	68	64	56	56
	<i>Ort±Ss</i>	0,01±0,04	6,10±3,13	249,79±16,27	362,79±137,68
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,3)	5,5 (2,4-20,1)	251 (207-277)	346,5 (156-800)
	<i>p</i>	*0,001**	*0,001**	*0,001**	*0,001**
Başvuru - 1. Ay	<i>Fark p</i>	-0,49±0,79	-27,69±55,18	-192,00±257,15	-231,91±163,90
	<i>p</i>	0,004**	0,001**	0,001**	0,001**
Başvuru - 3. Ay	<i>Fark p</i>	-0,60±0,86	-26,12±55,81	-275,67±377,77	-205,08±133,42
	<i>p</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Başvuru - 6. Ay	<i>Fark p</i>	-0,57±0,85	-26,76±53,54	-292,75±423,04	-219,29±147,59
	<i>p</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,009**
	<i>Fark</i>	-0,60±0,86	-27,17±53,74	-277,96±402,55	-244,08±149,23

Başvuru -	p	0,001**		0,002**	0,001**
12. Ay			0,001**		
Başvuru -	Fark	-0,54±0,77	-27,59±54,28	4,41±19,37	-283,08±162,45
son	p	0,001**		0,001**	0,001**
muayene			0,001**		
^e Friedman Test		**p<0,01			

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; LogMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; SMK: Santral maküla kalınlığı; SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı

Son muayenede hiçbir olgunun ön kamara ve vitresinde inflamatuvar hücre görülmedi. Ortalama son GİB değeri 12,94±1,77 (medyan 13, min-maks 8-18) mmHg idi. Çalışmaya dahil edilen olguların son muayene EİDGK ölçümleri ile ilk muayenedeki yaş, ilk muayenedeki SFKK, kümülatif parenteral KS dozu, parenteral KS süresi, KS başlama zamanı, İMT başlama zamanı ve İMT kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

En sık görülen oküler komplikasyon 49 (%72,1) gözde RPE kümelenmesi/göçü idi. Diffüz koroid depigmentasyonu 24 (%35,3) gözde, numuler depigmente skarlar 11 (%16,2) gözde görüldü. 4 (%5,9) gözde düşük yoğunlukta olan ve ameliyat gerektirmeyen arka subkapsüler katarakt izlendi. Glokom 9 (%13,2) gözde gelişti. GİB artışları topikal damlalarla kontrol altına alındığı için hiçbir hastaya ameliyat yapılması gerekmedi. KNVM sadece 1 gözde izlendi ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile kontrol altına alındı. **(Tablo 6)** Hiçbir hastaya vitreoretinal cerrahi (VRC) gerekmedi.

7 (%20,6) hastada VKH hastalığının kronik dönem ekstraoküler bulguları görüldü. 3 hastada alopesi, 2 hastada vitiligo, 1 hastada poliozis, 1 hastada hem alopesi hem poliozis izlendi. Revize tanı kriterlerine [2] göre 10 (%29,41) hastada olası, 20 (%58,82) hastada inkomplet, 4 (%11,77) hastada ise komplet VKH hastalığı vardı.

Kortikosteroidler başta olmak üzere sistemik ilaçlar çeşitli yan etkilere neden oldu. Bir hastada kalça ve diz eklemlerinde avasküler nekroz gibi ağır bir yan etki gelişti ve hastaya protez ameliyatları yapıldı **(Tablo 6)**.

Son muayenede 22 (%64,7) hasta sistemik tedaviye devam ederken 12 (%35,3) hasta ilaçsız takip ediliyordu.

Tablo 6: Hastalık ve İlaç Komplikasyonları

		n (%)
Oküler komplikasyonlar	Katarakt	4 (5,9)
	Glokom	9 (13,2)
	Pupillada sineşiler	3 (4,4)
	KNVM	1 (1,5)
	Subretinal fibrozis	2 (3,0)
	Diffüz koroidal depigmentasyon	24 (35,3)
	Numuler depigmente skarlar	11 (16,2)
	RPE kümelenmesi/ göçü	49 (72,1)
	Dalen-Fuchs nodülleri	17 (25)
	Retinoskizis	2 (3,0)
	SSKR	2 (3,0)
İlaç komplikasyonu	KS aknesi	3 (8,8)
	Aydede yüz	3 (8,8)
	KS'ye bağlı psikolojik bozukluk	1 (2,9)
	KS'ye bağlı kandidiazis	1 (2,9)
	KS miyopatisi	1 (2,9)
	Hirşutizm	4 (11,8)
	KCFT yüksekliği	4 (11,8)
	Lenfopeni	2 (5,9)
	KS striaları	2 (5,9)
	Avasküler nekroz	1 (2,9)
	CSA ile ellerde titreme, baş ağrısı, halsizlik	1 (2,9)
	CSA ile bulantı, kusma	1 (2,9)
	MTX ile anemi	1 (2,9)
	AZA ile halsizlik, ateş, terleme	1 (2,9)

KNVM: koroidal neovasküler membran; RPE: retina pigment epiteli; SSKR: santral seröz

koryoretinopati; KCFT: karaciğer fonksiyon testleri; CSA: siklosporin A; MTX: metotreksat; AZA: azatioprin; KS: kortikosteroid

4.2 REKÜRRENS GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm hastalar rekürrens gelişme durumuna göre 2 gruba ayrıldı. Olguların 12'sinde (%35,3) rekürrens izlenmezken 22 olguda (%64,7) rekürrens gelişti (**Şekil 1**).

Rekürrens 32 gözde ortalama $2,94 \pm 3,58$ kez (medyan 1,5, min-maks 1-15) ön üveit, 25 gözde ortalama $1,52 \pm 1,39$ kez (medyan 1, min-maks 1-6) SFKK artması, 1 gözde ise 1 kez jukstapapiller subretinal sıvı oluşması şeklinde gelişti.

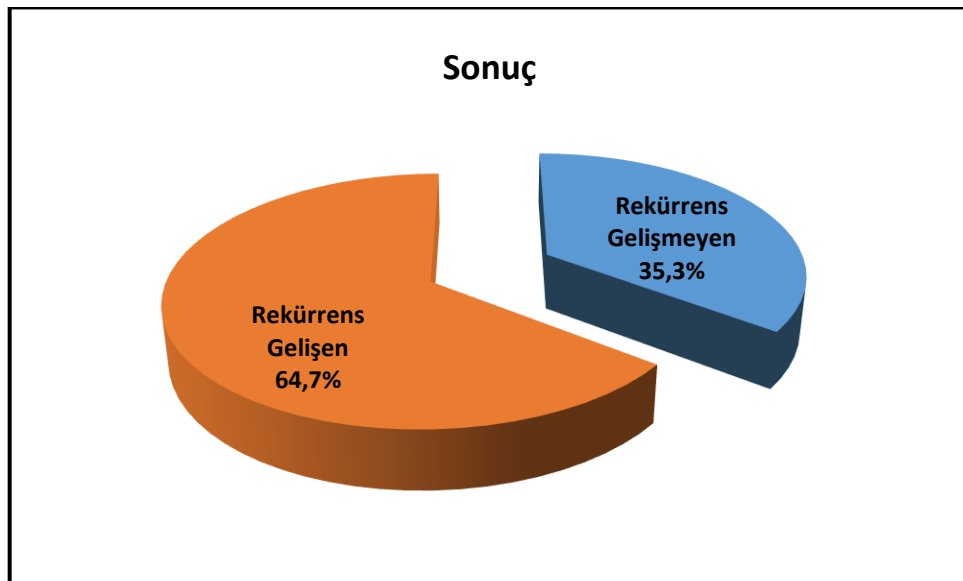
Demografik Özelliklere Göre Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

Hastalığında rekürrens gelişmeyen olguların yaşları, rekürrens gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,028$; $p<0,05$).

Cinsiyetlere göre olgularda rekürrens gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (**Tablo 7**)

Tablo 7: Demografik Özelliklere Göre Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

		Durum		p
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	
Yaş	Ort±Ss	37,50±16,14	26,00±7,65	^a 0,028*
	Medyan (Min-Maks)	31,5 (19-72)	27,5 (14-40)	
Cinsiyet	Kadın	9 (75,0)	16 (72,7)	^b 1,000
	Erkek	3 (25,0)	6 (27,3)	
^a Mann Whitney U Test		^b Fisher's Exact Test		* $p<0,05$



Şekil 1: Grupların hastalık durumuna göre dağılımı

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Başvuru Şikayetleri Açısından Karşılaştırılması

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında ilk başvuruda göz şikâyeti olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İlk başvuruda göz şikâyeti olan olgularda rekürrens gelişen ve gelişmeyenler arasında bulanık görme, kızarıklık, ağrı ve fotopsi görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

İlk başvuruda göz şikâyeti olanlarda hastalığında rekürrens gelişmeyen olgularda metamorfopsi görülme oranı, rekürrens gelişen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,033$; $p<0,05$).

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olgular arasında başvuru esnasında ekstraoküler şikâyet görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ekstraoküler şikâyet görülen olgularda; hastalık durumuna göre hastalarda baş ağrısı, saçlı deri hassasiyeti, kulak çınlaması, işitme bozukluğu ve baş dönmesi şikayetleri görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Rekürrens gelişme oranları karşılaştırıldığı zaman bize başvurmadan önce olguların dış merkezlerde yanlış tanı ve tedavi alma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların şikâyet başlama zamanı ile başvuru arasındaki geçen süreler, rekürrens gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). **(Tablo 8)**

Tablo 8: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Başvuru Şikayetleri Açısından Karşılaştırılması

		Hastalık Durumu n(%)		
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	p
Başvuruda göz şikâyeti	Yok	5 (20,8)	6 (13,6)	^b 0,500
	Var	19 (79,2)	38 (86,4)	
Şikayetler (n=57)	Bulanık Görme	17 (89,5)	32 (84,2)	^b 0,706
	Kızarıklık	5 (26,3)	15 (39,47)	^c 0,178
	Ağrı	8 (42,1)	14 (36,84)	^c 1,000
	Fotopsi	0 (0,0)	4 (10,5)	^b 0,290
	Metamorfopsi	3 (15,8)	0 (0,0)	^b 0,033*
Ekstraoküler şikâyet	Yok	6 (42,9)	5 (22,7)	^b 0,273
	Var	8 (57,1)	17 (77,3)	
Şikayetler (n=25)	Baş Ağrısı	5 (62,5)	16 (94,1)	^b 0,081
	Saçlı Deri Hassasiyeti	1 (12,5)	1 (5,9)	^b 1,000
	Kulak Çınlaması	2 (25,0)	4 (23,5)	^b 1,000
	İşitme Bozukluğu	2 (25,0)	0 (0,0)	^b 0,093
	Baş Dönmesi	1 (12,5)	0 (0,0)	^b 0,320
Bize başvurmadan önce dış merkezlerde alınan yanlış tanı ve tedavi	Yok	8 (66,7)	14 (54,5)	^b 0,717
	Var	4 (33,3)	8 (45,5)	
Şikâyet ile başvuru arası geçen süre (gün)	Ort±Ss	13,25±10,45	11,91±7,43	^a 0,957
	Medyan (Min-Maks)	12,5 (1-30)	12 (3-25)	
Revize tanı kriterlerine göre hastalık klasifikasyonu	Komplet	1 (8,3)	3 (13,6)	^d 0,578
	İnkomplet	6 (50,0)	14 (63,6)	
	Olası	5 (41,7)	5 (22,7)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Başvuru Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru esnasında yapılan muayene bulguları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) ve bu bulguların karşılaştırılması **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Başvuru Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

		Hastalık Durumu		<i>p</i>
		Remisyon Sağlanan	Rekürrens Gelişen	
Anterior üveit	Yok	7 (29,2)	13 (29,5)	^c 0,974
	Var	17 (70,8)	31 (70,5)	
Posterior sineşi	Yok	24 (100,0)	40 (90,9)	^d 0,801
	Var	0 (0,0)	4 (9,1)	
GİB	Ort±Ss	13,62±1,95	12,82±3,96	^f 0,265
	Medyan (Min-Maks)	14 (10-16)	12 (5-21)	
Vitrit	Yok	15 (62,5)	23 (52,3)	^c 0,417
	Var	9 (37,5)	21 (47,7)	
Seröz retina dekolmanı	Yok	8 (33,3)	11 (25,0)	^c 0,464
	Var	16 (66,7)	33 (75,0)	
Büllöz seröz retina dekolmanı	Yok	21 (87,5)	42 (95,5)	^b 0,337
	Var	3 (12,5)	2 (4,5)	
Papillit	Yok	7 (29,2)	16 (36,4)	^c 0,549
	Var	17 (70,8)	28 (63,6)	

^bFisher's Exact Test

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

^fStudent-t Test

**p*<0,05

GİB: göz içi basıncı

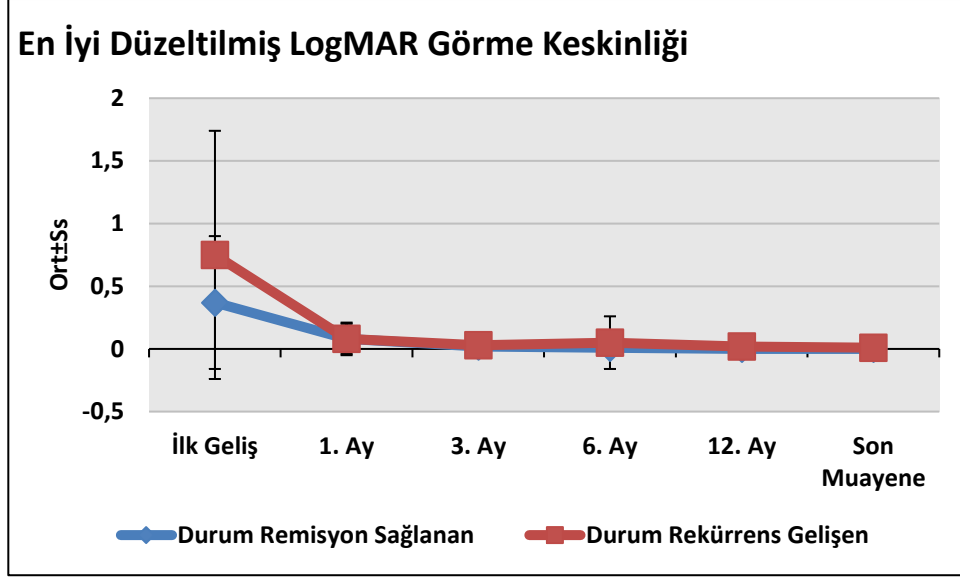
Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılmasında olguların başvuru, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene LogMAR EİDGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (*p*>0,05) (**Şekil 2**). Bu gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığı zaman rekürrens gelişmeyen ve rekürrens gelişen olguların başvuru, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene LogMAR EİDGK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (*p*=0,001; *p*<0,01) (**Tablo 10**).

Tablo 10: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların En İyi Düzeltilmiş LogMAR Görme Keskinliği Ölçümlerinin Karşılaştırılması

EİDGK (LogMAR)		Hastalık Durumu n(%)		p
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	
Başvuru	<i>N</i>	24	44	^a 0,326
	<i>Ort±Ss</i>	0,37±0,53	0,75±0,99	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,2 (0-1,8)	0,3 (0-3,1)	
1. Ay	<i>N</i>	20	42	^a 0,844
	<i>Ort±Ss</i>	0,08±0,13	0,08±0,12	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,4)	0 (0-0,4)	
3. Ay	<i>N</i>	24	42	^a 0,383
	<i>Ort±Ss</i>	0,02±0,06	0,03±0,07	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,2)	0 (0-0,3)	
6. Ay	<i>N</i>	24	44	^a 0,337
	<i>Ort±Ss</i>	0,01±0,03	0,05±0,21	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0,1)	0 (0-1,3)	
12. Ay	<i>N</i>	24	44	^a 0,131
	<i>Ort±Ss</i>	0±0	0,02±0,06	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0)	0 (0-0,3)	
Son Muayene	<i>N</i>	24	40	^a 0,270
	<i>Ort±Ss</i>	0±0	0,01±0,05	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-0)	0 (0-0,3)	
	P	^e 0,001**	^e 0,001**	
Başvuru - 3. Ay	Fark	-0,35±0,53	-0,75±0,98	
	P	0,020*	0,001**	
Başvuru - 6. Ay	Fark	-0,36±0,53	-0,69±0,97	
	P	0,008**	0,001**	
Başvuru - 12. Ay	Fark	-0,37±0,53	-0,73±0,98	
	P	0,003**	0,001**	
Başvuru - son muayene	Fark	-0,37±0,53	-0,65±0,87	
	P	0,003**	0,001**	
^a Mann Whitney U Test	^e Friedman Test	*p<0,05	**p<0,01	

EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution



Şekil 2: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Aylara Göre En İyi Düzeltilmiş LogMAR Görme Keskinliği

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Flare Ölçümlerinin Karşılaştırılması

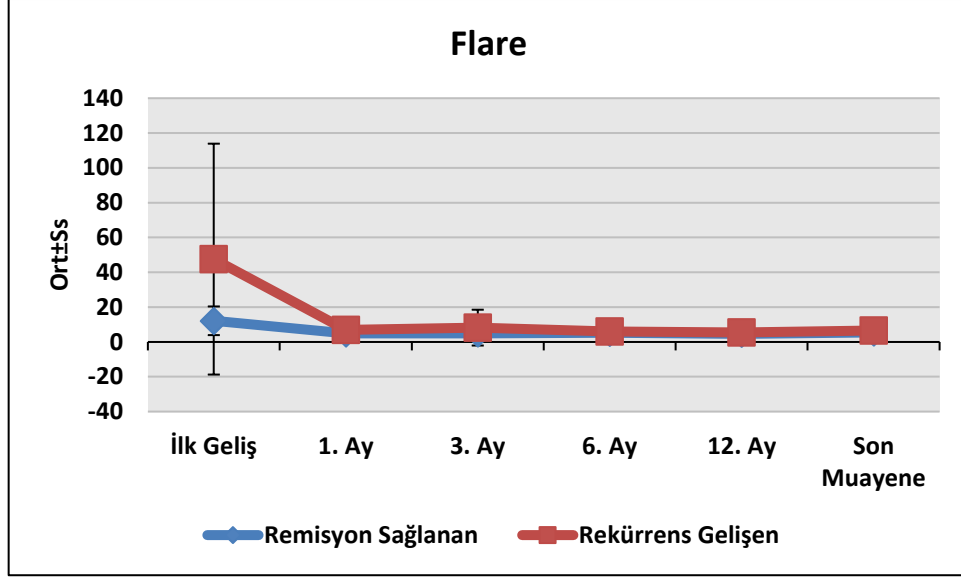
Alt grup analizinde ölçüm yapılan rekürrens gelişen olguların başvuru flare değeri, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,035$; $p<0,05$). İki grup arasında 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene flare ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). (**Şekil 3**). Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığı zaman rekürrens gelişmeyen olguların başvuru, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene flare ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Rekürrens gelişen olguların başvuru, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene Flare ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (**Tablo 11**).

Tablo 11: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Flare Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Flare (ph/ms)		Hastalık Durumu		p
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	
Başvuru	N	22	30	^a 0,035*
	Ort±Ss	12,16±8,23	47,58±66,31	
	Medyan (Min-Maks)	9,4 (3,9-35)	21,9 (3,1-270,4)	
1. Ay	N	20	34	^a 0,299
	Ort±Ss	4,98±1,87	6,89±5,65	
	Medyan (Min-Maks)	4,3 (3,1-9,8)	5,8 (2,5-30,9)	
3. Ay	N	24	36	^a 0,361
	Ort±Ss	4,98±1,91	8,23±10,29	
	Medyan (Min-Maks)	4,6 (2,3-10,8)	4,8 (3,2-59,6)	
6. Ay	N	24	38	^f 0,213
	Ort±Ss	5,28±2,17	5,97±2,07	
	Medyan (Min-Maks)	4,8 (2,5-9,5)	5,7 (3,3-11,9)	
12. Ay	N	24	38	^a 1,000
	Ort±Ss	4,64±1,5	5,47±3,66	
	Medyan (Min-Maks)	4,9 (2,6-8,8)	4,4 (2,2-18,4)	
Son Muayene	N	24	40	^a 0,429
	Ort±Ss	5,46±1,82	6,49±3,67	
	Medyan (Min-Maks)	5,5 (2,9-11,2)	5,4 (2,4-20,1)	
Başvuru - 1. ay	P	^e 0,001**	^e 0,001**	
	Fark	-5,79±6,17	-41,77±67,27	
	P	0,001**	0,006**	
Başvuru - 3. ay	P	0,005**	0,002**	
	Fark	-7,13±6,84	-41,04±71,30	
	P	0,001**	0,023*	
Başvuru - 6. ay	P	0,001**	0,001**	
	Fark	-6,84±7,09	-41,37±66,95	
	P	0,001**	0,001**	
Başvuru - 12. ay	P	0,001**	0,001**	
	Fark	-7,41±7,80	-41,65±67,24	
	P	0,001**	0,001**	
Başvuru - son muayene	P	0,037*	0,018*	
	Fark	-6,99±7,78	-43,78±68,42	
	P	0,037*	0,018*	

^aMann Whitney U Test ^eFriedman Test^fStudent-t Test *p<0,05

**p<0,01



Şekil 3: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Aylara Göre Flare Ölçümleri

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Santral Makula Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Alt grup analizinde rekürrens gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılmasında olguların başvuru, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SMK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Bu bulgular **Tablo 12**'de özetlenmektedir.

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Alt grup analizinde rekürrens gelişmeyen olguların başvuru anında ölçülen SFKK değeri, rekürrens gelişen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SFKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). (**Şekil 5**) Rekürrens gelişmeyen olguların ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SFKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Rekürrens gelişen olguların ilk geliş, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son muayene SFKK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$) (**Tablo 13**).

Tablo 12: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Santral Makula Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Santral Makula Kalınlığı (µm)		Hastalık Durumu		p
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	
Başvuru	<i>N</i>	18	28	^a 0,528
	<i>Ort±Ss</i>	467,61±331,55	566,54±427,75	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	331,5 (243-1331)	375 (204-1854)	
1. Ay	<i>N</i>	14	18	^a 0,518
	<i>Ort±Ss</i>	245,64±16,75	250,78±24,73	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	245 (214-273)	251,5 (216-322)	
3. Ay	<i>N</i>	18	18	^f 0,374
	<i>Ort±Ss</i>	249,22±14,91	244,28±17,87	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	245,5 (227-274)	240 (217-268)	
6. Ay	<i>N</i>	18	22	^a 0,577
	<i>Ort±Ss</i>	249,94±14,37	273,18±148,39	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	249 (230-276)	243,5 (180-929)	
12. Ay	<i>N</i>	18	20	^f 0,659
	<i>Ort±Ss</i>	252,06±13,12	250±15,16	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	251 (234-276)	248,5 (222-280)	
Son Muayene	<i>N</i>	22	34	^f 0,124
	<i>Ort±Ss</i>	253,95±13,7	247,09±17,39	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	256,5 (229-277)	246,5 (207-277)	
	P	^e 0,001**	^e 0,001**	
Başvuru - 1. ay	Fark	-180,21±285,18	-201,17±241,21	
	P	0,001**	0,001**	
Başvuru - 3. ay	Fark	-218,39±337,55	-332,94±415,85	
	P	0,002**	0,001**	
Başvuru - 6. ay	Fark	-217,67±335,25	-354,18±482,27	
	P	0,009**	0,037*	
Başvuru - son muayene	Fark	-214,72±328,72	-321,73±447,63	
	P	0,009**	0,824	
1. ay - 12. Ay	Fark	7,43±10,29	2,06±24,29	
	P	0,111	0,043*	

^aMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fStudent-t Test *p<0,05

**p<0,01

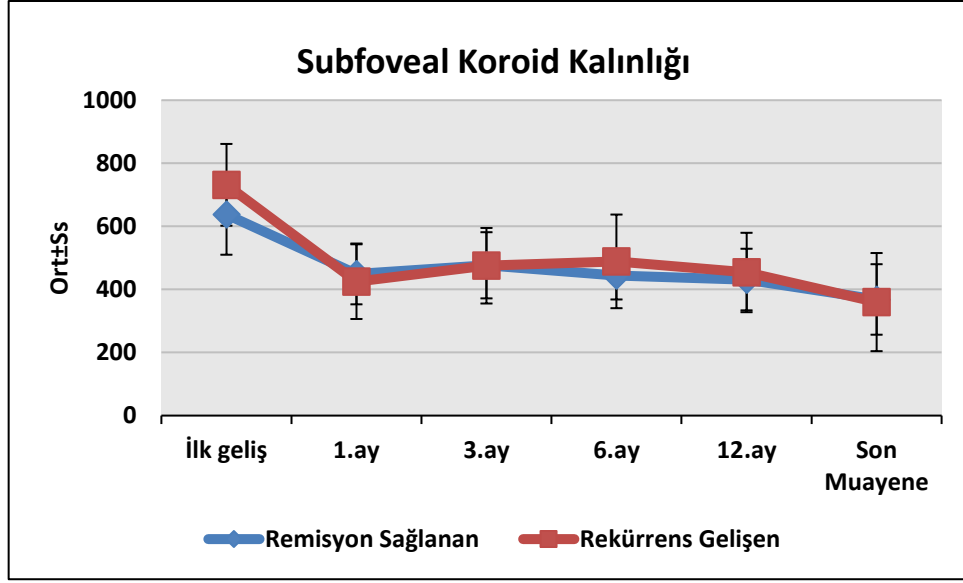
Tablo 13: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Subfoveal Koroid Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Subfoveal Koroid Kalınlığı (µm)		Hastalık Durumu		
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	P
Başvuru	<i>N</i>	18	20	^a 0,020*
	<i>Ort±Ss</i>	637,83±127,78	731,7±129,7	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	593 (468-800)	800 (367-800)	
1. Ay	<i>N</i>	14	18	^a 0,143
	<i>Ort±Ss</i>	449,21±96,41	424,72±118,45	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	472,5 (226-556)	391,5 (258-719)	
3. Ay	<i>N</i>	18	18	^f 0,972
	<i>Ort±Ss</i>	476,56±104,89	475,22±119,73	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	498,5 (293-663)	473 (306-712)	
6. Ay	<i>N</i>	18	20	^a 0,650
	<i>Ort±Ss</i>	444,56±76,3	489±148,48	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	449,5 (334-579)	434,5 (339-800)	
12. Ay	<i>N</i>	18	20	^f 0,548
	<i>Ort±Ss</i>	431,39±97,67	453,75±125,87	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	432 (267-573)	416 (248-743)	
Son Muayene	<i>N</i>	22	34	^a 0,369
	<i>Ort±Ss</i>	368,27±111,8	359,24±153,63	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	371 (168-549)	335 (156-800)	
	P	^e 0,001**	^e 0,001**	
Başvuru - 1. ay	Fark	-145,14±122,83	-299,39±162,57	
	P	0,824	0,001**	
Başvuru - 3. ay	Fark	-161,28±118,25	-248,89±136,39	
	P	0,051	0,001**	
Başvuru - 6. ay	Fark	-193,28±137,78	-242,70±155,62	
	P	0,060	0,733	
Başvuru - 12. ay	Fark	-206,44±141,15	-277,95±151,62	
	P	0,011*	0,082	
Başvuru - son muayene	Fark	-252,33±171,62	-313,83±151,26	
	P	0,001**	0,001**	
6. ay - son muayene	Fark	-59,06±82,79	-88,72±75,67	
	P	1,000	0,018*	

^aMann Whitney U Test ^eFriedman Test

^fStudent-t Test *p<0,05

**p<0,01



Şekil 4: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Gruplarda Subfoveal Koroid Kalınlığı Dağılımı

Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Uygulanan Tedavinin Karşılaştırılması

Uygulanan tedavi ile tüm olgularda SRD'nin gerilediği görüldü. Rekürrens gelişmeyen grupta SRD ortalama $12,53 \pm 5,29$ günde (medyan 14, min-maks 0-22), rekürrens gelişen grupta ise ortalama $20,30 \pm 8,29$ günde (medyan 20, min-maks 5-38) geriledi. Rekürrens gelişen olgularda SRD gerileme süresi, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$).

Rekürrens gelişimine göre olguların kümülatif parenteral KS dozu, parenteral KS süresi, KS başlanma günü ve pulse KS süreleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Rekürrens gelişen olgularda oral KS azaltılma süresi, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$).

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında minimal günlük KS dozuna (5mg/gün prednizolon veya 4mg/gün metilprednizolon) devam etme oranları ve süreleri ile KS kesilen hastaların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Kortikosteroid Tedavisi Dozunun ve Süresinin Karşılaştırılması

		Hastalık Durumu		
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	p
Kümülatif Parenteral KS dozu (mg)	<i>N</i>	12	22	^a 0,349
	<i>Ort±Ss</i>	3585±1429,92	4379,32±3002,30	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3995 (0-5740)	4420 (0-10000)	
Parenteral KS süresi (gün)	<i>N</i>	12	22	^a 0,093
	<i>Ort±Ss</i>	5,58±3,03	9,45±7,88	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (0-10)	9,5 (0-30)	
KS başlanma günü	<i>N</i>	12	22	^a 0,814
	<i>Ort±Ss</i>	13,5±10,16	12,05±7,61	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12,5 (2-30)	12 (3-25)	
Pulse KS süresi (gün)	<i>N</i>	12	22	^a 0,445
	<i>Ort±Ss</i>	4,08±1,73	4,91±3,50	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (0-6)	4 (0-11)	
Oral KS ne kadar sürede azaltıldı (ay)	<i>N</i>	12	21	^a 0,009**
	<i>Ort±Ss</i>	2,71±1,32	5,01±3,02	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (1-6)	3,5 (1-12)	
Min günlük KS dozu almaya devam eden hastalar	Yok	7 (58,3)	16 (80,0)	^b 0,240
	Var	5 (41,7)	4 (20,0)	
Min günlük KS doza devam etme süresi (ay)	<i>N</i>	12	20	^a 0,482
	<i>Ort±Ss</i>	21,79±20,72	19,40±28,68	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	21,5 (0,5-70)	7 (0,5-115)	
KS kesilen hastalar	Yok	5 (41,7)	4 (20,0)	^b 0,240
	Var	7 (58,3)	16 (80,0)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

KS: kortikosteroid

Rekürrens gelişen olguların İMT başlama günü, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ileri saptanmıştır (p=0,011; p<0,05).

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olguların İMT kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). İMT kullanım süreleri ile takip süresi oranlanarak elde edilen oran hastalık durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Rekürrens gelişen olguların genel tedavi süresi, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,019; p<0,05). Genel tedavi

süresi ile takip süresi oranlanarak elde edilen değerler rekürrens gelişip gelişmemesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

2 grup arasında olguların takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (**Tablo 15**)

Tablo 15: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda İmmünomodülatuar Tedavi Başlama Zamanı ve Süresi ile Takip Süresi

		Hastalık Durumu		
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	<i>p</i>
Konvansiyonel İMT Başlama Günü	<i>N</i>	10	21	^a0,011*
	<i>Ort±Ss</i>	40,00±103,36	332,81±1072,35	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (3-334)	26 (5-4930)	
Anti TNF Başlama Günü	<i>N</i>	2	8	
	<i>Ort±Ss</i>	6,00±0,00	19,88±41,74	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6	6 (1-123)	
İMT Kullanım Süresi (ay)	<i>N</i>	10	21	^a0,236
	<i>Ort±Ss</i>	37,30±32,30	58,48±44,34	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	26 (7-110)	58 (5-152)	
İMT kullanım süresi/ Takip süresi oranı	<i>Ort±Ss</i>	0,77±0,33	0,69±0,31	0,250
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,0(014-1)	0,79 (0,02-1)	
Genel Tedavi Süresi (ay)	<i>N</i>	12	22	^a0,019*
	<i>Ort±Ss</i>	32,50±31,41	65,32±48,48	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24,5 (6-110)	57,5 (12-196)	
Genel Tedavi süresi/Takip süresi oranı (ay)	<i>Ort±Ss</i>	0,67±0,39	0,80±0,27	0,631
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,88 (0,09-1)	0,95 (0,12-1)	
Takip Süresi (ay)	<i>n</i>	12	22	^a0,113
	<i>Ort±Ss</i>	51,58±28,31	92,32±66,78	
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	51 (19-110)	82 (12-228)	

^aMann Whitney U Test

* $p<0,05$

İMT: immünomodülatuar tedavi; TNF: tümör nekroz faktörü

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olgularda oküler komplikasyonlardan katarakt, glokom, KNVM, subretinal fibrozis, numuler depigmente skarlar, RPE kümelenmesi/ göçü, retinoskizis ve SSKR görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Rekürrens gelişen olgularda diffüz koroidal depigmentasyon ve Dalen-Fuchs

nodülleri görülme oranları, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,018$; $p=0,003$; $p<0,05$).

İki grup arasında ilaç komplikasyonu görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılmasında vitiligo, poliozis ve alopesi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hiçbir hastada uzun dönemde işitme bozuklukları saptanmamıştır.

Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılmasında olguların tedavilerini devam etme durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İki grubun karşılaştırılmasında olguların remisyonda olması ve remisyon zamanlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). **(Tablo 16)**

Tablo 16: Rekürrens Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Komplikasyonlar, Tedavi ve Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

		Hastalık Durumu		
		Rekürrens Gelişmeyen	Rekürrens Gelişen	p
Oküler komplikasyonlar	Katarakt	0 (0,0)	4 (9,1)	^b 0,289
	Glokom	2 (8,3)	7 (15,9)	^b 0,476
	KNVM	0 (0,0)	1 (2,3)	^b 1,000
	Subretinal fibrozis	0 (0,0)	2 (4,5)	^b 0,536
	Diffüz koroidal depigmentasyon	4 (16,7)	20 (45,5)	^c 0,018*
	Numuler depigmente skarlar	2 (8,3)	9 (20,5)	^b 0,305
	RPE kümelenmesi/ göçü	16 (66,7)	33 (75,0)	^c 0,464
	Dalen-Fuchs nodülleri	1 (4,2)	16 (36,4)	^c 0,003**
	Retinoskizis	0 (0,0)	2 (4,5)	^b 0,536
	SSKR	2 (8,3)	0 (0,0)	^b 0,121
İlaç komplikasyonları	KS aknesi	0 (0,0)	3 (30,0)	^b 0,528
	Aydede yüz	1 (33,3)	2 (20,0)	^b 1,000
	KS'ye bağlı psikolojik bozukluk	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	KS'ye bağlı kandidiazis	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	KS miyopatisi	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	Hişutizm	2 (66,7)	2 (20,0)	^b 0,203
	KCFT yüksekliği	0 (0,0)	4 (40,0)	^b 1,000
	Lenfopeni	0 (0,0)	2 (20,0)	^b 1,000
	KS striaları	0 (0,0)	2 (20,0)	^b 1,000
	Avasküler nekroz	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	CSA'ya bağlı ellerde titreme, baş ağrısı, halsizlik	1 (33,3)	0 (0,0)	^b 0,231
	CSA'ya bağlı bulantı, kusma	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	MTX'e bağlı anemi	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	AZA'ya bağlı halsizlik, ateş, terleme	0 (0,0)	1 (10,0)	^b 1,000
	Yok	10 (83,3)	16 (72,7)	^d 1,000
Sistemik komplikasyonlar	Vitiligo	1 (8,3)	1 (4,6)	
	Poliozis	0 (0,0)	2 (9,1)	
	Alopesi	1 (8,3)	3 (13,6)	
	Yok	10 (83,3)	16 (72,7)	^d 1,000
Tedavinin devam durumu	Hayır	5 (41,7)	7 (31,8)	^b 0,711
	Evet	7 (58,3)	15 (68,2)	
Remisyon	Yok	0 (0,0)	2 (4,5)	^b 0,536
	Var	24 (100,0)	42 (95,5)	
Ne kadar zamandır remisyonunda (ay)	n			^a 0,931
		12	22	
	Ort±Ss	50,75±27,78	56,78±50,51	
	Medyan (Min-Maks)	49 (18-109)	52 (0-195)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

KNVM: koroidal neovasküler membran; RPE: retina pigment epiteli; SSKR: santral seröz koryoretinopati; KCFT: karaciğer fonksiyon testleri; CSA: siklosporin A; MTX: metotreksat; AZA: azatioprin; KS: kortikosteroid



5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada Türkiye’de üçüncü basamak bir merkezde yeni başlangıçlı akut VKH hastalığı olan 34 hastanın uzun dönem sonuçları değerlendirildi. VKH hastalığının gidişatını etkileyen ve kronik rekürren evreye ilerlemesine neden olan etkenleri belirlemek için tüm hastalar rekürrens gelişen ve rekürrens gelişmeyen olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve bu gruplar demografik özellikler, muayene bulguları, oküler görüntüleme bulguları ve uygulanan tedaviler açısından karşılaştırıldı.

Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı sistemik otoimmün bir hastalık olduğu için vücuttaki hormon düzeylerinden etkilenmektedir. Vücut hormon düzeyleri ise yaş ve cinsiyet ile değişkenlik gösterdiği için hastalık oluşumunu ve gidişatını etkileyebileceği düşünülmektedir. Özellikle kadınlarda VKH hastalığının daha sık görülmesinin nedeni, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi östrojen, progesteron vb. cinsiyet hormonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [10]. Çalışmamızdaki VKH hastalarının demografik özelliklerini değerlendirdiğimizde literatürdeki verilerle benzer olduğu görülmektedir. Bu çalışmadaki hastaların en küçüğü 14, en yaşlısı 72 yaşında idi ve hastaların yaş ortalaması $30,06 \pm 12,46$ idi. Hastaların %73,5’i kadın, %26,5’i erkek idi. Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan VKH çalışmalarında da benzer şekilde hastalığın kadınlarda daha sık gözlendiği görülmektedir [7, 87]. Daha önce Türkiye’de Tugal-Tutkun ve ark. tarafından yapılan ve 7 farklı referans hastanesinde toplam 45 hastayı inceleyen bir çalışmada hastaların %71,1’i kadın, %29,9’ü erkek olduğu ve ortalama başvuru yaşının 31 olduğu bildirilmiştir [7]. Türkiye’de yapılmış bir diğer çalışmada hastaların ortalama yaşı $33,6 \pm 10,4$, erkek/kadın oranı 1/3’tür [87]. Arevalo ve ark.’nın 154 hastanın 308 gözüyle yaptığı çalışmada ortalama yaş $33,8 \pm 13$, kadın yüzdesi ise 72,1 olarak bildirilmiştir [88]. Japonya’da yapılmış bir yayında hastalığın başlangıç yaşı 42,3 olup, yine kadın hastalar erkeklerden fazla sayıdadır [89].

Pediyatrik VKH vakaları nadiren görülür [90, 91]. Bizim çalışmamızda sadece 2 hasta (%5,9) başvuru sırasında 18 yaşından küçüktü ve bu önceki çalışmalarla uyumludur [90, 91]. Ancak, Türkiye’den yapılan bir çalışmada, VKH hastalığı olan 45 hastanın 7’sinin (%15) çocuk olduğu bildirilmiştir [7]. Abu El-Asrar ve ark. 16 yaşından küçük hastalarda yaklaşık %20’lik bir VKH hastalığı insidansı bildirmiştir [67]. Ayrıca, yine Suudi Arabistan’dan Tabbara ve ark., VKH vakalarının %13,4’ünün çocuk olduğunu bildirmiştir [92]. Çalışmamız akut evrede tarafımıza başvuran VKH hastalarını incelediği için pediyatrik vakalar daha az görülmüş olabilir. Bazen şikayetlerini dile getirememesinden, ya da uyumsuzlukları nedeniyle

muayenelerinin optimal yapılamayıp doğru tanının gecikmesinden dolayı çocuk hastalar çoğunlukla kronik rekürren evrede referans merkezlerine başvurmaktadır.

Çalışmamızdaki en yaşlı hasta 72 yaşında bir erkektir. Önceki çalışmalarda akut VKH hastalığının yaşlı hastalarda nadiren görüldüğü bildirilmiştir [93, 94]. Kiyomoto ve ark., Japon hastalarla yaptığı çalışmada en yaşlı akut VKH hastasının 71 yaşında [94], Yang ve ark. Çinli hastaları araştırınca 70 yaşında olduğunu bildirmiştir [28].

Çalışmamızdaki iki grup karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmasa da hastalığında rekürrens gelişen olguların yaşları, rekürrens gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,028$; $p<0,05$). Literatürde ise bu etkenin tartışmalı olduğu görülmektedir. Tabbara ve ark. [92] ve Al-Kharashi ve ark. [68] çalışmalarında kötü prognozun hastalığın başlangıç yaşının genç olması ile ilişkilendirmişlerse de, diğer bazı çalışmalar tam tersini göstermiştir [38, 95]. Yaşın VKH hastalığının prognozuna etkisini daha net incelemek için hasta gruplarının diğer bulgular açısından homojen olması gerektiği düşünülmektedir.

Hastalarımızın %74'ünde başvuru öncesi gelişmiş veya başvuru esnasında olan VKH hastalığının ekstraoküler bulguları vardı. Bu bulgulardan en sık görüleni baş ağrısı olmakla beraber bazı hastalarda kulak çınlaması, işitme bozukluğu, saçlı deri hassasiyeti ve/veya baş dönmesi şikayetleri de vardı. Benzer sonuçlar Türkiye'den yapılmış diğer çalışmalarda da gösterilmiştir [7, 87].

VKH hastaları özellikle hastalık kliniğinin tam oturmadığı prodromal evrede sıklıkla yanlış tanı alabilmekte. Akut evrede yanlış tanı oranı azalsa da sıfırlanmamaktadır. Çalışmamızda %35,3 hasta dış merkezlerde yanlış tanı aldıktan sonra tarafımıza başvurdu. Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında dış merkezde yanlış tanı alan hasta sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Toplamda üç hastaya yanlışlıkla SSKR tanısı konularak topikal ve/veya sistemik karbonik anhidraz inhibitörü başlanmıştır. SSKR, VKH hastalığı gibi SRD ile prezente olabilen idiyopatik bir hastalıktır ve özellikle ön üveit ve vitrit izlenmeyen VKH olguları ile sık karışabilmektedir. KS'ler (VKH hastalığının ilk ve ana tedavisi) SSKR geliştirme riskini arttırabileceğinden, bu iki patolojiyi ayırt etmek çok önemlidir. VKH hastalığında SRD'nin çoğu zaman septal özellikte olması, inflamatuvar bir bulgu olan optik disk hiperemisinin izlenmesi, EDİ-OKT ile görüntülenen koroidin vasküler yapıların seçilmeyecek şekilde kalınlaşması, FFA'da optik diskte görülen hiperfloresans, İSYA'da orta fazda gelişen ve geç fazlarda izofloresan hal alan hipofloresan noktalar SSKR ile ayırıcı tanıda yardımcı bulgulardandır [96]. Aynı bulgular VKH hastalığının diğer karışabilecek hastalıklarla ayırıcı tanısında da faydalı olmaktadır.

VKH bilateral bir hastalık olması yanında, ikinci gözde klinik bulgular birkaç gün sonra gelişebilir [1, 21]. Bizim çalışmamızda başvuru esnasında klinik muayene ile tüm hastaların her iki gözünde hastalık saptanmasa da yardımcı görüntüleme yöntemleri ile ikinci gözlerde de subklinik tutulum olduğu, böylelikle tüm hastalarda oküler tutulumun bilateral olduğu görüldü.

Başvuruda hastalarımızın EİDGK'leri arka segment tutulum şiddetine bağlı olarak el hareketi-tam görme arasında değişkenlik göstermekteydi. Rekürrens gelişen ve gelişmeyen olgular arasında ortalama ilk EİDGK'ler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da örneklemimizdeki en düşük vizyon olan el hareketi görme rekürrens gelişen gruptaki 4 gözde görüldü.

Akut VKH hastalığında ön üveit bulgularının olması şart değildir. Akut evrede gelişen ön üveit, büyük çoğunlukla non-granülozmatöz özellikte olur. Çalışmamızda %70,6 gözde ilk başvuru sırasında ön üveit mevcuttu ve bunların %89,6'si non-granülozmatöz özellikteydi. Rekürrens gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ön üveit görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada akut VKH hastalığında ön üveit %76 hastada görülmüştür ve bu bulgu çalışmamız ile uyumludur [7]. İspanyol asıllı 11 akut VKH hastasını inceleyen bir çalışma, hastaların %100'ünde bilateral ön üveit saptamıştır [97]. Nakayama ve ark. ise Japon asıllı akut VKH olgularının sadece %39,2'sinde ön üveit bildirmiştir [79]. VKH otoimmün bir hastalık olduğundan, bu ve diğer akut VKH başvuru bulguları arasındaki farklılıkların etnik ve jeografik farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

VKH hastalığında posterior sineşi çoğunlukla uzun süre devam eden veya tekrarlayan ön kamara enflamasyonu sonucunda geliştiği için daha çok hastalığın kronik evresinde görülür. Bazen ise enflamasyon şiddetli olduğunda ilk atakta da sineşi oluşumu izlenebilir. Çalışmamızda toplam %11,8 hastada ilk başvuru sırasında posterior sineşi izlendi ve bu hastaların hepsi rekürrens gelişen gruptaydı ($p>0,05$). Yang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada akut evrede başvuran hiçbir hastada posterior sineşi izlenmemiş idi [28].

Akut VKH hastalığında göz içi basıncı farklı çalışmalarda farklı yükseklikte saptanmıştır. Bazı çalışmalar siliyer cisim ödemine bağlı olarak lens-iris diyaframının öne itildiğini ve açığı kapanması glokomunun geliştiğini göstermiştir [98, 99]. Nakayama ve ark. %4,1 hastada göz içi basıncının ≥ 22 mmHg olduğunu bildirmiştir [79]. Damico ve ark. ise tam tersi olarak akut VKH hastalığında siliyer cisim enflamasyonundan kaynaklı GİB'in normal değerlerin altında olabileceğini söylemektedir [100]. Bizim çalışmamızda hastaların başvurudaki ortalama GİB'i $13,1 \pm 3,4$ mmHg (medyan 13, min-maks 5-21) olarak saptandı.

Dış merkezde SSKR yanlış tanısı ile topikal ve/veya sistemik karbonik anhidraz inhibitörü tedavisi başlanan 3 hasta hariç, diğer hastaların GİB değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Hiçbir hastada ilk başvuruda siliyer cisim ödemi ve GİB yüksekliği izlenmedi.

Arka segment bulgularına baktığımızda %72,06 gözde SRD, %66,18 gözde papillit, %44,12 gözde vitrit mevcuttu. Rekürrens gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında bu bulguların görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. VKH’de en sık görülen klinik bulguların değerlendirildiği çok merkezli yurt dışı serisinde, akut dönemde SRD (pozitif prediktif değer: %100, negatif prediktif değer %88,4) varlığının en ayırt edici özellik olduğunu bildirilmiştir [21]. Diğer çalışmalara baktığımızda akut evrede SRD görülme oranlarının %91-93,3, papillit görülme oranlarının ise %40,1-91 arasında değiştiği görülmektedir [28, 79, 97]. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde uygulanan tedavi ile tüm olgularda SRD’nin gerilediği görüldü. Rekürrens gelişen olgularda SRD gerileme süresi, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$). Hastalığın ilk atağının şiddetli olması, RPE fonksiyonunun daha çok bozulmasına, vasküler permeabilitenin daha çok artmasına, bu dengelerin yeniden sağlanarak subretinal sıvının gerilemesi için daha fazla zaman gereksinimine ve subretinal sıvı tamamen gerilese de rekürrens gelişme riskinin daha da artmasına neden olduğunun işaretidir.

VKH koroidi tutan bir hastalıktır ve ilk önce diffüz koroidit olarak başlar ve daha ön segment ve vitre enflamasyonu yokken, SRD daha gelişmemişken EDİ-OKT ile koroid kalınlaşması saptanabilir. Sonrasında RPE bozulur, buna bağlı olarak da SRD gelişir. Hastalık arka segment ile sınırlıyken gereken tedavi yapılmazsa, üveit hem vitreusa hem de ön segmente yayılır, ancak tanı için vitrit ve ön üveit şart değildir [101]. Çalışmamızda başvuruda EDİ-OKT çekilmiş olan 38 gözde koroidde enflamasyona sekonder kalınlaşma saptandı. Bu gözlerden 18’inde EDİ-OKT görüntülemelerinde koroid ve sklera arasındaki sınır seçilemediği için tam olarak ölçüm alınamadı. Literatürde başka çalışmalarda tanımlandığı gibi koroid kalınlığı OKT ile ölçülen üst sınır olan 800 μm olarak belirlenmiştir [86]. Koroid kalınlığının önemli derecede arttığı olgularda vasküler yapıların seçilemez halde olduğu izlenmektedir. Nakai ve ark. da SFKK ölçümünde aynı sınırı kullanmış ve çalışmalarındaki 12 gözün hepsinde bu değeri 800 μm olarak bildirmişler [86]. Çalışmamızda alt grup analizinde SFKK’yı gruplara göre değerlendirdiğimizde rekürrens gelişen olguların başvuru anında ölçülen SFKK değerinin, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu, VKH’in ilk atağındaki diffüz koroidit şiddetinin hastalığın prognozunu önemli derecede etkilediğini göstermektedir.

Diğer üveitlerle benzer şekilde, VKH üveitinde kan-aköz bariyeri bozulmakta ve laser flare fotometre ile ön kamarada ölçülen flare değeri artmaktadır. Çalışmamızda ilk başvuruda flare değeri 26 hastanın 52 gözünde ölçüldü ve ortalama $32,59 \pm 53,29$ ph/ms olarak saptandı. Takibin ilk ayında sistemik ve topikal tedavi başlandığı için ortalama flare değeri $6,18 \pm 4,69$ ph/ms'ye kadar gerileyerek istatistiksel anlamlı düşüş sergiledi. Literatürde akut VKH hastalığında ön kamara flare değerlendirilmesi yapılmış olan bir çalışmada Fang ve ark. akut VKH hastalarında flare ortalamasını $8,1 \pm 4,1$ ph/ms olarak saptamıştır. Takibin 2.haftasında anlamlı şekilde yükselen flare (ortalama 15,6 ph/ms), ancak dokuzuncu ayda normale dönmüştür (ortalama 4,2 ph/ms) [62]. Bu yayında ilk başvuruda flare değerinin daha düşük saptanmasının nedeni çalışmaya sadece şikâyet başlangıcından sonraki 2 hafta içinde başvuran hastaların dahil edilmesi olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada takiplerde bizim çalışmamızdan farklı olarak flare değerinin artmasının nedeni ise tedavi farklılıkları olabilir.

Çalışmamızdaki alt grup analizinde ölçüm yapılmış olan iki grup arasında başvuru flare değeri karşılaştırıldığında, rekürrens gelişen olgularda rekürrens gelişmeyenlere göre başvuru flare değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,035$; $p<0,05$). Bu, hastalığın ilk atağı ne kadar şiddetli olursa, kan-aköz bariyerinin o kadar çok bozulacağının ve hastalığın kronik rekürren evreye geçme riskinin de o kadar yüksek olacağının göstergesidir.

Revize tanı kriterlerinde BOS pleositozu yer aldığı için kliniğimizde rutin kullanılmamasına karşın 2002-2011 yılları arasında başvuran 15 hastadan beşine hastanemizin nöroloji bölümünde LP yapıldı. Bunların üçünde (%60) VKH hastalığına özgün lenfositik pleositoz saptandı, iki hastanın BOS değerleri ise normaldi. 1999-2015 yılları arasında Tokyo'da 111 hasta ile yapılan çalışmada 77 hastaya LP yapıldığı, bunların %81,8'de BOS'ta pleositoz saptandığı bildirilmiştir [79]. Ancak, LP invaziv bir yöntem olduğu için son yıllarda kliniğimizde bu uygulamadan vazgeçilmiştir.

Çalışmamızda 24 hastaya ilk gelişte FFA çekildi. %95,83 gözün optik diskinde boyanma, SRD'leri olan %72,92 gözde geç fazlarda sıvı göllenmesine bağlı olan hiperfloresans mevcuttu. Arrelanes-Garcia ve ark. akut evre VKH hastalığında %94,4 gözde optik disk hiperfloresansı, %50 gözde ise subretinal floresein göllenmesi saptandığını bildirmiştir [58]. Diğer bir çalışmada optik disk hiperfloresansı %82,4, geç fazla subretinal floresein göllenmesi ise %58,8 gözde saptanmıştır [102].

İlk gelişte İSYA çekilen 22 hastamızın %15,91 gözünde optik diskte hiperfloresans, %90,91 gözde ise VKH hastalığı için tipik, aktif koroidit göstergesi olan orta fazda oluşup geç fazla izofloresan hal alan hipofloresan noktalar gözlemlendi. Diğer çalışmalarda akut evre VKH

hastalarında %70-90 oranında optik disk hiperfloresansı, %100 oranda ise hipofloresan noktalar saptandığı bildirilmiştir [103, 104].

VKH hastalığı ne kadar erken tanı alır ve tedavisi ne kadar erken başlanırsa, kronik rekürren evreye geçiş ve oküler/sistemik komplikasyon gelişme oranı o kadar azalır. Çoğunlukla eski yıllara ait çalışmalara baktığımızda VKH hastalığının akut evresinde tedavi amaçlı 1mg/kg/gün oral prednizolon veya 3 gün pulse 1000mg metilprednizolonu takiben oral KS verildiği görülmektedir [9, 30, 49, 91]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tedaviye erken zamanda İMT eklenmesinin, hastalığın kronik rekürren evreye geçişini ve “gün batımı kızılılığı” fundus gelişimini engellediği bildirilmiştir [103, 105, 106]. Biz hastalarımızın büyük çoğunluğuna (%82,35) ilk tedavi olarak intravenöz pulse KS başladık. Sadece hastaların %8,82’si ilk tedavi olarak 80mg intravenöz metilprednizolon, hastaların %8,82’i ise oral KS tedavisi aldı. Bu tedaviler şikâyet başlangıcından ortalama $12,6 \pm 8,5$ gün sonra verildi. Bu tedavi hastaların büyük çoğunluğuna kliniğimize başvurdıkları ilk günde başlandı. Parenteral KS tedavisi alan hastalarda SRD geriledikçe ve koroid kalınlığı azaldıkça oral KS tedavisine geçildi. Oral KS tedavisi aylar içinde azaltılarak minimal günlük doza (prednizolon 5mg/gün veya metilprednizolon 4 mg/gün) indirildi. Minimal günlük KS dozuna ulaşmak için geçen ortalama süre $4,2 \pm 2,8$ ay idi. Abu El-Asrar ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada minimal günlük KS dozunu 10mg/gün prednizolon olarak belirlemiş ve bu doza inmek için gereken ortalama sürenin $3,8 \pm 1,3$ ay olduğunu bildirmiştir [105].

Çalışmamızda rekürrens gelişen olgularda oral KS azaltılma süresi, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,009$; $p<0,01$). Bu bulgu, hastalık şiddeti ne kadar fazla olursa, kontrol altına alınması için o kadar uzun süre tedaviye ihtiyaç duyulduğunun işaretidir.

Çalışmamızda 2 hastada sadece KS ile remisyon sağlandı ve bu hastalarda rekürrens hiç gelişmedi. Hastaların %94,1’ine ise takip süresi içinde İMT başlandı. Çalışmamızın önceki çalışmaları [5] uyumluluk gösteren önemli bir bulgusu, rekürrens gelişmeyen olgularda, rekürrens gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken İMT başlanmış olmasıdır.

KS ve İMT tedavileriyle, tedavinin 1. ayında görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı görme artışı elde edildi. Ayrıca ölçüm alınan hastaların flare, SMK ve SFKK değerlerinde de tedavi ile de takibin ilk ayında istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu düşüşler takibin 3., 6., 12. aylarında ve son muayene gününde de devam etti.

38 akut VKH hastasına ilk başvuruda tedavi algoritmamıza benzer şekilde pulse KS başlayan Abu El-Asrar ve ark., bizden farklı olarak bu tedavi ile aynı anda hastalara MMF de

vermiş ve hastaların başvuru ile son muayene görme keskinliklerini karşılaştırdıklarında istatistiksel anlamlı artış saptamışlar [105].

Papasavvas ve ark., VKH hastalığının akut evresinde hastalara sadece sistemik KS tedavisi verilen 16 çalışmayı incelemiş ve bu çalışmalardaki hastaların %44'ünün kronik rekürren evreye geçtiğini, %59 hastada ise “gün batımı kızılığı” fundusunun geliştiğini göstermiştir. Aynı araştırmacılar hemen ilk başvuruda hastalara sistemik KS ve İMT tedavilerinin aynı anda başladığı 4 çalışmayı da incelemiş ve bu çalışmalarda tüm hastaların sadece %2,3'ünde kronik rekürren evreye geçiş ve sadece %17,5'inde “gün batımı kızılığı” fundus gelişimini göstermiştir [5]. Çalışmamızda rekürrens gelişen olgularda diffüz koroidal depigmentasyon ve Dalen-Fuchs nodülleri görülme oranları, rekürrens gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu bulgular hastalığın kronik bulgularıdır.

Çoğu çalışmada nispeten yüksek oranlarda bildirilen katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar çalışmamızda sırasıyla %5,9 ve %13,2 gözde görüldü. Katarakt başlangıç evresinde oluşu için ve GİB artışları da topikal damlalarla kontrol altına alındığı için hiçbir hastaya ameliyat yapılması gerekmemiştir. Arevalo ve ark. yapmış oldukları çalışmada gözlerin %16,3'ünde katarakt, %20,7'sinde ise glokom geliştiğini bildirmiştir. Tuğal-Tutkun ve ark.'nın Türkiyeden yaptığı çalışmada akut VKH gözlerin %47'sinde katarakt %32'sinde ise glokom geliştiğini bildirmiştir [7].

Bruch membranı ve koryokapillarisin enflamatuar hasarı sonrası gelişebilen KNVM çalışmamızda sadece 1 hastanın bir gözünde, peripapiller alanda görüldü. Read ve ark. çalışmalarında %15 hastada KNVM geliştiğini bildirmiş, ama bu hastaların büyük çoğunluğu tedavi olarak sadece KS almıştı [38]. Önceki çalışmalarda olduğu gibi [107-109], bizim çalışmamızda da KNVM intravitreal anti-VEGF ajanlarının enjeksiyonu ile gerileme göstermiştir.

Hastalarımız VKH revize tanı kriterlerine göre [2] sınıflandırıldığında 10 hasta (%29,41) olası, 20 hasta (%58,82) inkomplet ve 4 (%11,77) hasta komplet VKH hastası olarak değerlendirildi. Tugal-Tutkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada %29 hasta olası iken, %51 hasta inkomplet ve %20 hasta komplet olarak tanımlanmış [7] ve bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerdir. Çin kökenli bir yayında ise incelenen 410 hastanın %14,88'i olası, %18,54'ü inkomplet, %66,59'u ise komplet olarak değerlendirilmiştir [28]. Hastalar ne kadar erken hastaneye başvurur ve ne kadar erken yeterli tedavi alırsa, integumenter bulgu gelişme riski, buna bağlı olarak da komplet ve inkomplet VKH görülme sıklığı o kadar azalır. Ayrıca

revize tanı kriterlerinde BOS pleositozu yer aldığı için LP yapılma sıklığı da hastaların gruplara göre dağılımını etkilemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, VKH hastalığının akut evresinde başvuran hastalarda erken dönemde yüksek doz KS tedavisine eklenen IMT'nin hastalığın rekürren evresine geçişi ve oküler komplikasyon gelişme oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu bulgulara ek olarak elde edilen sonuçlar, başvuruda oküler enflamasyon ne kadar şiddetli ise kronik rekürren evreye geçiş riskinin de o kadar yüksek olabileceğini düşündürmektedir.



SONUÇLAR

Çalışmaya Ocak 2002 – Ekim 2019 tarihleri arasında tarafımıza VKH hastalığının akut evresinde başvuran 34 hastanın 68 gözü dahil edildi. Tüm hastalar rekürrens gelişen (n=22, %64,7) ve rekürrens gelişmeyen (n=12, %35,3) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

1) VKH hastalığı çoğunlukla orta yaş kadınlarda görülse de tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Hastalığın genç yaşta ortaya çıkması kronik rekürren evreye ilerlemesi açısından risk faktörü sayılabilir.

2) Başvuru sırasında ön üveit ve vitrit daha gelişmemiş olabileceği için hastalar SSKR, KİBAS, NAİON gibi yanlış tanımlar alabilmektedir.

3) Hastalarda en sık görülen arka segment bulguları SRD ve papillit olmaktadır. EDI-OKT’de koroid kalınlığında artma, septalı SRD ve RPE ondülasyonu, İSYA’da orta fazda hipofloresan olup geç fazda izofloresan hal alan noktalar ve FFA’da giderek artan noktasal hiperfloresan odaklar, zamanla floresein göllenmesi tanıyı destekleyen bulgulardır.

4) Başvurudaki yüksek flare ve SFKK değerleri hastalığın kronik rekürren evreye geçme olasılığını arttırmaktadır.

5) Tedavi ile SRD’nin daha uzun sürede gerilemesi, hastalık başlangıcındaki koroid tutulumunun, RPE bozukluğunun, vasküler permeabilite artışının daha şiddetli olduğunun ve hastalığın kronik rekürren evreye ilerleyeceğinin göstergesi sayılabilir.

6) Kronik rekürren evrede rekürrens çoğunlukla granülomatoz ön üveit şeklinde olsa da diffüz koroid tutulumu ve nadiren subretinal sıvı oluşumu şeklinde de görülebilmektedir.

7) Erken ve yeterli dozda tedavi ile takibin ilk ayında hastaların EİDGK’leri istatistiksel anlamlı derecede artmakta, flare, SMK, SFKK değerleri anlamlı derecede azalmaktadır. Bu değerler açısından başvuru ile takibin 3., 6., 12. aylarında ve son muayene arasında da istatistiksel anlamlı fark izlenmektedir.

8) Kronik rekürren evreye geçen olgular daha uzun süre boyunca peroral KS tedavisine ihtiyaç duymakta.

9) Erken başlanan İMT hastalığının kronik rekürren evreye geçişini istatistiksel anlamlı derecede azaltmaktadır.



KAYNAKÇA

1. Moorthy, R.S., H. Inomata, and N.A. Rao, *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Surv Ophthalmol, 1995. **39**(4): p. 265-92.
2. Read, R.W., et al., *Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(5): p. 647-52.
3. Cunningham, E.T., Jr., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Ocul Immunol Inflamm, 2014. **22**(4): p. 249-52.
4. Lavezzo, M.M., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes*. Orphanet J Rare Dis, 2016. **11**: p. 29.
5. Papasavvas, I., I. Tugal-Tutkun, and C.P. Herbort, Jr., *Vogt-Koyanagi-Harada is a Curable Autoimmune Disease: Early Diagnosis and Immediate Dual Steroidal and Non-Steroidal Immunosuppression are Crucial Prerequisites*. J Curr Ophthalmol, 2020. **32**(4): p. 310-314.
6. Herbort, C.P., Jr., et al., *Reappraisal of the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality*. Int Ophthalmol, 2017. **37**(6): p. 1383-1395.
7. Tugal-Tutkun, I., et al., *The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 117-23.
8. Yalçındağ, F.N., et al., *Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report*. Ocul Immunol Inflamm, 2018. **26**(1): p. 17-26.
9. Rubsamen, P.E. and J.D. Gass, *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(5): p. 682-7.
10. Wang, Y. and C.C. Chan, *Gender differences in vogt-koyanagi-harada disease and sympathetic ophthalmia*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 157803.
11. Hamade, I.H., et al., *Uveitis survey in children*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(5): p. 569-72.
12. Al Hemidan, A.I., K.F. Tabbara, and T. Althomali, *Vogt-Koyanagi-Harada Associated with Diabetes Mellitus and Celiac Disease in a 3-Year-Old Girl*. European Journal of Ophthalmology, 2006. **16**(1): p. 173-177.
13. Yamamoto, Y., et al., *Vogt-koyanagi-harada disease with onset in elderly patients aged 68 to 89 years*. Jpn J Ophthalmol, 2007. **51**(1): p. 60-3.
14. Du, L., A. Kijlstra, and P. Yang, *Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment*. Prog Retin Eye Res, 2016. **52**: p. 84-111.
15. Bassili, S.S., et al., *Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in the vitreous from a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Retina, 1996. **16**(2): p. 160-1.
16. Ohno, S., *Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1981. **101 (Pt 3)**(3): p. 335-41.
17. Chen, L., et al., *Plasma metabolomics study of Vogt-Koyanagi-Harada disease identifies potential diagnostic biomarkers*. Exp Eye Res, 2020. **196**: p. 108070.
18. Giordano, V.E., et al., *Spectrum and visual outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Argentina*. Int J Ophthalmol, 2017. **10**(1): p. 98-102.
19. Rao, N.A., *Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 81-5.
20. Rajendram, R., M. Evans, and N.A. Rao, *Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol Clin, 2005. **45**(2): p. 115-34.
21. Rao, N.A., et al., *Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Ophthalmology, 2010. **117**(3): p. 591-9, 599.e1.
22. Han, H.J., et al., *Magnetic resonance imaging of pachymeningeal enhancement in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Neurol Sci, 2010. **31**(6): p. 785-8.
23. Morita, S., et al., *Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Audiol Neurotol, 2014. **19**(1): p. 49-56.

24. Gaudreau, P., J. Moy, and F. Lindsay, *An unusual cause of vertigo, tinnitus, and hyperacusis: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Ear Nose Throat J, 2012. **91**(12): p. E7-9.
25. Andreoli, C.M. and C.S. Foster, *Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol Clin, 2006. **46**(2): p. 111-22.
26. Tsai, J.H., S. Sukavatcharin, and N.A. Rao, *Utility of lumbar puncture in diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 189-94.
27. Beniz, J., et al., *Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Retina, 1991. **11**(3): p. 275-80.
28. Yang, P., et al., *Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients*. Ophthalmology, 2007. **114**(3): p. 606-14.
29. da Silva, F.T., et al., *Revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease: considerations on the different disease categories*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(2): p. 339-345.e5.
30. Keino, H., et al., *Association between severity of inflammation in CNS and development of sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(6): p. 1140-1142.
31. Bordaberry, M.F., *Vogt-Koyanagi-Harada disease: diagnosis and treatments update*. Curr Opin Ophthalmol, 2010. **21**(6): p. 430-5.
32. Zhao, C., et al., *Choroidal folds in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Ocul Immunol Inflamm, 2009. **17**(4): p. 282-8.
33. Wu, W., et al., *Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(5): p. 900-901.
34. Yang, P., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting as acute angle closure glaucoma at onset*. Clin Exp Ophthalmol, 2011. **39**(7): p. 639-47.
35. Yao, J., et al., *Bilateral acute angle closure glaucoma as a presentation of vogt-koyanagi-harada syndrome in four chinese patients: a small case series*. Ocul Immunol Inflamm, 2013. **21**(4): p. 286-91.
36. Sugiura, S., *[Some observations on uveitis in Japan, with special reference to Vogt-Koyanagi-Harada and Behçet diseases (author's transl)]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1976. **80**(11): p. 1285-326.
37. Attia, S., et al., *Peripheral iris depigmentation and ocular hypotony: result of the natural course of non-treated Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 221-2.
38. Read, R.W., et al., *Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(5): p. 599-606.
39. Moorthy, R.S., et al., *Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Am J Ophthalmol, 1994. **118**(2): p. 197-204.
40. Rutzen, A.R., et al., *Macular edema in chronic Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Retina, 1995. **15**(6): p. 475-9.
41. Khairallah, M., et al., *Pseudotumoral retinal pigment epithelium proliferation in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(9): p. 1366-7.
42. Yang, P. and M. Sun, *Band-shaped keratopathy in Chinese patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Cornea, 2011. **30**(12): p. 1336-40.
43. Nakao, K., et al., *Anterior ischemic optic neuropathy associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009. **247**(10): p. 1417-25.
44. Hedayatfar, A., et al., *"Revised diagnostic criteria" for Vogt-Koyanagi-Harada disease fail to improve disease management*. J Curr Ophthalmol, 2019. **31**(1): p. 1-7.
45. Herbort, C.P., Jr., et al., *Precise, simplified diagnostic criteria and optimised management of initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada disease: an updated review*. Eye (Lond), 2021.
46. Fujimoto, J.G., et al., *Optical Coherence Tomography (OCT) in ophthalmology: introduction*. Opt Express, 2009. **17**(5): p. 3978-9.

47. Ishihara, K., et al., *Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2009. **116**(9): p. 1799-807.
48. Vasconcelos-Santos, D.V., et al., *Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease: fundus autofluorescence and spectral domain-optical coherence tomography findings*. Retina, 2010. **30**(1): p. 33-41.
49. Nakayama, M., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Retina, 2012. **32**(10): p. 2061-9.
50. Maruko, I., et al., *Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Retina, 2011. **31**(3): p. 510-7.
51. da Silva, F.T., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(1): p. 70-4.
52. Hashizume, K., et al., *Choroidal thickness in eyes with posterior recurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease after high-dose steroid therapy*. Acta Ophthalmol, 2014. **92**(6): p. e490-1.
53. Nazari, H., et al., *Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation*. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2014. **4**: p. 9.
54. Hassenstein, A. and C.H. Meyer, *Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography - a review*. Clin Exp Ophthalmol, 2009. **37**(1): p. 130-43.
55. Kornblau, I.S. and J.F. El-Annan, *Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature*. Surv Ophthalmol, 2019. **64**(5): p. 679-693.
56. Fardeau, C., et al., *Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 163-72.
57. Sakata, V.M., et al., *Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 550-5.
58. Arellanes-García, L., et al., *Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 155-61.
59. Herbort, C.P., A. Mantovani, and N. Bouchenaki, *Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 173-82.
60. Baltmr, A., S. Lightman, and O. Tomkins-Netzer, *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives*. Clin Ophthalmol, 2016. **10**: p. 2345-2361.
61. Tugal-Tutkun, I. and C.P. Herbort, *Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation*. Int Ophthalmol, 2010. **30**(5): p. 453-64.
62. Fang, W., et al., *Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(2): p. 182-5.
63. Kitamura, M., et al., *Comparative study of two sets of criteria for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada's disease*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(6): p. 1080-5.
64. Yamaki, K., K. Hara, and S. Sakuragi, *Application of revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease in Japanese patients*. Jpn J Ophthalmol, 2005. **49**(2): p. 143-8.
65. Kim, L.A., et al., *Melanin-laden macrophages in the CSF to diagnose Vogt-Koyanagi-Harada simulating ocular syphilis*. Ocul Immunol Inflamm, 2008. **16**(1): p. 59-61.
66. Nakamura, S., et al., *Melanin-laden macrophages in cerebrospinal fluid in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(10): p. 1184-8.
67. Abu El-Asrar, A.M., et al., *Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids*. Acta Ophthalmol, 2013. **91**(6): p. e486-93.
68. Al-Kharashi, A.S., et al., *Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 201-10.

69. Abu El-Asrar, A.M., et al., *The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Acta Ophthalmol, 2012. **90**(8): p. e603-8.
70. Bouchenaki, N., L. Morisod, and C.P. Herbort, [*Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: importance of rapid diagnosis and therapeutic intervention*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2000. **216**(5): p. 290-4.
71. Paredes, I., M. Ahmed, and C.S. Foster, *Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy*. Ocul Immunol Inflamm, 2006. **14**(2): p. 87-90.
72. Herbort, C.P., Jr., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease: recurrence rates after initial-onset disease differ according to treatment modality and geographic area*. Int Ophthalmol, 2020. **40**(9): p. 2423-2433.
73. Wang, Y. and P.A. Gaudio, *Infliximab therapy for 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Ocul Immunol Inflamm, 2008. **16**(4): p. 167-71.
74. Touitou, V., et al., *Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword?* Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 211-5.
75. LeHoang, P., *The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids*. Dev Ophthalmol, 2012. **51**: p. 7-28.
76. Agrawal, H., et al., *Systemic immunosuppressive therapies for uveitis in developing countries*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(9): p. 1852-1862.
77. Read, R.W., et al., *Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(1): p. 119-24.
78. Chew, S.K., et al., *Long-term Outcomes of Limited Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome*. Am J Ophthalmol, 2016. **167**: p. 52-6.
79. Nakayama, M., et al., *Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids*. Br J Ophthalmol, 2019. **103**(2): p. 274-278.
80. Thomas, A.S., *Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics*. Curr Opin Ophthalmol, 2019. **30**(3): p. 138-150.
81. Hatemi, G., et al., *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(6): p. 808-818.
82. Kahn, P., et al., *Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis*. Ophthalmology, 2006. **113**(5): p. 860-4.e2.
83. Kavanaugh, A., et al., *Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy*. J Rheumatol, 2000. **27**(4): p. 841-50.
84. Weisman, M.H., et al., *Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study*. Clin Ther, 2003. **25**(6): p. 1700-21.
85. Jabs, D.A., R.B. Nussenblatt, and J.T. Rosenbaum, *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(3): p. 509-16.
86. Nakai, K., et al., *Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012. **250**(7): p. 1089-95.
87. Ozdal, P., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical and demographic characteristics of patients in a specialized eye hospital in Turkey*. Ocul Immunol Inflamm, 2014. **22**(4): p. 277-86.
88. Arevalo, J.F., et al., *Clinical Outcomes of Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease Over 12 Years at a Tertiary Center*. Ocul Immunol Inflamm, 2016. **24**(5): p. 521-9.
89. Murakami, S., et al., [*A nation-wide survey on the occurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japan*]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1994. **98**(4): p. 389-92.

90. Rathinam, S.R., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children*. Ocul Immunol Inflamm, 1998. **6**(3): p. 155-61.
91. Khairallah, M., et al., *The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Tunisia, North Africa*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 125-30.
92. Tabbara, K.F., P.S. Chavis, and W.R. Freeman, *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults*. Acta Ophthalmol Scand, 1998. **76**(6): p. 723-6.
93. Ikeda, N., S. Hayasaka, and Y. Hayasaka, *Uveitis and pseudouveitis presenting for the first time in Japanese elderly patients*. Ophthalmologica, 2005. **219**(5): p. 263-6.
94. Kiyomoto, C., et al., *Vogt-Koyanagi-Harada disease in elderly Japanese patients*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 149-53.
95. Chee, S.P., A. Jap, and K. Bacsal, *Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(1): p. 154-161.e1.
96. Shin, W.B., et al., *Comparison of the Clinical Manifestations between Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease and Acute Bilateral Central Serous Chorioretinopathy*. Korean J Ophthalmol, 2015. **29**(6): p. 389-95.
97. Sukavatcharin, S., J.H. Tsai, and N.A. Rao, *Vogt-Koyanagi-Harada disease in Hispanic patients*. Int Ophthalmol, 2007. **27**(2-3): p. 143-8.
98. Nakamura, H., et al., *Ultrasound biomicroscopy in the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Acta Ophthalmol Scand, 2000. **78**(6): p. 718-9.
99. Kawano, Y., et al., *Ultrasound biomicroscopic analysis of transient shallow anterior chamber in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Am J Ophthalmol, 1996. **121**(6): p. 720-3.
100. Damico, F.M., S. Kiss, and L.H. Young, *Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Semin Ophthalmol, 2005. **20**(3): p. 183-90.
101. O'Keefe, G.A. and N.A. Rao, *Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Surv Ophthalmol, 2017. **62**(1): p. 1-25.
102. Chee, S.P., A. Jap, and C.M. Cheung, *The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Am J Ophthalmol, 2010. **150**(6): p. 888-93.
103. Bouchenaki, N. and C.P. Herbort, *Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease*. J Ophthalmic Vis Res, 2011. **6**(4): p. 241-8.
104. Miyanaga, M., et al., *Indocyanine green angiography findings in initial acute pretreatment Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese patients*. Jpn J Ophthalmol, 2010. **54**(5): p. 377-82.
105. Abu El-Asrar, A.M., et al., *Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease*. Acta Ophthalmol, 2017. **95**(1): p. 85-90.
106. Yang, P., et al., *Novel treatment regimen of Vogt-Koyanagi-Harada disease with a reduced dose of corticosteroids combined with immunosuppressive agents*. Curr Eye Res, 2018. **43**(2): p. 254-261.
107. Kolomeyer, A.M., M.S. Roy, and D.S. Chu, *The use of intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization associated with vogt-koyanagi-harada syndrome*. Case Rep Med, 2011. **2011**: p. 747648.
108. Wu, L., et al., *Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Jpn J Ophthalmol, 2009. **53**(1): p. 57-60.
109. Mansour, A.M., et al., *Long-term visual outcomes of intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(2): p. 310-316.e2.