

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Filiz AFRASHI



DİRENÇLİ ÜVEİT OLGULARINDA BİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher KIRAR POÇAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil ATEŞ

İZMİR

2014

ÖNSÖZ

Derin hoşgörüsü ve tecrübesi ile uzmanlık eğitimim boyunca kendime örnek aldığım, hem mesleki hem de insani yönüyle hayranlık duyduğum, tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve danışman hocam sayın Prof. Dr. Halil Ateş'e teşekkürlerimi sunarım.

Engin bilgi birikimlerini ve deneyimlerini hiç esirgemeyen, bana mesleğimi kazandıran, emeklerine saygı duyduğum anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Filiz Afrashi'ye ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Jale Menteş'e, Prof. Dr. Ayşe Yağcı'ya, Prof. Dr. Süheyla Köse'ye, Prof. Dr. Halil Ateş'e, Prof. Dr. Tansu Erakgün'e, Prof. Dr. Önder Üretmen'e, Prof. Dr. Sait Eğrilmez'e ve Doç. Dr. Melis Palamar Onay'a teşekkür ederim.

Beraber çalışmamızda benden destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Serhad Nalçacı, Uzm. Dr. Elif Demirkılıç Biler, Uzm. Dr. Zafer Öztaş, Uzm. Dr. Özlem Server Barut'a ve ayrıca tez çalışmamın her aşamasında değerli görüşleriyle katkıda bulunan ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Suzan Güven Yılmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma arkadaşından çok daha öte olan, sevgili dostlarım Uzm. Dr. Duygu İnci Bozbıyık, Uzm. Dr. Oğuzhan Salış, Uzm. Dr. Emine Kaya, Uzm. Dr. Cumali Değirmenci, Dr. Zerrin Alkan, Dr. Orhan İlim, Dr. Medine Yılmaz Dağ, Dr. Hamidu Gobeka, Dr. Şeyda Yıldırım, Dr. Samir Hasanov, Dr. Bilge Yıldırım, Dr. Esat Teker ve Dr. Nergiz İsmayilova, Dr. Pelin Kıyat, Dr. Irmak Karaca, Dr. Ecem Cantürk'e bu zorlu yolcuğu gülümseyerek anmamı sağlayacak hatıralarla süsledikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizin görünmez kahramanları klinik sekreterimiz Zuhal Esenkan'a, hemşirelerimize, teknisyenlerimize ve personelimize destekleri için teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük destek ve emeklerini koşulsuz sevgi ile bezeyip bana sunan, benimle gurur duyan canım anneme, babama ve kardeşlerime; beni ailelerinden biri olarak kabul eden Hatice ve M. Emin Poçan'a saygı, sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Hayatımın her anında benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Tecelli'ye ve hayatıma anlam katan oğlumuz Eymen'e en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seher KIRAR POÇAN

İZMİR; 2014

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	v
III. KISALTMALAR	ix
IV. TABLO ve GRAFİK DİZİNİ	xi
1. GENEL BİLGİLER.....	1
A- Üveitlere Genel Bakış	1
1- Üveitlerin Sınıflaması	1
a- Anatomik Sınıflama.....	1
b- Etyolojik Sınıflama.....	2
c-Klinik seyrine göre Sınıflama	2
2- Üveit Semptomları	3
3- Üveit Bulguları	4
4- Üveit Komplikasyonları	7
5-Sistemik Hastalıklarla İlişkili Enfeksiyöz Olmayan Üveitler:.....	8
a- Behçet Hastalığı.....	8
b- Seronegatif Spondiloartropatiler	13
i) Ankilozan Spondilit	13
ii) Juvenil İdiyopatik Artrit	15
c- Sarkoidozis	17
d- Vogt - Koyanagi - Harada Sendromu.....	18
e- Multipl Skleroz	20
f- Enfeksiyöz Olmayan Özgün Üveit Antiteleri	21
i) Fuchs Üveit Sendromu (Fuchs Heterokromik İridosikliti).....	21
ii) Sempatik Oftalmi.....	22
g- Pars Planit.....	22
h- Pediatrik Üveitler	23
6- Üveit Tedavisi.....	25
a- Topikal Tedavi.....	25
b- Lokal ve Göz İçi Steroid Uygulamaları	26
c- Sistemik Steroid Tedavisi.....	26
d- İmmüsupresif Tedavi.....	27
e- Biyolojik Ajanlar	29
İnterferon-Alfa 2a	32

Tümör Nekroz Faktör- Alfa Antagonistleri	33
Diğer Biyolojik Ajanlar	42
f- TNF-a Antagonistlerinin Güvenilirlik ve Risk Faktörleri.....	44
2. AMAÇ	51
3. GEREÇ-YÖNTEM	52
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR.....	86

DİRENÇLİ ÜVEİT OLGULARINDA BİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİĞİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, konvansiyonel immünosupresif tedavi dirençli, enfeksiyöz olmayan üveitlerde biyolojik ajan tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Yüksek doz kortikosteroid ve en az bir konvansiyonel immünosupresif tedaviye dirençli, enfeksiyöz olmayan üveitli 61 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda son bir yıl içinde görmeyi tehdit eden ve yüksek doz steroid kullanımı gerektiren, en az 3 arka segment inflamasyonlu üveit rekürrensi mevcuttu. Hastalar en az 12 ay süresince biyolojik ajanlarla [interferon alfa 2a (İFN- α 2a) veya anti tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α)] tedavi edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki yıllık üveit rekürrens sıklığı, steroid bağımlılığı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 61 hastanın 28'i İFN- α 2a, 33'ü anti-TNF α tedavisi aldı. **İNF- α 2a Grubu:** Behçet Hastalığına bağlı üveit bulunan 28 hastanın 52 gözü İFN- α 2a tedavi grubuna dahil edildi. Hastalara ortalama $14,49 \pm 12,47$ ay süre İFN- α 2a tedavi uygulandı. Yedi (%25) hastada yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırıldı. İFN- α 2a tedavisi öncesinde 5,61 olan yıllık atak sıklığı; tedavi sonrasında anlamlı olarak 0,93'e geriledi ($p<0.001$, Wilcoxon signed ranks). Çalışma sonunda %81 hastada üveit inaktif hale geldi. Toplam 38 gözün 32 (%84,2)'sinde potansiyel görme korunurken; 19 (%50)'unda logMAR'a göre EİDGK'de en az 2 sıra artış izlendi. İNF- α 2a tedavisi öncesindeki ortalama $0,72 \pm 0,74$ logMAR olan EİDGK; tedavi sonrasında anlamlı olarak $0,53 \pm 0,76$ logMAR'a ilerledi ($p<0,05$, Wilcoxon signed ranks). EİDGK anlamlı olarak $0,72 \pm 0,74$ 'den $0,53 \pm 0,76$ logMAR'a yükseldi ($p<0,05$, Wilcoxon signed ranks). Tüm hastalarda sistemik steroid tedavisi tamamen kesildi veya ≤ 10 mg/gün prednizon eşdeğeri dozuna inildi. **Anti-TNF α Grubu:** Çalışmamızın ikinci kolu olan Anti-TNF α grubuna 33 hastanın 60 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama tedavi süresi $25,15 \pm 12,87$ idi. İnfliksımab 16 (48,5%), adalimumab ise 17 (%51,5) hastaya ilk anti-TNF α ajan olarak uygulandı. Anti-TNF α tedavinin birinci yılında 30 (%96,8) hastada üveit inaktif hale geldi. Yıllık üveit atağı sıklıkları anlamlı olarak 4,0'dan 0,75'e geriledi ($p<0,001$, Wilcoxon signed ranks). Hastaların EİDGK değerleri ise anlamlı

olarak $0,66\pm0,75$ 'den $0,45\pm0,69$ logMAR'a ilerledi ($p<0,05$, Wilcoxon signed ranks). Anti-TNF α tedavisi sırasında toplam 24 (%77,4) olguda steroid tedavisi tamamen kesildi.

Sonuç: Biyolojik ajanlar, İFN- α 2a ve anti-TNF α ajanlar, enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde etkindirler. Konvansiyonel immunsupresif ilaçlar ile üveit atakları devam eden veya bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda biyolojik ajanların kullanımı uygundur.

ABSTRACT Aim: To evaluate the efficacy of biological agents in patients with non-infectious uveitis, refractory to conventional immunosuppressive therapy.

Method: We performed a prospective study of 61 patients with non-infectious uveitis refractory to conventional treatment including high-dose corticosteroids and at least one standard immunosuppressive agent. All patients had least 3 sight-threatening and with posterior chamber inflammation uveitis recurrences which require use of high doses of steroids in the last year. Patients were treated for at least 12 months with biologic agents [interferon alpha 2a (IFN- α 2a) or anti tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α)]. The frequency of uveitis attacks per year, increase in the best corrected visual acuity (BCVA) and steroid dependence of patients before and after treatment were evaluated.

Results: A total of 61 patients were included in the study. Twenty-eight patients treated with IFN- α 2a and 33 patients treated with anti-TNF α . **Interferon- α 2a Group:** Fifty-two eyes of 28 consecutive patients with Behcet's disease were included in this group. The mean treatment duration was $14,49 \pm 12,47$ months. Treatment was discontinued in 7 (25%) patients due to adverse effects. The frequency of uveitis attacks per year was reduced significantly from 5,61 to 0,93, before and after IFN α therapy ($p < 0,001$, Wilcoxon signed ranks). At the end of the study; 81% of patients were inactive. A total in 32 (84,2%) of 38 eyes, retained their potential vision and 19 (50%) eyes had at least two lines of visual acuity increase based on logMAR. The average BCVA was $0,72 \pm 0,74$ logMAR before study, and progressed significantly to $0,53 \pm 0,76$ logMAR at the end of the study ($p < 0,05$, Wilcoxon signed ranks). Systemic steroids were either discontinued or tapered-off to ≤ 10 mg/day prednisone equivalent in all patients. **Anti-TNF α Group:** Anti-TNF- α group, which is the second arm of the study group, 60 eyes of 33 patients were included. The mean treatment duration was $25,15 \pm 12,87$ months. Infliximab was the first biologic agent in 16 cases (48,5%) and adalimumab was first in 17 (51,5%). Uveitis became inactive in 30 (96.8%) patients at the anti-TNF α therapy's first year. The frequency of uveitis attacks per year was reduced significantly from 4,0 to 0,75 before and after anti-TNF α therapy ($p < 0,001$, Wilcoxon signed ranks). Before treatment the average BCVA was $0,66 \pm 0,75$ logMAR and progressed significantly to $0,45 \pm 0,69$ logMAR after treatment ($p < 0.05$, Wilcoxon signed ranks). During the treatment with anti-TNF α agents in 24 (77,4%) patients were completely cut off steroid therapy.

Conclusion:

Biological agents, seem to be an effective treatment for noninfectious uveitis. In particular, they are highly useful when conventional immunosuppressive therapy fails or can not be tolerated.

KISALTMALAR

KMÖ	:	Kistoid maküla ödemi
BH	:	Behçet Hastalığı
JİA	:	Juvenil idiyopatik artrit
MS	:	Multipl skleroz
VKH	:	Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı
HLA	:	İnsan lökosit antijen
ERM	:	Epiretinal membran
RD	:	Retina dekolmanı
OD	:	Optik disk
KP	:	Keratik presipitatlar
GİB	:	Göz içi basıncı
AS	:	Ankilozan spondilit
İLM	:	İnternal limitan membran
İST	:	İmmüsupresif tedavi
ANA	:	Antinükleer antikor
NSAİİ	:	Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
MTX	:	Metotreksat
RVDT	:	Retinal ven dal tıkanıklığı
AAA	:	Ailevi Akdeniz Ateşi
PSK	:	Arka subkapsüler katarakt
MM	:	Mikofenolat mofetil
KCFT	:	Karaciğer fonksiyon testleri
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
Anti-TNF α	:	Anti-tümör nekroz faktör alfa
İL	:	İnterlökin
CTLA-4	:	Sitotoksik İnsan T Lenfosit Antijen 4

İFN- α	:	İnterferon-alfa
MÜ	:	Milyon ünite
sTNF	:	Çözünebilir TNF
tmTNF	:	Hücre zarı duvarındaki TNF
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
PPD	:	Tüberkülin cilt testi
AZA	:	Azatioprin
CsA	:	Siklosporin
KS	:	Kortikosteroid
EİDGK	:	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
PSA	:	Psöriatik artrit
TB	:	Tüberküloz
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
FFA	:	Fundus florescein anjiyografi
β HCG	:	Beta human korionik gonadotropin
sc	:	Subkutan
logMAR	:	Minimum rezolüsyon açısının logaritması
İOH	:	İntraoküler hemoraji

TABLO VE GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1

Tablo 2

Tablo 3

Tablo 4

Tablo 5

Tablo 6

Tablo 7

Tablo 8

Tablo 9

Tablo 10

Tablo 11

Tablo 12

Tablo 13

Grafik 1

Grafik 2

Grafik 3

Grafik 4

Grafik 5

Grafik 6

Grafik 7

Grafik 8

1- GENEL BİLGİLER

A- Üveitlere Genel Bakış

Göz küresinin damar ve pigmentten zengin orta tabakası olan uvea tabakasının iltihabına üveit denir. Ancak bu terim, yakın komşulukları nedeniyle iltihaba katılan retina, vitreus, papilla gibi göz içi yapıların da etkilenmesi veya bu yapılarda meydana gelen iltihaba uvea dokusunun da katılması nedeniyle genel olarak intraoküler inflamasyon anlamında kullanılır. Ayrıca üveit tanımı klinikte nonsüpüratif intraoküler inflamasyonlar için kullanılmakta, cerrahi girişim veya penetran göz yaralanmaları sonucu piyojenik mikroorganizmaların göz içine inokülasyonu ile oluşan süpüratif uvea iltihaplarına endoftalmi denilmektedir (1). Üveitler Amerika Birleşik Devletleri'nde yasal körlüklerin %10-20'sini temsil etmektedir (2).

1- Üveitlerin Sınıflaması

Üveitler, anatomik, etyolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Ön planda iltihaplanan yapıya göre de isimlendirme yapılır: iridosiklit, retinit, retinal vaskülit vb.

a- Anatomik Sınıflama

Ön üveit: Primer inflamasyon odağı iris ve siliyer cisim olup, ön kamaraya sınırlı inflamasyon iritis, inflamasyon lens arkası alana yayılmış ise iridosiklit olarak da isimlendirilir. Akut anterior üveit en sık görülen formdur ve batı ülkelerinde %75- 90 görülürken, Asya popülasyonunda üveitlerin yalnızca %25 -50'sini teşkil eder. Birçok hastada tek atak şeklinde görülür ve uygun tedavi ile iyileşme ile sonuçlanır, ancak nadir olarak rekürren veya kronik forma dönebilir (2).

Arka üveit: Primer inflamasyon gözün arka segmentinde koroid veya retinada olup, retinit, koroidit, retinal vaskülit, nöroretiniti içerir. İnflamatuvar hücreler vitreus kavitesi boyunca diffüz, aktif inflamasyon odağı üzerinde ya da arka vitreus yüzeyinde görülebilir.

İntermediyer (orta) üveit: Primer inflamasyon vitreusta olup, pars planit, arka sikliti içerir. Hastaların şikayetleri görme alanında yüzen cisimler olarak ortaya çıkar, görme kaybının ana nedeni kistoid maküla ödemi (KMÖ), daha az sıklıkta da katarakt nedeniyledir.

Panüveit: Tüm intraoküler yapılar inflamasyona katılmıştır, bir odaktan kaynaklanma söz konusu değildir (1).

b- Etyolojik Sınıflama

Enfeksiyöz üveitler: Bakteriyel, viral, fungal, parazitik ve diğer enfeksiyonlar üveite yol açabilir. Tüberküloz, sifiliz, lepra, bruselloz, viral enfeksiyonlar (herpes simpleks, Varisella Zoster, sitomegalovirüs), toksoplazma, toksokara, kedi tırmığı hastalığı, ayrıca hematogen yolla göze ulaşan mantar enfeksiyonları üveite yol açabilir (1).

Enfeksiyöz olmayan üveitler: Bir sistemik hastalıkla ilişkili veya sistemik hastalık olmadan gelişebilirler. Behçet Hastalığı (BH), sarkoidoz, seronegatif spondiloartropatiler, juvenil idiyopatik artrit (JİA), multipl skleroz (MS), Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı (VKH) ve sistemik vaskülitlerin seyrinde üveit gelişebilir. Herhangi bir sistemik hastalık ilişkisi olmadan gelişen özgün üveit antiteleri ve özgün bir patern göstermeyen idiyopatik üveitler de vardır (1).

Üveiti taklit eden durumlar: Neoplazik hastalıklar ve pigment dispersiyon sendromu, retinitis pigmentosa, vb neoplazik olmayan hastalıklar üveite benzer bir klinik görünüme yol açabilirler (1).

c- Klinik Seyrine Göre Sınıflama

Klinik seyrine göre üveitler akut, tekrarlayıcı, kronik şeklinde sınıflanır.

Akut terimi ani başlayan, genellikle birkaç hafta-ay gibi sınırlı süre devam eden atakları tanımlarken, kronik üveit kalıcıdır ve tedavi kesildikten sonra 3 aydan daha kısa sürede nükseder. Tekrarlayıcı üveit 3 ay veya daha uzun tedavisiz geçen inaktif periyotlarla birbirinden ayrılan nükslerle karakterizedir.

Ayrıca klinik bulgulara göre üveitler granülomatöz ve nongranülomatöz şeklinde sınıflanır. Granülomatöz olmayan inflamasyon tipik olarak lenfositik veya plazma hücre infiltrasyonuna sahipken, granülomatöz reaksiyon epiteloid ve dev hücreler de içerir (1).

Ülkemizde üveit insidans ve prevalansını gösteren topluma dayalı epidemiyolojik bir çalışma henüz yapılmamıştır. Türkiye’de 8 üniversite kliniğinde 1 Ocak-31 Aralık 2004 tarihleri arasında ilk kez görülen toplam 761 üveit hastasının verileri incelendiğinde, ortalama yaşın 35,5 erkek/kadın oranının 1,04/1 olduğu saptanmıştır. Hastaların yarısının 20-40 yaş aralığında olduğu, %6,3 oranında hastanın 16 yaşından genç, %6,6 hastanın da 60 yaşından yaşlı olduğu görülmüştür. Bu demografik veriler üveitin genç ve üretken toplum kesimini etkilediğini teyit etmektedir (3). Üveitin anatomik sınıflamasına bakıldığında, %52,5 ön üveit,

%28,1 panüveit, %12,7 arka üveit ve %6,7 intermediyer üveit olarak dağılım belirlenmiştir. %43 hastada üveitin etyolojik sınıflandırması yapılamamış, en sık tanının %32 oranıyla BH olduğu görülmüş, bunu takip eden en sık tanıların oküler toksoplazmozis, Fuchs üveit sendromu ve insan lökosit antijen (HLA)-B27 ve/veya seronegatif spondilartropatilerle ilişkili üveit olduğu bildirilmiştir. Yaş gruplarına göre etyoloji incelendiğinde çocuklarda JİA ile ilişkili ön üveit, oküler toksoplazmozis ve Behçet üveiti en sık tanı konulan antiteler olmuştur. Çocuklarda %58 oranında bildirilen idiyopatik üveitlerin çoğunluğunu idiyopatik intermediyer üveit (pars planit) oluşturmaktadır. Atmış yaşından büyük hastalarda ise viral ön üveitler ilk sırayı almaktadır (3).

2- Üveit Semptomları

Gözün ön segmentinin inflamasyonunda hastaların başlıca şikayetleri ağrı, ışıktan rahatsız olma (fotofobi), kırmızı göz ve sulanmadır. Akut ön üveitlerde ve kronik üveitlerin seyrinde akut alevlenmeler olduğunda bu semptomlar belirgindir. Ancak sinsi başlangıçlı kronik ön üveitlerde ciddi komplikasyonlar gelişene kadar hasta asemptomatik kalabilir. Ağrı, fotofobi ve sulanma trigeminal sinirin irritasyonundan kaynaklanır. Işık karşısında hastanın ağrısı artar (4).

Gözün arka segmentinin inflamasyonunda görme ile ilgili şikayetler ön plandadır. Görme keskinliğinde azalma, sisli görme, uçuşan cisimler, lekeler gibi şikayetler olur. Görme keskinliğinde azalma, optik diskin iltihabı, arka kutupta yer alan bir retinit/retinokoroidit odağı, maküla ödemi, epiretinal membran (ERM) retinal iskemi ve koroidal neovaskülarizasyon ve/veya ortam bulanıklığından kaynaklanabilir (1, 4).

Vitreus içine dökülen iltihap hücreleri ve kondanse fibriller, opasiteler ve bantlar hasta tarafından uçuşan cisimler veya örümcek ağları şeklinde algılanır (1).

Üveit Semptomları

- Kızarıklık
- Ağrı
- Fotofobi
- Sulanma
- Görme bozuklukları
- *Diffüz bulanıklık
- *Skotom (santral veya periferik)
- *Sinek uçuşmaları

3- Üveit Bulguları

a- Ön Segment:

Biyomikroskopik muayenede saptanabilen ön üveit bulguları perilimbal (siliyer) hiperemi, kornea endoteline yapışan iltihabi hücrelerin oluşturduğu keratik presipitatlar, hümör aközde hücre (tindal) ve bulanıklık (flare), iris ödemi, pupillada miyozis, ön kamara açısında ve pupilla kenarı ile lens ön kapsülü arasında yapışıklıklar, iris nodülleri ve ön vitreusta hücrelerdir. Ön kamaradaki yoğun lökosit infiltrasyonu hipopiyon oluşumuna yol açabilir.

Keratik presipitatlar (KP) yeni oluştuklarında beyaz yuvarlak ve düz olma eğilimindedirler, fakat daha sonra çentikli, pigmentli ve camsı olurlar. Büyük, sarımsı KP; mutton-fat KP olarak tanımlanırlar ve genellikle granümatöz inflamasyonla birlikte dirler (1,5).

Tablo 1: Ön Kamara Hücreleri İçin Evreleme Şeması (5):

Evre	Alandaki Hücreler (yüksek şiddetli 1x1 mm yarıklı ışık ile)
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	51<

Tablo 2: Ön Kamara Flare İçin Evreleme Şeması (5):

Evre	Açıklama
0	Yok
1+	Hafif
2+	Orta (iris ve lens detayları belirgin)
3+	Belirgin (iris ve lens detayları bulanık)
4+	Şiddetli (fibrin ve plazmoid aköz)

Silier cisim ve trabeküler ağın üveitik tutulumu ile göz içi basıncı (GİB), aköz üretiminin azalması ya da alternatif dışı akımın artışına ikincil olarak sıklıkla düşer fakat trabeküler ağın inflamatuvar hücre ya da debrislerle tıkanması veya trabeküler ağın kendisinin inflame olması (trabekülit) durumunda GİB hızla yükselebilir. İris bombe ile blok ve ikincil açı kapanması da GİB'nda ani artışa neden olabilir (1,5).

b- İntermedier Segment:

Gözün anatomik ara alanının bulguları vitreal inflamatuvar hücreleri içerir ve yoğunluğu 0-4+ arasında evrelendirilir.

Tablo 3: Vitreus İçin Evreleme Şeması (5)

Evre	Hücre Sayısı
0,5+	1-10
1+	11-20
2+	21-30
3+	31-100
4+	100<

Vitreusta ilave üveitik bulgular:

- ✓ Kartopu opasiteler (sarkoidoz ve intermediyer üveitte sık)
- ✓ Pars plana üzerinde eksüda (snow banking)
- ✓ Vitreal iplikler
- ✓ Kronik üveit, siklitik membran formasyonu, ikincil silier cisim dekolmanı ve hipotoni ile birlikte olabilir (1,5).

c- Arka Segment:

Gözün arka segmentinin inflamasyonlarında vitreusta hücre infiltrasyonu ve protein birikiminin yol açtığı bir bulanıklık oluşur ve kalıcı kondensasyon, bantlar, opasitelere yol açabilir. Vitreus bulanıklığı nedeniyle göz dibi detayları seçilemeyebilir. Koroid ve retinadaki iltihap odakları beyaz-sarı renkli genellikle sınırları silik lezyonlar olarak görülür. Koroid ve retinayı tutan iltihap odakları gerilediğinde yerinde atrofik, pigmentli veya fibrotik bir skar bırakır. Retina damarlarında iltihap özellikle damar duvarında kan sütunu çevresinde segmenter veya diffüz beyaz bulanık kılıf şeklinde görülür. Aktif damar iltihabı geriledikten sonra damar duvarı boyunca beyaz parlak çizgilenme şeklinde sekel bırakabilir. Venlerde kılıflanma (periflebit) arteriol iltihabına (periarterit) göre daha sık bir bulgudur. İltihaba ikincil retinal ven tıkanıklıkları (okluzif vaskülit), ilgili kadranda retina ödemi ve kanamalarına yol açar. Arter tıkanıklığında iskemik retina ödemi olur. Tıkanmış damarlar, ileri dönemde içinde kan sütunu olmayan beyaz kordonlar (hayalet damarlar) şeklinde görülür. Şiddetli arka üveitlerde koroid iltihabına veya retina damarlarından aşırı serum sızmasına ikincil eksudatif retina dekolmanı (RD) gelişebilir. Optik disk (OD) ödemi ve hiperemisi genellikle arka üveitlere eşlik eder (1).

Üveit Bulguları

Ön Segment Bulguları:

- * Keratik presipitatlar
- * İnflamatuar hücreler
- * Flare, fibrin
- * Hipopiyon
- * Pigment dispersiyonu
- * Pupillada miyozis
- * İris nodülleri, atrofisi, heterokromisi
- * Anterior ve posterior sineşiler
- * Bant keratopati (uzun süren üveitlerde)

Arka Segment Bulguları:

- * Retinal veya koroidal infiltratlar
- * Arter veya venlerin inflammatuar kılflanması
- * Eksüdatif, traksiyonel veya yırtıklı RD
- * Retina pigment hipertrofi veya atrofisi
- * Retina, koroid, OD atrofisi veya ödemi
- * Koroid, OD neovaskülarizasyonu
- * Pars planada kartopu opasiteler veya eksüda
- * KMÖ, ERM

4- Üveit Komplikasyonları

Üveit göz içinde kalıcı yapısal değişikliklere ve görme fonksiyonunu bozan komplikasyonlara neden olabilir. Bant keratopati, özellikle çocukluk çağının kronik üveitlerinde gelişen ve korneada subepitelyal kalsiyum tuzlarının birikimi ile karakterize kesifliktir. İris kökü ile kornea arasında ve pupilla kenarı ile lens ön kapsülü arasında kalıcı yapışıklıklar meydana gelebilir. Kronik inflamasyonun lens metabolizmasını bozması ve kullanılan kortikosteroid tedavileri katarakta yol açar. Normalde saydam olan vitreus sıvısı inflamatuvar artıkların birikimi ve yapısının bozulması sonucu kesifleşir. Kronik inflamasyonun yol açtığı hasar ve

Üveit Komplikasyonları

- * Bant keratopati
- * Anterior ve posterior sineşiler
- * Katarakt
- * Kalıcı vitre bulanıklığı
- * Sekonder açık açılı glokom, kapalı açılı glokom
- * Pupiller membran
- * KMÖ, ERM, maküla deliği
- * Retina dekolmanı
- * Ftizis bulbi

kortikosteroidlerin kullanımı kronik açık açılı glokoma, açıda oluşan yapışıklıklar kapalı açılı glokoma, pupilla alanının yapışıklıklar veya membranla tamamen kapanması akut glokoma yol açabilir. Arka segmentte en sık görülen ve görme prognozunu en fazla etkileyen komplikasyon maküla ödemidir. Epiretinal membran gelişimi, foveada dejeneratif değişiklikler ve maküla deliği gibi kalıcı makülopati gelişebilir. Özellikle arka üveitlerin seyrinde RD gelişebilir. Kronik üveitlerde siliyer cisim atrofi veya oluşan membranlarla traksiyonu sonucu salgısının azalması ve göz içi basıncının giderek düşmesi ile göz küresinin formunu kaybederek küçülmesine ftizis bulbi denir (1).

Klinikte en sık görülen üveit komplikasyonları pupilla kenarında yapışıklıklar, katarakt ve maküla ödemidir (1).

5-Sistemik Hastalıklarla İlişkili Enfeksiyöz Olmayan Üveitler

a- Behçet Hastalığı

BH kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Oral ve genital ülserasyonlar, deri lezyonları, üveit, vasküler, nörolojik, pulmoner, renal, artiküler gastrointestinal sistem tutulumları yapabilir. Ana histopatolojik bulgu her boydaki arter ve venleri tutabilen yaygın vaskülitir. Hastalık bir veya daha fazla semptomla başlayabileceği gibi ilerleyen dönemlerde diğer klinik semptom ve bulgular eklenebilir (6).

Hastalık tüm dünyada görülebilmesine rağmen özellikle Orta Doğu, Akdeniz bölgesi ve Asya'da daha sıktır. Ortalama görülme yaşı 30, etnik gruplara göre erkek ve kadınlardaki sıklığı değişmektedir (erkek/kadınlardaki görülme oranı 1/1-3/1) (6).

Ülkemizde referans merkezlerinde görülen üveitlerin %32'inde BH tanısı konmaktadır (3). Üveit, Behçet hastalarının %50-70'inde görülür (7). Genç erkeklerde üveit riski daha yüksektir, hastalık daha şiddetli seyreder ve vakaların %80'i bilateral olmaktadır (8). İlk semptom ve tanı arasında 8.6 ± 10.1 yıl olduğu belirtilmiştir. Genital ülser, deri veya gözle ilgili bulguların tanıdan 1-2 yıl önce geliştiği saptanmıştır. Oküler tutulumun ilk başlangıç tutulumu olması pek sık değildir ve hastaların yaklaşık %14'ünde bu şekildedir ve hastaların %65'inde hastalığın herhangi bir döneminde oküler tutulum gelişir (9).

BH'nın patogenezi bilinmemekle birlikte HLA-B51 ile BH arasında saptanan bağlantı, genetik etkiyi doğrulamaktadır. Japonya'daki Behçet hastalarında aile öyküsü %2-3 oranında, Türk ve Orta Doğulu hastalarda ise %8-34 olarak bildirilmiştir (10). Gül ve ark. BH'nın kardeşlerde görülme oranını %4,2 olarak saptamışlar ve hastalığın kardeşlerde görülme risk oranının yüksek olmasının genetik etkiyi desteklediğini



Behçet Hastalığı bir Türk doktoru olan Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır.

Başta Türkiye olmak üzere Çin'e kadar tarihi ipek yolu ülkelerinde daha sıkça rastlanmakla birlikte dünyanın her yerinde Behçet Hastalığı görülmektedir. En sık görüldüğü ülkeler Türkiye, Japonya ve İsrail'dir.

bildirmişlerdir (11). Genetik etkiyi destekleyen ve aile öyküsünün, çocukluk çağı BH'nın tanısında yer alması gerektiğini bildiren bir çalışmada, çocukluk çağında hastalığın başladığı grupta ailede Behçet hastasına %12.3 oranında rastlanırken, bu oran erişkin Behçet hastalarında %2.2 olarak bulunmuştur (10).

BH tanısı klinikidir ve çoklu sistemik bulguların varlığına bağlıdır. BH için tablo 4'de verilen tanı sistemi Japonya'daki araştırmacılar tarafından önerilmiştir. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından önerilen diğer bir tanı sistemi tablo 5'de verilmiştir. Uluslararası BH Tanı Kriterleri Revizyon Grubu tarafından 2014 yılında 27 ülkenin katılımı ile 2556 BH tanılı ve BH'nı taklit edici bulguları olan 1163 kontrol hastasının katılımı ile gerçekleştirilen çalışma sonucunda BH için yeni bir tanı sistemi geliştirilmiştir (Tablo 6). Bu yeni tanı sisteminin sensitivitesi %93,9, spesifitesi %92,1 iken uluslararası BH Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerinin sensitivitesi %81,2, spesifitesi %95,9'dur. Paterji testinin kullanılması ile ek bir puanlık artış sensitiviteyi %98,5'e yükselirken, spesiviteyi % 91,6'ya düşürür (12).

BH multisistemik bir hastalık olsa da, baskın tutulumunu bir sistem üzerine yapabilir (böylece BH'nın özel klinik tipleri (nöro-BH, oküler BH, intestinal BH ve vaskülerBH) görülebilir.

Tablo 4: Behçet Hastalığı İçin Tanı Sistemi (13)

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Tekrarlayan oral aft 2. Deri lezyonları (eritema nodozum, akneiform püstüller, follikülit) 3. Tekrarlayan genital ülserler 4. Oküler inflamatuvar hastalık	1. Artrit 2. Gastrointestinal ülserasyonlar 3. Epididimit 4. Sistemik vaskülit veya ilişkili komplikasyonlar 5. Nöropsikiyatrik semptomlar

Behçet Hastalığı Tipleri

- Komplet (4 majör kriter)
- İnkomplet (3 majör veya oküler tutulumla beraber 1 başka majör kriter)
- Şüpheli (oküler tutulum olmaksızın 2 majör kriter)
- Muhtemel (1 majör kriter)

Tablo 5: Behçet Hastalığı İçin Tanı Sistemi (8, 13)

Tekrarlayan oral aftlara (senede en az 3 veya daha fazla) ilaveten aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi ile tanı konulur.

1. Tekrarlayan genital ülserler
2. Oküler inflamasyon
3. Deri lezyonları
4. Pozitif kutanöz paterji testi

Tablo 6: Behçet Hastalığı İçin Güncel Tanı Sistemi (12)

Aşağıdaki puanlama sistemine göre 4 puan ve üzerindeki değerlerde BH tanısı konulur.

Şikayet/ bulgu	Puanlama
Oküler lezyonlar	2
Genital ülser	2
Oral aft	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Pozitif paterji testi	1 ^a

a:Paterji testi opsiyoneldir (temel puanlama sistemi paterji testini içermez, paterji testi yapıldığında ekstra bir puan tanıya biraz daha yaklaştırabilir.

Göz tutulumu, genellikle oral ve genital aften 3-4 yıl sonra başlar. Tezel'in çalışmasında bu süre 5,7 yıl olarak bulunmuştur. Göz tutulumu çeşitli çalışmalarda %23- 96 oranında bildirilmiştir. Arka segment tutulumu ise, Behçet'li olguların %50-93'ünde görülür. Göz tutulumu olguların %87- 90,4'ünde iki taraflıdır (10).

BH üveiti, bilateral granümatöz olmayan panüveit ve retinal vaskülit olarak tanımlanır ve hastalık tekrarlayan ataklar ve spontan remisyonlarla seyreder. Ataklar bir veya her iki gözde aynı anda gelişebilir ve ön ve/veya arka segmentte ağırlıklı olarak inflamatuvar bulgular görülebilir. Atakların sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterir. İzole ön üveit özellikle kadın hastaların küçük bir kısmında görülmekle birlikte uzun süreli takipte olguların çoğunda hem ön hem de arka segment tutulumu gözlenmektedir. Hastalığın seyrinde lezyonlar spontan

değişiklik gösterdiğinden, muayene bulguları hastaların atak başlangıcında, atağın gerileme döneminde, remisyon döneminde veya terminal evrede muayene edilmelerine göre değişiklikler gösterir (1).

Hastalığın klasik tanımında belirtilmiş olan hipopyonlu iridosiklit, Behçet üveiti dışında başta HLA-B27 ile ilişkili akut ön üveitler olmak üzere diğer üveit antitelerinde de görülmektedir. Aslında hipopyon gelişen Behçet ataklarında tipik olarak gözün arka segmentinde de şiddetli inflamasyon olduğundan, hipopyonlu panüveit daha doğru bir tanımlamadır. Behçet hastalarında hipopiyonun beyaz bir gözde görülebilmesi,

düzgün bir seviye yapması, yerçekimi ile kolayca yer değiştirmesi, kendiliğinden hızla kaybolabilmesi ve hemen daima şiddetli arka segment tutulumu ile birlikte olması HLA-B27 üveitlerinde görülen hipopiyondan ayırıcı tanısını kolaylaştırır. Hipopiyon birkaç saat içinde gelişecek şekilde ani başlangıçlı olabilir (1).

Arka segment tutulumu olan gözlerde retina damarlarında inflamasyon ve vitreusta hücre infiltrasyonu gelişir. Vitreus bulanıklığı atağın şiddetine göre değişkendir ve atak başlangıcında en yoğundur, yeni ataklar olmadıkça vitreus bulanıklığı giderek açılır ve hastalar bunu artıp azalan sisli görme olarak tanımlar. Her boy ve tipte damar tutulumu olmakla birlikte, retinal venlerin periflebit ve okluzif vaskülit en belirgin klinik tutulum tipidir. Atak sırasında çeşitli yer ve derinlikte retina infiltrasyonları görülebilir. Yumuşak eksudaya benzer yüzeyel infiltrasyonlar, geniş nekrotizan retinit alanları, retinal hemorajiler, diffüz retinal ödem, hatta eksudatif RD gözlenebilir. Optik disk inflamasyonunun mutad bir arka segment bulgusu olmasına karşılık, optik nörit ve iskemik optik nöropati daha nadir görülür. Optik sinir BH hastalarının %25'inde etkilenir. Optik sinirde papillit oluşabilir, ancak ilerleyici optik atrofi optik siniri besleyen arteriollerini etkileyen vaskülit sebebi ile oluşabilir (8). Behçet üveitinin patognomonik özelliği atak başlangıcında görülebilen birçok aktif inflamatuvar bulgunun kendiliğinden gerileyebilmesidir. Atak sırasında ortaya çıkan inflamatuvar bulguların yeri ve şiddeti dokuda meydana gelen kalıcı hasarı ve kalıcı görme

➤ Behçet hastalığı üveiti, bilateral granülomatöz olmayan panüveit ve retinal vaskülit olarak tanımlanır

➤ Arter ve venleri tutabilir.

➤ Behçet Hastalığının Hipopiyonu:

* Arka segmentte de şiddetli inflamasyon mevcuttur (hipopiyonlu panüveit).

*Beyaz bir gözde de görülebilir

kaybını belirler. Arka kutuptaki infiltrasyon ve okluzif vaskülit alanları periferik lezyonlara göre görmeyi daha fazla tehdit eder. Atak sonrası ön üveit ve arka segmentteki akut bulgular hızla kaybolursa da gözün tamamen sakinleşmesi aylar alabilir. Yüzeysel retinal infiltrasyonların çoğunlukla belirgin bir klinik sekel bırakmadan günler içinde kaybolmasına karşılık nekrotizan retinit görünümünde olan daha derin lezyonlar sekel bırakabilir. Retinal kanamaların tam rezolüsyonu aylar alır (1).

Ağır tutulum olan ve sık atak geçiren olgularda tam bir remisyon haline ulaşamaz, vitreus bulanıklığı artıp azalmakla birlikte sürekli ve kalıcı retina damar permeabilite bozukluğunun bir göstergesidir. Retina damarlarının geçirgenliğinin monitorizasyonu, damar tıkanıklığı, retinanın nonperfüzyonu ve maküla patolojilerinin değerlendirilmesinde flöresean anjiyografiden yararlanılır. Kapiller yatakta flöresean kaçışı saptanan gözlerde yeni atak geçirme riski, KMÖ ve NVD gibi komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Maküla ödemi Behçet üveitinin en sık komplikasyonu olup, maküladaki kalıcı hasar en sık görme azlığı nedenidir (1). Ön segmentte en sık gözlenen komplikasyonlar ise katarakt, kalıcı arka yapışıklıklar ve göziçi basıncı yüksekliğidir (1).

- Behçet üveitinin patognomonik özelliği atak başlangıcında görülebilen birçok aktif inflamatuvar bulgunun kendiliğinden gerileyebilmesidir.
- Maküla ödemi Behçet üveitinin en sık komplikasyonu olup; maküladaki kalıcı hasar en sık görme azlığı nedenidir.
- Ön segmentte en sık gözlenen komplikasyonlar ise katarakt, kalıcı arka yapışıklıklar ve GİB yüksekliğidir.

Sık ve şiddetli atak geçiren hastalarda gelişen diffüz retinal atrofi ve optik atrofi kalıcı görme kaybına yol açar. İntraoküler dokularda kalıcı hasar riskini azaltmak amacıyla akut üveit ataklarının güçlü ve hızlı bir şekilde anti-inflamatuvar tedavisi gerekir.

Uluslararası çok merkezli retrospektif bir çalışmada göz tutulumu olan Behçet hastalarının dörtte birinde görmenin 0,1 altında olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizden bildirilen geniş bir seride, 10 yılda görme kaybı riskinin erkeklerde %30, kadınlarda %17 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 1990 yılından sonra başvuran hastalarda daha önce başvuran hasta grubuna göre prognoz daha iyi olduğu (bu iyileşmenin daha erken ve daha yoğun immunsupresif tedavi (İST) uygulanması ve siklosporinin kullanıma girmesi ile

açıklanabileceği bildirilmiştir (15). Çin'den bildirilen bir seride görme kaybı riskinin çok daha yüksek olduğu görülmektedir. 10 yılda görme kaybı riski erkeklerde %65, kadınlarda %33 (16). Yazarlar ekonomik nedenler ve uzak mesafelerden ulaşım güçlükleri nedeniyle hastalarında takip ve tedaviye uyum sorunları olduğunu, erken tedavi başlanan ve tedaviye uyan hastalarda prognozun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda bildirilen hastalar konvansiyonel tedavi almış olan hastalardır (1).

Prognoz atakların sıklığına ve ne kadar tedavi edildiğine göre değişkenlik gösterir. Uzun süreli takipte prognozun kötü olması üveitik glokom, katarakt ve retinal vaskülit gelişimine bağlı olarak birçok seride 5 yılda körlük gelişimi %20- 30 olarak saptanmıştır (17). Erişkin erkekler daha kötü sonuç görme sahibi olmaya meyillidir. 1980'lerdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında günümüzde immunmodülatör tedavileri daha erken kullanılması ile görme prognozunun daha iyi olduğu söylenebilir. Posterior sineşi, dirençli inflamasyon, artmış GİB ve hipotoni varlığı görme kaybı için istatistiksel olarak anlamlı prediktif faktörlerdir (18).

b- Seronegatif Spondiloartropatiler

Seronegatif spondiloartropatiler olarak bilinen bu grupta AS, reaktif artritis sendromu, PsA ve iltihabi barsak sendromu yer alır. Bu hastalarda tekrarlayan akut ön üveit atakları gelişebilmektedir. Sistemik hastalığı olmayan ancak HLA-B27 doku antijeni taşıyan bireylerde de aynı şekilde ön üveit görülebilmektedir. Atakların topikal steroid ve sikloplejiklerle ve lokal steroid enjeksiyonları ile tedavisi genellikle yeterli olup görme prognozu iyidir (1). Psöriatik artritisli hastalarda kronik ön üveit gelişebilmektedir ve uzun süreli tedavisi gerekebilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili arka üveit ve retinal vaskülit de nadiren gelişebilmektedir.

Genel nüfusun yaklaşık %5'inde mevcut olmasına rağmen akut ön üveitlerin yarısı HLA-B27 pozitifliği gösterir (bununla beraber, ülkemizde bu oran biraz daha düşüktür (%40) (19). Üveit görülme yaşı genellikle 30-40 yaşları arasındadır. Ankilozan spondilit (AS) bu grubun en sık karşılaşılan hastalığıdır. Tüm ön üveitlerin üçte birinden AS sorumludur (2).

i) Ankilozan Spondilit

AS hastalarının %90'ı insan HLA-B27 pozitifliği gösterir. Tüm HLA-B27 pozitif hastaların ise %8'inde AS vardır. Sabahları artan belde sertlik ve ağrı yakınması vardır. Direkt grafi veya tercihen manyetik rezonans görüntüleme ile sakroiliyak eklemin görüntülenmesi

önemlidir. AS etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik, enflamatuar, ilerleyici bir hastalıktır. HLA-B27 varlığının etiyolojide etkisi büyüktür. Sıklıkla 20-40 yaş arası erkeklerde, sinsi başlangıçlı olarak karşımıza çıkar. Erken dönemde sakroiliyak eklem, geç dönemlerde ise aksiyal ve periferik eklem inflamasyonuna sebep olmakla beraber göz, kalp, akciğer ve bağırsak tutulumuyla da seyredebilir. Etnik gruplara göre AS sıklığı %0,1-1,4 arasında değişmektedir.

AS ilişkili üveitlerin %50'si akut ön üveit şeklindedir. Akut ön üveit olgularının yaklaşık %50'sinde HLA-B27'nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Akut ön üveit, AS'li hastalarda yaklaşık %20-30 oranında görülen en sık ekstraartiküler tutulumdur. Göz bulgusu olarak tek taraflı başlayıp

zamanla iki taraflı tutulum gösteren, akut, tekrarlayan, nongranülomatöz iridosiklit atakları ile seyreder. Fibrin reaksiyonu ve hipopiyon sıklıkla eşlik eder. Üveit atakları sık tekrarlamaya eğilimlidir (20). AS'de üveitin kronik hale gelmesi genellikle HLA-B27 pozitif hastalarda görülür ve bu hastalarda seklüzyo ve oklüzyo pupilla, düşük görme keskinliği, katarakt ve ikincil glokom, KMÖ, maküler hole ve internal limitan membran (İLM)'da kırışıklık gibi komplikasyonlar daha sıktır. Anterior üveitin uzaması ve etkin tedavi edilmemesi arka segment inflamasyonu için risk faktörüdür. AS'e bağlı vitrit, papillit, retinal vaskülit, KMÖ, ERM ve pars plana eksüdası gelişebilir. Ancak KMÖ arka segment tutulumunun göstergesi değildir ve İST gerekliliğini göstermez. Tedavide non-steroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve dirençli olgularda sülfosalazin kullanılır. Sülfosalazin ön üveit rekürrens sıklığını azaltmaktadır. NSAİİ'lerin yetersiz geldiği hastalarda metotreksat (MTX) veya biyolojik ajanlar kullanılabilir. Bu ilaçların spinal enflamatuar aktiviteyi de azalttığı saptanmıştır (21). Sistemik AS iyi prognoza sahiptir, antiinflamatuar ilaçların tedavide uzun süreli kullanımını

Ankilozan Spondilit

- AS ilişkili üveitlerin %50'si akut ön üveit şeklindedir.
- Göz bulgusu olarak tek taraflı başlayıp zamanla iki taraflı tutulum gösteren, akut, tekrarlayan, nongranülomatöz iridosiklit atakları ile seyreder. Fibrin reaksiyonu ve hipopiyon sıklıkla eşlik eder.
- Üveit atakları sık tekrarlamaya eğilimlidir

gerektirebilir. Periferik eklem tutulumunun olduğu, hastalığın gençlik yıllarında görülmesi ve NSAİİ'lara zayıf cevap vermesi prognozun daha kötü olabileceğinin belirtileridir (21).

ii) Juvenil İdiyopatik Artrit

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta devam eden artrit ile karakterizedir. Pediyatrik yaş grubunda iridosiklitin en sık eşlik ettiğı sistemik hastalıktır. Sinsi başlangıçlı kronik seyirli ön üveite neden olur.

JİA'de oküler tutulum medikal öykü ve diğerk başlangıç bulgularına göre 3 grupta sınıflanır.

Sistemik başlangıç (Still hastalığı): Bu tip genelde 5 yaş altı çocuklarda görülür (ateş, döküntü, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Bu grup, tüm JİA vakalarının %20'sinden sorumludur fakat oküler tutulum nadirdir. Hastaların %6'sından azında üveit vardır.

Poliartiküler başlangıç: Hastaların ilk 6 ayında 4'den fazla eklem tutulumu görülür. Bu grup tüm JİA'lerin %40'ını temsil ederken JİA ilişkili üveitlerin %10'unu oluşturur. Romatid faktörü pozitif olan hastalar üveit geliştirmeyebilir.

Oligoartiküler (pausartiküler)

başlangıç: Bu grup üveiti olan JİA hastalarının büyük çoğunluğunu (%80-90) kapsar. Hastalığın ilk 6 ayında 4 ya da daha az eklem tutulabilir ve hastaların hiçbir eklem belirtisi olmayabilir. Pausartiküler başlangıçlı JİA kendi içinde gruplara ayrılır: tip 1 hastalık tipik olarak

Juvenil İdiyopatik Artrit

- Pediyatrik yaş grubunda iridosiklitin en sık eşlik ettiğı sistemik hastalıktır.

Sistemik başlangıçlı (Still hastalığı)

JİA:oküler tutulum nadirdir

Poliartiküler başlangıçlı JİA: Romatid

faktörü pozitif olan hastalar üveit geliştirmeyebilir

Oligoartiküler (pausartiküler)

başlangıçlı JİA: üveiti olan JİA hastalarının büyük çoğunluğunu (%80-90) kapsar.

- Oligoartiküler tipte tutulum olan ve antinükleer antikor(ANA) pozitif çocuklarda üveit riski daha yüksektir.

ANA pozitif olan 5 yaş altı kız çocuklarında görülür. Bu hastaların %25'inde kronik iridosiklit görülür. Tip 2 hastalık yaşça daha büyük erkek çocuklarında görülür. Bu grubun % 75'inde HLA-B27 pozitifdir ve çoğunluğu ileride seronegatif spondilartropati bulguları geliştirecektir. Bu hastalardaki üveit kronik olmaktan ziyade sistemik başlangıçlı JİA hastalarında olduğu gibi akut ve tekrarlayan tarzda olmaya eğilimlidir.

Oligoartiküler tipte tutulum olan ve antinökleer antikor (ANA) pozitif çocuklarda üveit riski daha yüksektir. JİA hastalarında üveitin ortalama başlangıç yaşı 6'dır. Üveit genelde eklem hastalığının başlangıcından 5-7 yıl sonra gelişir. Göz ve eklem inflamasyonu arasında genellikle çok az korelasyon vardır ya da yoktur. JİA'de kronik iridosiklit gelişimi için risk faktörleri; kadın cinsiyet, oligoartiküler başlangıç ve ANA pozitifliğidir. Hastaların çoğunda romatoid faktör negatiftir (22).

Gözde ağrı, kızarıklık yapmadığından ve küçük çocukların şikayetlerini anlatamaması nedeniyle ciddi komplikasyonlar gelişene kadar üveitin tanısı gecikebilir. Bu nedenle artrit tanısı konulduktan sonra çocuklar rutin tarama programına alınarak 3-6 ay aralarla biyomikroskopik muayeneye çağırılmalıdır. En sık gelişen komplikasyonlar bant keratopati, posterior sineşi, katarakt ve glokomdur. Ayrıca erken çocukluk çağında ortam bulanıklığına yol ačan komplikasyonlar ambliyopiye neden olur. Tedavisiz olgularda ve tedaviye rağmen üveit aktivitesi tam baskılanamayan olgularda kalıcı görme kaybı riski yüksektir (1). Tedavide topikal ve kısa süreli sistemik steroidler yanında başta antimetabolitler olmak üzere immunsupresif ajanlar kullanılır. Artrit tedavisinde kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ajanların üveite etkisi yoktur. İmmunsupresiflere dirençli hastalarda biyolojik ajanlara başvurulmaktadır (23).

c- Sarkoidozis

Sarkoidozis hastalarında unilateral veya bilateral ön, arka, intermediyer veya panüveit şeklinde tutulum görülebilir. Olguların %25-50 sinde göz tutulumu görülebilir, %5 olguda ilk bulgu göz tutulumudur. Gözün her tabakası tutulabilir, en sık bulgu akut ön üveittir ve genellikle bilateraldir (24). Sarkoidozis tanısına yönlendiren göz bulguları, granümatöz ön üveitle, tek odaklı veya multifokal korodit, vitreusta kartopu opasiteler ve segmenter periflebit olarak sayılabilir. Cilt tutulumu sıktır. Göz kapağı ve orbita granülomları sıklıkla izlenir. Gözkapağı ve göz küresi konjonktivasında nodüller de izlenebilir ve bunlardan kolaylıkla doku biyopsisi alınabilir. Oküler sarkoidozu olan hastaların %20'sinde arka segment lezyonları ortaya çıkar. Vitreus infiltrasyonları sıktır. Bu infiltrasyonlar yaygın olabileceği gibi sarımsı, beyaz agregatlar biçiminde (kartopu) veya çizgisel (inci dizisi) şeklinde de izlenebilir. Optik sinirde, retina ve koroidde, arka kutupta veya periferde 1/4

Sarkoidozis

- Unilateral veya bilateral ön, arka, intermediyer veya panüveit şeklinde tutulum görülebilir.
- En sık bulgu akut ön üveittir ve genellikle bilateraldir.
- Sarkoidozis tanısına yönlendiren göz bulguları, granümatöz ön üveitle, tek odaklı veya multifokal korodit, vitreusta kartopu opasiteler ve segmenter periflebit olarak sayılabilir.
- Tipik biyomikroskopik bulguları: mutton fat KP'lar, iriste koepe ve busacca nodülleri, inferior ön vitreusta kartopu hücrelerdir.
- Arka segment bulguları: Vitreus infiltrasyonları (yaygın, kartopu veya inci dizisi şeklinde), optik sinirde, retina ve koroidde, nodüler granülomlar, çizgisel ya da segmental periflebit, retina damarlarında tıkanıklıklar, NVE, vitreus hemorajisi, KMÖ, OD ödemidir.

ile 1 OD çapı arasında değişen nodüler granülomlar izlenebilir. Damar çevresinde kılıflanma da oldukça sıktır. Genellikle çizgisel ya da segmental periflebit şeklinde görülür. Venüllerin çevresindeki düzensiz nodüler granülomlar eriyen mum damlası olarak isimlendirilir. Retina damarların tıkayıcı hastalığı özellikle retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve daha seyrek olarak santral retinal ven tıkanıklığı, periferik retinada kapiller perfüzyon bozukluğu ile birlikte retinal neovaskülarizasyon oluşumuna ve vitreus hemorajisine neden olabilir. KMÖ

sıklıkla mevcuttur. Papilödemli olan ve nörosarkoidozlu hastalarda optik sinirin granüloamatöz invazyonu olmaksızın OD ödemi izlenebilir (25). Aktif sarkoidozis üveiti kortikosteroid tedavisine genellikle iyi cevap verir. Bu hastaların bir kısmında hastalık kronikleşir ve İST gerekebilir. Yine de Behçet üveitine göre görme prognozu çok daha iyidir (26).

d- Vogt - Koyanagi - Harada Sendromu

VKH melanositlere karşı nedeni bilinmeyen otoimmün bir reaksiyon sonucu gelişen ve nörolojik sistem, iç kulak, göz ve deri bulguları ile karakterize bir sendromdur. Genellikle 20-50 yaşları arasında, pigmentli ırklar arasında daha sık olarak görülmekte, kadınlar erkeklerden daha sık tutulmaktadır (1).

VKH sendromu tipik olarak 4 evreden oluşur.

Gripal bir enfeksiyona benzeyen prodromal dönemden sonra hastalığın başlangıcında meningeal bulgular, serebrospinal sıvıda lenfosit artışı, işitme kaybı, kulak çınlamasını takiben akut üveitik evrede akut üveit, difüz koroidit, eksüdatif RD ve papillit ile karakterize bilateral granüloamatöz panüveit gelişir. Difüz koroidit sonucu gelişen eksüdatif RD'ı tipik bulgusudur. Kronik evrede retinada ve limbusta depigmente alanlarla bereber poliozis, vitiligo ve alopesi gibi sistemik bulgular görülür. Sunset glow

Vogt-Koyanagi - Harada Sendromu

- Bilateral granüloamatöz panüveite yol açar.
- Difüz koroidit sonucu gelişen eksüdatif RD tipik bulgusudur.
- Dört evresi var:
- 1. Prodromal evre: Gripal enfeksiyona benzer semptomlar, meningeal bulgular, serebrospinal sıvıda lenfosit artışı, işitme kaybı, kulak çınlaması
- 2. Akut üveitik evre: Akut üveit, difüz koroidit, eksüdatif RD ve papillit ile karakterize bilateral granüloamatöz panüveit
- 3. Konvalesan (kronik) evre: Sunset glow fundus (günbatımı kızılılığı) adı verilen tipik klinik gelişir, retinada ve limbusta depigmente alanlarla bereber poliozis, vitiligo ve alopesi gibi sistemik bulgular
- 4. Kronik-rekürren evre: Granüloamatöz iridosiklit atakları ile karakterizedir.

fundus (günbatımı kızılılığı) adı verilen tipik klinik özelliğe karşılık gelecek şekilde, melanin pigmenti kaybı ile birlikte koroidal melanositlerin sayısı azalır. Ayrıca periferik retinada çok sayıda küçük atrofik depigmente lezyonlar vardır. Son evre olan kronik-rekürren evre ise iridosiklit atakları ile karakterizedir.

Tanı için 5 kriter esas alınır:

- 1- Üveitin başlangıcından önce cerrahi ya da penetran travma öyküsünün olmaması.
- 2- Diğer oküler hastalıkları destekleyen klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması.
- 3- Bilateral ön ve arka segmentte oküler tutulum bulgularının varlığı.
- 4-Nörolojik ve işitme ile ilgili bulguların varlığı.
- 5- Cilt bulgularının bulunması.

Bu kriterlerin tümünün bulunması durumunda hastalık komplet VKH olarak tanımlanmıştır. 1,2,3 ile birlikte 4 veya 5'ten birinin varlığı durumunda inkomplet VKH'dan söz edilir. VKH sendromu akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati, sempatik oftalmi, santral seröz retinopati, koroid efüzyon sendromu, koroidin metastatik hastalıkları, posterior sklerit ve seröz dekolman yapan sistemik hastalıkların bulguları ile karışabilir.

Hastalığın ileri evrelerinde katarakt, glokom, subretinal neovasküla-rizasyon, subretinal fibrozis, ERM formasyonu, maküler atrofi ve pigment dejenerasyonu gibi oküler komplikasyonlar sık görülür. Hastalığın seyri sırasında inflamasyon ataklarının sıklığının ve süresinin artması görme keskinliğinde azalmaya neden olur (27).

Akut dönemde yüksek doz sistemik kortikosteroid ile tedavi edilir. Steroid tedavisine yeterli cevap alınamayan veya kronik üveit gelişen hastalarda İST gerekir (1, 28).

e- Multipl Skleroz

MS, etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalık olup, merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve sklerozis ile karakterizedir. Hastalık belirgin olarak 20-40 yaş civarındaki erişkinlerde ortaya çıkmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. MS olgularında, uveal doku ve retina damarlarının inflamasyonuna ait histolojik ve klinik bulgular ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık görülen oküler inflamasyon optik nörittir. Retina periflebiti ve üveit ise MS olgularında daha az olarak karşılaşılan bir

Multipl Skleroz

- MS'le birlikte en sık görülen üveit intermedier ve arka üveittir, granüloamatöz ön üveit ve panüveitler daha az sıklıkta görülür.
- Bu hastalarda görülen intermedier üveit vitreus kondansasyonu, enflamasyonu ve pars planada kartopu görünümü ile karakterizedir.

klirik tablodur. MS'le birlikte en sık görülen üveit intermedier ve arka üveittir, granüloamatöz ön üveit ve panüveitler daha az sıklıkta görülür. Bu hastalarda görülen intermedier üveit, vitreus kondansasyonu, enflamasyonu ve pars planada kartopu görünümü ile karakterize olup, dikkatli bir muayene gerektirmektedir (1, 29). Malinowski ve ark. 54 intermedier üveitli hastada yapmış oldukları çalışmada, 89 aylık takipte %14,8'inde MS, %7,4'ünde ise optik nörit atağı geliştiğini saptamışlardır (30).

f- Enfeksiyöz Olmayan Özgün Üveit Antiteleri

i) Fuchs Üveit Sendromu (Fuchs Heterokromik İridosikliti)

Unilateral, sinsi başlangıçlı, kronik seyirli ve iyi prognozlu bir üveittir. Konjonktival hiperemi olmaması, tüm kornea endotel yüzeyinde yaygın keratik presipiteler görülmesi, iris stromasında diffüz atrofi ve göz renginde açılma olması, posterior sineşi olmaması ve sıklıkla arka subkapsüler katarakt (PSK) görülmesi gibi klinik bulguların birlikteliğine dayanarak tanı konur. Olguların bir kısmında vitreusta kronik hücre ve debris birikerek ortam bulanıklığına yol açabilir. Ancak retinal vaskülit, maküla ödemi gibi arka segment bulgu veya komplikasyonları görülmez. İkincil glokom gelişimi açısından olgular takip edilir. Üveitin tedavisine yönelik steroid tedavisine gerek yoktur. Çünkü steroid tedavisi etkisizdir ve ayrıca katarakt ve glokom riskini artırdığı için önerilmez. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Fuchs üveit sendromu olan hastaların bir kısmında hümör aköz analizi ile rubella virus ve sitomegalovirus antijenleri bulunmuş ve bu enfeksiyon ajanlarının etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (1).

Fuchs Heterokromik İridosikliti

- Unilateral, sinsi başlangıçlı, kronik seyirli ve iyi prognozlu
- Konjonktival hiperemi olmaz.
- Tüm kornea endotel yüzeyinde yaygın KP'lar
- İris stromasında diffüz atrofi ve göz renginde açılma olur.
- Posterior sineşi olmaz.
- Sıklıkla arka subkapsüler katarakt görülür.
- Retinal vaskülit, maküla ödemi gibi arka segment bulgu veya komplikasyonları izlenmez.
- Üveitin tedavisine yönelik steroid tedavisine gerek yoktur. Çünkü steroid tedavisi etkisizdir ve ayrıca katarakt ve glokom riskini artırdığı için önerilmez.

ii) Sempatik Oftalmi

Bir gözün penetran yaralanması veya tekrarlayan intraoküler cerrahi girişimleri sonucunda her iki gözde gelişen nadir bir bilateral granümatöz panüveit antitesidir. Yaralanan gözde açığa çıkan melanosit antijenleri immun sistemi uyarak sağlam gözü de etkileyen otoimmun bir üveite yol açmaktadır. Yaralanmadan günler veya yıllar sonra gelişebilir. Tanı klinik olarak konur, yoğun sistemik steroid ve İST gerekir. Tedaviye dirençli olgularda görme kaybı riski yüksektir. Yaralanan gözde fonksiyonel görme kaybı zaten mevcutsa sempatik oftalmi başladığında ilk on gün içinde o gözün enükleasyonu klasik bir yaklaşım olarak uygulanmış olsa da sağlam gözde bu yaklaşımla üveitin ilerlemesi durdurulamayabilir. Ayrıca son yıllarda kullanıma giren güçlü immunmodulator ajanlar sayesinde her iki gözün de korunması tercih edilmektedir (1).

g- Pars Planit

İdiyopatik intermediyer üveitlerin bir alt grubunu teşkil eder. Pars planada eksuda birikimi tanı koydurucu klinik bulgusudur. Çocuklarda daha şiddetli seyreder. Sinsi başlangıçlı, gözde ağrı ve kızarıklığa yol açmayan, kronik bir üveit formu olması nedeniyle küçük çocuklar ciddi komplikasyonlar gelişene kadar asemptomatik kalabilir. En sık

➤ Sempatik Oftalmi

- Bir gözün penetran yaralanması veya tekrarlayan intraoküler cerrahi girişimleri sonucunda her iki gözde gelişen bilateral granümatöz panüveittir.
- Tanı klinik olarak konur, yoğun sistemik steroid ve immunsupresif tedavi gerekir.

Pars Planit

- Pars planada eksuda birikimi tanı koydurucu
- Gözde ağrı ve kızarıklığa yol açmayan, kronik bir üveit formu
- En sık komplikasyonları vitre kondansasyonu, maküla ödemi ve optik disk ödemi.
- En sık ve görme prognozunu en fazla etkileyen komplikasyonu maküla ödemi olup, bu komplikasyonun geliştiği olgularda yoğun antiinflamatuvar tedavi gerekir.
- Çocuklarda periferik retinoskizis, eksudatif veya traksiyonel RD, neovaskülarizasyon ve kanamalar gibi diğer ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

komplikasyonları vitre kondansasyonu, maküla ödemi ve OD ödemidir. Erken çocukluk yaşlarında başladığında bant keratopati ve ambliyopi gelişimine de neden olur. En sık ve görme prognozunu en fazla etkileyen komplikasyonu maküla ödemi olup, bu komplikasyonun geliştiği olgularda yoğun antiinflamatuvar tedavi gerekir. Ayrıca özellikle çocuklarda periferik retinoskizis, eksudatif veya traksiyonel RD, neovaskülarizasyon ve tekrarlayan vitre içi kanamalar gibi diğer ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda immunsupresif ve hatta biyolojik ajanlarla tedavi gerekebilir (1, 31).

h- Pediatrik Üveitler

Çocukluk çağında görülen üveitler erişkin yaşa göre nadir görülmekte ve tüm üveit olgularının % 5-10' unu oluşturmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da yıllık pediatrik üveit sıklığı 1.000.000'de 4,3-6 arasında, prevelansı 1.000.000'de 30 olarak verilmiştir. Pediatrik üveit kızlarda erkeklere oranla 1,3 kat daha sık görülmektedir. Pediatrik yaş grubunda üveit görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir (32).

Çocukluk çağında görülen üveitlerin bir kısmında gözlerde kızarıklık, ağrı, ışığa hassasiyet gibi şikayetlerin olmayışı, çocuğun kendini ifade edememesi ve hastalığın kronik seyirli olması nedeniyle hastalık geç dönemde tespit edilmektedir. Çocuğun oftalmolojik muayenesi erişkinlere göre daha zor olmakta, tam bir oftalmolojik muayene için çoğunlukla genel anestezi gerekmektedir. Bu durum hastayı ve hekimi %25-33 oranında kalıcı görme kaybı oluşturan katarakt, bant keratopati, glokom, kistoid maküler ödem gibi ciddi komplikasyonlarla karşı karşıya getirmektedir (32).

Pediatrik Üveitler

- Ülkemizde pediatrik üveitlerin etyolojisinde en sık nedenler JİA ve BH'dır.
- Ön üveit, en çok görülen formdur, sonra sırasıyla arka üveit, panüveit ve intermediyer üveit takip etmektedir.
- İdiyopatik üveit sıklığı, ön ve intermediyer üveitlerde arka ve panüveitlere göre daha fazladır. Olguların yarısında idiyopatik üveit bunu sırası ile toksoplazma üveti, JİA, pars planit ve Behçet üveti sıklık sırasına göre verilmiştir
- Ön üveitlerle en sık ilişkili klinik durum JİA'tır.

Erişkinlerdeki gibi çocuklarda da üveitin pek çok nedeni vardır. Genetik, etnik, coğrafik, çevresel faktörlerle birlikte tanısal yöntemler ve hasta seçimi üveitteki etyolojik tanıyı etkilemektedir. Ayırıcı tanıda göz tutulumunun yeri ve hastalığın klinik özellikleri önemlidir (32).

Ülkemizde pediatrik üveitlerin etyolojisinde en sık nedenler JİA ve BH'dır (33).

Daha önce yayınlanmış birçok çalışmada ön üveit, göz içi inflamasyonlarında en çok görülen form olarak belirtilmiştir. Sonra sırasıyla arka üveit, panüveit ve intermediyer üveit takip etmektedir. Yaş, cinsiyet ve anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak tüm araştırmalara rağmen idiyopatik üveit oranı tüm olguların %30-60'ını teşkil etmektedir. İdiyopatik üveit sıklığı, ön ve intermediyer üveitlerde arka ve panüveitlere göre daha fazladır (33).

Ön üveitlerin, sistemik bir birliktelik ile ilişkilendirilmeyen yaklaşık %29-50'sinin ilk tanısında idiyopatik olduğu ve ön üveitlerle en sık ilişkili klinik durumun JİA olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir (34).

JİA üveiti genellikle asemptomatik, kronik ve sessiz seyirlidir. Bu nedenle uzamış ve kontrolsüz kalmış inflamasyona bağlı olarak görmeyi tehdit eden katarakt ve bant keratopati gibi komplikasyonların oluşma ihtimali oldukça fazladır. Glokom ve hipotonide görmeyi tehdit eden diğer önemli komplikasyonlardır. Tuğal-Tutkun ve ark. tarafından JİA üveitlerinde katarakt %71, bant keratopati %66 ve glokom %30, Kadayıfçılar ve ark. tarafından sırasıyla %47.3, %38.2 ve %21.8 olarak bildirilmiştir (33).

JİA

- JİA üveiti genellikle asemptomatik, kronik ve sessiz seyirlidir.
- Görmeyi tehdit eden katarakt ve bant keratopati gibi komplikasyonların oluşma ihtimali oldukça fazladır.

Primer olarak vitreus ve perifer retina tutulumu ile seyreden intermediyer üveitler pediyatrik üveitlerin yaklaşık %25'lik kısmından sorumludur. Çoğunlukla bilateral ve asimetrik seyirlidir. Etiyolojide MS, sarkoidoz, Lyme hastalığı gibi patolojiler suçlansa da, sıklıkla idiyopatiktir. Pediyatrik yaş grubunda görsel prognoz açısından sıkı takip gerektiren panüveitler sıklıkla bilateral seyir göstermekte ve etiyolojide ülkemizde toksoplazma ile BH öne çıkmaktadır (35). Ülkemizde hemen her yaş grubunda üveitin önde gelen bir sebebi olan Behçet üveitinde katarakt, makülopati, papillit ve retinal ven dal tıkanıklıkları sık görülen komplikasyonlardır. Ülkemizde ve diğer Akdeniz toplumlarında sıkça görülen ailesel akdeniz ateşi (AAA) de ön üveit ve panüveit etiyolojisinde nadir olarak yer almaktadır. AAA hastalarında üveit gelişmesi nedeniyle AAA ve BH arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. Özellikle panüveiti olanlarda immünsüpresif tedavi sıklıkla gerekmekle birlikte, oküler komplikasyonlar açısından hastalar yakından takip edilmelidir (33).

6- ÜVEİT TEDAVİSİ

Üveitte tıbbi tedavinin amacı inflamasyonu etkin biçimde kontrol altına alarak, yapısal ya da fonksiyonel komplikasyonlara (katarakt, glokom, KMÖ, hipotoni) bağlı görme kaybı riskini ortadan kaldırmak ya da azaltmaktır. Üveitli hastaların tedavisi planlanırken mutlaka öncelikle üveitin enfeksiyöz olup olmadığı saptanmalıdır. Enfeksiyöz üveitlerde etkene yönelik antibakteriyel, antiviral veya antiparaziter tedavi verilmesi gerekir. Aksi takdirde, etkene yönelik ilaç verilmeden steroid veya İST başlanması, gözün kaybına neden olabilir, hatta hayatını tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (36).

a- Topikal Tedavi

İritis veya iridosiklit olan gözlerde ön segmentteki inflamasyonu baskılamak için topikal kortikosteroidler kullanılır.

Prednizolon asetat, prednizolon fosfat, deksametazon gibi güçlü kortikosteroid içeren preparatlar kullanılır. İnflamasyonun şiddetine göre her saat başı bir damla olarak başlanıp inflamasyon geriledikçe doz aralıkları azaltılarak

Pediyatrik İntermediyer Üveitler

- Pediyatrik üveitlerin yaklaşık %25'lik kısmından sorumludur.
- Çoğunlukla bilateral ve asimetrik seyirlidir.
- Etiyolojide multipl skleroz, sarkoidoz, Lyme hastalığı gibi patolojiler suçlansa da, sıklıkla

kullanılır. Arka yapışıklık oluşumunu önlemek ve siliyer spazmı çözerek ağrıyı ve fotofobiyi azaltmak amacıyla sikloplejik ve midriyatik damlalardan yararlanılır (36).

b- Lokal ve Göz İçi Steroid Uygulamaları

Steroidler peribulber, retrobulber, subtenon, subkonjonktival ve intravitreal enjeksiyonla veya intravitreal implantlar şeklinde uygulanabilir. Unilateral üveitlerde sistemik steroidlerin yan etkisinden kaçınarak üveitin tedavisi için, KMÖ gelişen gözlerde ödemin tedavisi için lokal steroid enjeksiyonlarına başvurmak gerekebilir (36).

c- Sistemik Steroid Tedavisi

Steroidler üveit tedavisinin temel taşlarındandır. Ancak potansiyel yan etkilerinden korunmak için aşağıdaki gibi spesifik endikasyonlarda kullanılmalıdır;

- ✓ Gözdeki aktif inflamasyonun tedavisi
- ✓ KMÖ gibi komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- ✓ Retina, koroid ya da optik sinirdeki inflamatuvar infiltrasyonun azaltılması

Aktif inflamasyonun baskılanması için inflamasyonun şiddetine göre, intravenöz pulse, intramusküler veya oral steroid tedavisi uygulanır ve inflamasyon geriledikçe doz azaltılarak kesilmeye çalışılır. Devamlı steroid kullanımı 5-10 mg /gün'den fazla olmamalıdır. Eğer 5-10 mg/gün'den daha yüksek bir doza ihtiyaç duyuluyorsa steroidi azaltabilen immunsupresif tedavilere geçilmelidir.

Steroidler kronik alevlenmeleri olan hastalarda her zaman endike değildir. Aynı durum Fuchs heterokromik iridosiklit veya maküler ödemin eşlik etmediği pars planitler için de geçerlidir. Steroidler ile akut dönemde hızlı yanıt alınabilse de özellikle yüksek dozda kullanılan steroidlerin yan etkileri arasında; psikolojik bozukluklar, hipertansiyon, hiperglisemi, mide-barsak ülserlerinden hemoraji, enfeksiyonlar, katarakt, glokom, çocuklarda büyüme geriliği, Cushingoid görünüm, kas zayıflığı veya kaybı, pankreatit, pulmoner emboli, tromboflebit, osteoporoz, hirsutizm, iştah ve kilo artışı vb. sayılabilir (36).

d- İmmunsupresif Tedavi

İmmunsupresif ilaçların pek çok alt grubu vardır. Bunlar arasında antimetabolitler, T- hücre sinyal inhibitörleri, alkileyici ajanlar ve biyolojik yanıt düzenleyiciler sayılabilir. İmmunsupresif tedavi (İST) başlangıcından haftalar sonra bile cevap alınamayabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla çoğu hastada immunsupresif ilaçlar etki etmeye başlayana kadar steroid tedavisine devam edilmeli, o noktadan sonra steroid dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır.

❖ *Antimetabolitler*

Azatioprin, metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MM) antimetabolit ilaç grubunu oluşturmaktadır.

Pürin nükleosid analogu olan **Azatioprin**, DNA çoğalmasına ve RNA transkripsiyonuna engel olur. 2,5 mg/kg/gün olarak uygulanır. BH’nda göz tutulumu olmayan grupta üveit olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca intermediyer üveiti olan hastalarda, VKH sendromunda, sempatik oftalmide ve nekrotizan skleritte faydalı olduğu saptanmıştır. En sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir (bulantı, mide rahatsızlığı ve kusma gibi). Bu yan etkiler çok yaygın olup ilacın kesilmesini gerektirebilir. Üveit için kullanılan dozun kemik iliğini baskılaması çok nadirdir. Geri dönüşümlü hepatotoksisite yapabilir. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) 4-6 haftada bir tekrarlanmalıdır (37).

İmmunsupresif Ajan Endikasyonları:

- Steroid tedavisi azaltıldığında veya kesildiğinde reaktivasyon olan steroid bağımlı hastalarda
- Steroid tedavisine yeterli cevap alınamayan hastalarda
- Steroid tedavisinin verilemediği hastalarda
- Körlük riski yüksek olan ve daha yoğun tedavi gereken üveit hastalarında

Bir folik asit analogu ve dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan **Metotreksat**, deoksiribonükleik asit (DNA) çoğalmasını engeller ancak antiinflamatuar etkisini adenozinin ekstraselüler alana salınması ile sağlar. Yapılan çok sayıda çalışmada metotreksatın JİA bağlantılı iridosklit, sarkoidoz, panüveit ve sklerit gibi pek çok üveit tipinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri azaltmak için eşzamanlı olarak 1 mg/gün folat verilir. Metotreksatın tam anlamı ile etki gösterip, oküler inflamasyonu kontrol etmesi 6 ayı bulabilir. Gastrointestinal rahatsızlıklar,

hepatotoksisite, siroz gibi yan etkilere neden olabilir. Teratojeniktir. Yan etkilerinin takibi için 4-6 haftada bir tam kan sayımı ve KCFT yapılmalıdır. İlacın JİA tanılı çocuklarda oldukça yüksek tedavi başarı olduğunu ileri süren yayınların olması nedeni ile JİA tanılı çocuklarda İST için ilk tercih olarak kullanılmaktadır.

Üveit Tedavisinde Kullanılan Konvansiyonel İmmüsupresif Ajanlar

➤ Antimetabolitler

Azatioprin, metotreksat ve mikofenolat mofetil

➤ T Hücre Sinyali İnhibitörleri

Siklosporin, takrolimus ve sirolimus

➤ Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid ve klorambusil

Mikofenolat mofetil hem inozin monofosfat dehidrogenazı hem de DNA çoğalmasını inhibe eder. Etkisini çabuk gösterir, başarılı oküler inflamasyon için medyan zamanı yaklaşık 4 aydır. Gastrointestinal bozukluklar ve diyare gibi yan etkilere neden olabilir. Azatioprine göre yan etkisi çok daha düşüktür ve çok az sayıda hasta ilacı tolere edemez. Yapılan çalışmalarda yetişkin ve çocuklarda kronik üveit tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (37, 38). Ancak bu ajan ülkemizde, diğer antimetabolitlerin tersine endikasyon dışı Sağlık Bakanlığı onayı ile temin edilmektedir.

❖ T Hücre Sinyali İnhibitörleri

Bu grupta siklosporin, takrolimus ve sirolimus bulunur.

Siklosporin en sık kullanılan bağışıklık düzenleyici ilaçlardan birisidir. T hücrelerinin lenfokin üretimini baskılayarak etki gösterir. BH ve VKH sendromunda görülen intermediyer üveit ve çeşitli arka üveitlerin tedavisinde etkilidir. BH gibi alevlenme ve remisyonla giden olgularda uzun süre kullanılması gerekmektedir.

Siklosporinin etkisi azathioprinden daha erken başlar. Nefrotoksisite ve hipertansiyon siklosporinin en sık yan etkisidir (37). Ciddi nefrotoksisite riski nedeniyle günümüzde siklosporin en yüksek 5mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Siklosporin ile azatioprin kombinasyonu her iki ajanla monoterapiden daha güçlü etkiye sahiptir ancak özellikle enfeksiyon riski açısından hastalar yakın takip altında olmalıdır. Siklosporin başlanacak olan hastalarda nörolojik tutulum olmadığından emin olunmalıdır. Nörolojik tutulum varlığında siklosporin kontrendikedir (39). Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli konu, siklosporin tedavisi alan hastaların kompliyansının iyi olması gerektiğidir. Tedavinin ani sonlandırılması veya doz atlanması durumunda “*rebound*” şeklinde şiddetli ataklar ortaya çıkmaktadır (1).

❖ *Alkilleyici Ajanlar*

Alkilleyici ajanlar arasında siklofosfamid ve klorambusil bulunmaktadır. Bu ilaçlar sadece diğer İST ile kontrol edilemeyen üveitlerin tedavisinde kullanılırlar. En kaygı verici yan etkileri habis kanser olasılığını arttırmalarıdır (37).

Siklofosfamid en çok BH, sempatik oftalmi, romatoid artrit nekrotizan skleritte kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılamasıdır. **Klorambusil** BH ve sempatik oftalmide kullanımında iyi neticeler bildirilmiştir (37).

Alkilleyici ajanlar yan etki riskleri nedeniyle günümüzde daha az kullanılmakta, daha çok sistemik vaskülitte eşlik eden oküler inflamasyonlarda tercih edilmektedir (1).

e- Biyolojik Ajanlar

Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde kullanılmakta olan immunsupresan ajanlar, bağışıklık sistemini genel olarak baskılamakta veya saptırmaktadırlar. Bu tedavi yöntemlerinin sebep oldukları ciddi yan etkiler ile tedaviye dirençli olgular, hekimleri yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Son yıllarda araştırılan biyolojik ajanlar, inflamatuvar süreçteki özgün molekülleri (proteinleri) etkileyerek bağışıklık sisteminde daha sınırlı ancak etkin bir tedavi sağlamaktadırlar. Biyolojik ajanlar, moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir. Bu ajanların büyük çoğunluğu monoklonal

antikorlardır. Konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalar için alternatiflerdir (38).

Bu ilaçlar üveit tedavisinde birincil veya ikincil basamak tedavi olarak Off-label şekilde kullanılmaktadırlar. Özellikle konvansiyonel İST'lerin yetersiz kaldığı veya bu tedavilere cevapsız hastalar için kullanılırlar. Biyolojik tedavi ajanları içinde , özellikle infliksimab ve adalimumab tedaviye dirençli üveitlerin tedavisinde oldukça hızlı etki gösterir. Golimumab, abatacept, canakinumab, gevokizumab, tocilizumab ve alemtuzumab gibi diğer ajanlar üveit tedavisinde büyük gelecek vaad etmektedir. Bu ilaçları kullanan hastaların

doğru izlemi ile hastaların hayat kalitelerini artırmakta ve eşzamanlı sistemik hastalık tutulumlarına da iyi gelmektedir. Hem yüksek maliyet hem de uzun dönemdeki kısıtlı güvenlik verileri nedeni ile bu ilaçlar ilk basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır (38).

Son yıllarda kullanıma giren interferon özellikle BH'nın klasik tedaviye dirençli üveitinde kullanılmaktadır. Anti-tümör nekroz faktör alfa (Anti-TNF α) monoklonal antikorları, dirençli üveiti olup ciddi görme kaybı riski taşıyan hastalarda sistemik bir kontrendikasyon yoksa son çare olarak verilebilmektedir. TNF inhibitörlerine dirençli hastalarda farklı biyolojik ajanlar denenebilmektedir.

Biyolojik ajanlarla ilgili şimdiye kadar çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, bunlar daha çok vaka takdimleri veya olgu serileri ve kontrolsüz klinik araştırmalardır. Şimdiye dek üveit tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlarla ilgili çalışmalar daha çok TNF- α blokerleri ile olup özellikle de infliksimab ve adalimumab üzerinedir (38).

Şu an için enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde başlıca kullanılan biyolojik ajanlar:

Biyolojik Ajanlar

- Biyolojik ajanlar, moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir.
- Konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalar için alternatiflerdir.

Anti-TNF α Ajanlar

Birinci jenerasyon

- ✓ Etanercept (Rekombinan füzyon proteini)
- ✓ İnfliximab (Fare -insan şimerik monoklonal immunglobulin G1 antikoru)
- ✓ Adalimumab (İnsan şimerik monoklonal immunglobulin G1 antikoru)

İkinci jenerasyon

- ✓ Certolizumab
- ✓ Golimumab

Anti İnterlökin (İL) tedavileri

- ✓ Daclizumab (Anti IL-2 reseptör insan monoklonal antikoru)
- ✓ Anakinra (Anti IL-1 reseptör antikoru)
- ✓ Gevokizumab (Anti IL-1 β monoklonal antikoru)
- ✓ Tocilizumab (Anti IL-6R monoklonal antikoru)
- ✓ Secukinumab (Anti IL-17A antikoru)
- ✓ Rituximab (Anti CD20 monoklonal antikoru)

İnterferonlar

- ✓ İnterferon alfa
- ✓ Rekombinan interferon alfa-2a (Roferon - A)
- ✓ Rekombinan interferon alfa-2b (İntron A)
- ✓ Pegile interferonlar

Sitotoksik İnsan T Lenfosit Antijen 4 (CTLA-4) Füzyon Proteinleri

- ✓ Abatacept

◆ İNTERFERON-ALFA 2A

İnterferonlar ilk biyolojik ajanlardır. İnterferon-alfa 2A (İFN- α) başlangıçta antiviral özellikleri sebebiyle üretilmiş bir sitokin olup immunmodülatuar özelliklerinden dolayı, özellikle BH ve MS tedavisinde kullanılmaktadır. İFN- α lökositler tarafından üretilmekte ve antikor üretimini değiştirmenin yanında, lenfosit proliferasyonunu azaltmakta, T-hücre kökenli ve doğal öldürücü (NK) hücreli sitotoksisiteyi arttırmaktadır (40).

İlk olarak 1980'lerin ortalarında Behçet Hastalığına bağlı konvansiyonel tedaviye dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Uygulanma biçimi cilt altına enjeksiyon şeklindedir. Ancak kullanılan dozlar için belirli bir fikir birliği yoktur. Genellikle günlük 3-9 milyon ünite (MÜ) gibi yüksek dozlarda başlanarak sonrasında doz düşürülür ve (3 MÜ) haftada 2 veya 3 kez uygulanır. Steroidler ve immunsupresif ajanlar etkisini antagonize eder. Bundan dolayı daha önce kullanılmakta olan İST'lar kesilmelidir (41).

İFN- α tedavisi altında retinal neovaskülarizasyonların tamamen regrese olduğunu ve tıkalı retinal damarların reperfüze olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

İnterferon-Alfa

- Özellikle Behçet hastalığında kullanılmakla birlikte, non-enfeksiyöz idiyopatik üveit, birdshot korioretinopati gibi farklı endikasyonlarda kullanılabilir.
- Cilt altına enjeksiyon şeklinde uygulanır.
- Steroidler ve immunsupresif ajanlar etkisini antagonize eder.
- Anti-TNF α tedavilerinin aksine enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaz.
- En sık yan etkisi grip benzeri kırgınlık halidir.
- Diğer yan etkileri (karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, trombositopeni, depresyon, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, kilo kaybı, psöriaziste kötüleşme ve enjeksiyon sahası ülserleridir).

Öte yandan bu ajanın BH dışında non-enfeksiyöz idiyopatik üveit, birdshot korioretinopati gibi farklı endikasyonlarda da başarılı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (42). İFN- α kullanımına bağlı olarak, grip benzeri kırgınlık hali (tedavinin ilk haftasında hastaların

%100'ünde) (41), karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, trombositopeni, depresyon, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, kilo kaybı, psöriaziste kötüleşme ve enjeksiyon sahası ülserleri yan etki olarak tanımlanmakla birlikte, ciddi depresyon dışında genel olarak ilaç bıraktırmayı gerektirecek ciddiyette sorunlar çok nadiren görülmektedirler (43, 44). Anti-TNF α tedavilerinin aksine İFN- α enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaz (41).

◆ TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR- ALFA ANTAGONİSTLERİ

Deneyisel cerrahi modelleri ile yapılan çalışmalar, TNF- α 'nın üveit gelişiminde kilit rol oynadığını göstermektedir. Sıçanlarda yapılan endotoksin üveiti çalışmalarında TNF- α 'nın hümor aköz ve serumda artmış olduğu gösterilmiştir (45). İntravitreal TNF- α enjeksiyonunun, fare ve sıçanlarda akut üveiti tetiklediği gösterilmiştir. İnsanda yapılan çalışmalarda ise serumda artan TNF- α düzeyi tekrarlayan kronik ataklar ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple TNF- α düzeyini azaltacak veya fonksiyon görmesini engelleyecek ajanların kullanımı intraoküler inflamasyonların tedavisinde direkt patogeneze aktif rol alan sitokini hedef aldığından mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir. Biyolojik anti-TNF α ilaçlar ile 1990'lardan itibaren yapılan çalışmalar toplumun %2-3'nü etkileyen eklem, cilt, barsak ve gözü tutan non-enfeksiyöz inflamasyonlarda TNF- α 'nın rolünü pekiştirmiştir (43).

Başlıca TNF antagonistleri infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab'tır. Etanersept dışındaki ajanlar anti-TNF α antikorları veya türevleridir. Doğal antikorlar tek kökenden gelen B hücrelerince üretilirler

ve bu hücreler özgün ağır ve hafif zincirlerin kovalent bağları ile birleşmesiyle oluşan özgün antikör molekülünü oluştururlar. Ancak genetik mühendisliği ile geliştirilmiş olan antikorlar yapısal olarak doğal formlarına benzemekle beraber, gen bölünmeleri veya mutasyonları uyarılarak oluşturulurlar. İnfliksimab, adalimumab ve golimumab tam uzunlukta bivalent IgG

TNF- α Antagonistleri

- İntravitreal TNF- α enjeksiyonunun, fare ve sıçanlarda akut üveiti tetiklediği gösterilmiştir. İnsanda yapılan çalışmalarda ise serumda artan TNF- α düzeyi tekrarlayan kronik ataklar ile ilişkili bulunmuştur.
- Başlıca TNF antagonistleri infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab'tır.

antikorları iken, certolizumab monovalent bir Fab1 antikor parçasının, kovalent olarak polietilen glikol ile bağlanmasıyla oluşmuştur. Certolizumab'ın yapısındaki bu değişiklikler molekülün kompleman bağlama gibi etkilerini ortadan kaldırırken, çözünürlük ve yarı-ömür artışı avantajları olarak izlenmektedir. Etanersept ise genetik mühendisliğinin ürünü olan bir füzyon proteinidir ve insan TNF reseptörü 2 (TNFR2)'nin hücre zarı dışındaki yapısının insan IgG1 proteinin Fc kısmı ile kaynaşmasından elde edilmiştir. Etanersept diğer TNF antagonistlerinden farklı olarak TNF yanında lökotrien $\alpha 3$ 'ü de bağlamaktadır. Ancak bu bağlanmanın in vivo sonuçları ve fonksiyonel etkileri şu an için net olarak bilinmemektedir (43).

TNF α Antagonistleri

- Adalimumab, 40 mg subkutan olarak 2 haftada bir uygulanarak, sürekli ve istikrarlı 4-8 $\mu\text{g/mL}$ serum konsantrasyonu sağlanır.
- İnfliksımab'ın intravenöz uygulanmasından dolayı, elde edilen tepe serum konsantrasyonu, adalimumab ve etanerseptte göre 13-40 kat daha yüksektir ancak uygulamanın 8. haftasında hastaların %20-30'unda, ilaç serumda tespit edilemeyecek düzeylere inmektedir; yani serum konsantrasyonu istikrarsızdır.

İnfliksımab'ın intravenöz uygulanmasından dolayı, elde edilen tepe serum konsantrasyonu, adalimumab ve etanerseptte göre 13-40 kat daha yüksektir. İnfliksımab'ın 3mg/kg dozunda 8 haftada bir uygulanmasından sonra tepe ilaç konsantrasyonu, en düşük ilaç konsantrasyonunun 50 katıdır ancak tedavinin 8. haftasında hastaların %20-30'unda, ilaç serumda tespit edilemeyecek düzeylere inmektedir. En düşük ilaç konsantrasyon değerlerinin ilacın klinik ve farmakodinamik (C reaktif protein seviyesi) cevapları ile ilişkili ve paralel seyrettiği, düşük infliksımab konsantrasyonlarında etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (46).

Adalimumab, 40 mg deri altına, 2 haftada bir uygulanarak, sürekli ve istikrarlı 4-8 $\mu\text{g/mL}$ serum konsantrasyonu sağlanır ki, bu konsantrasyon etkili serum konsantrasyonunun 3-7 katından daha yüksektir. Bu bilgiler enjeksiyon aralarındaki konsantrasyonun terapötik etkinliğini koruduğunu göstermektedir (46).

TNF- α Blokörlerinin Etki Mekanizmaları:

İnflamasyon ve hastalık patogeneezlerinde hem çözünebilir (sTNF) hem de hücre zarı duvarındaki (transmembran-tmTNF) TNF rol oynadığı için, ideal bir TNF antagonistinin her ikisini de bloke etmesi gerekir. Son çalışmalar TNF antagonistlerinin sTNF'i nötralize etme potansiyellerinin farklı olabileceğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar etanersept ve certolizumab'ın benzer potansiyelleri olduğunu ve bu potansiyelin infliksimab ve adalimumab'a göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. İlaçlar yüksek konsantrasyon düzeylerinde iken, sTNF'i nötralizasyon potansiyelleri benzer iken, düşük konsantrasyonlarda etanersept'in potansiyeli çok daha yüksektir (46). Yapılan çeşitli çalışmalarda TNF antagonistlerinin tmTNF'e bağlanarak sitokin üretimini azalttığı saptanmıştır. İnfliksimab ve adalimumab'ın çeşitli interlökin üretimlerini azalttığı ancak bu etkinin etanersept için sınırlı olduğu ortaya konmuştur. Sitokinler üzerindeki bu etki farklılığı da ilaç etkileşimlerinin farklı bir sebebi olabilir (43). İnfliksimab ve adalimumab'ın inflamatuvar süreçlerde yer alan hücrelerin lizisine yol açma etkisi varken, etanerseptin böyle bir etkisi bulunmamaktadır. İnfliksimab, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından AS, Crohn Hastalığı, çocukluk çağı Crohn hastalığı, psöriasis, PsA, romatoid artrit ve ülseratif kolit için endikasyon almış bulunmaktadır. Ancak infliksimabın BH gibi farklı endikasyonlarda kullanımı ile de başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar mevcuttur (26, 47, 48).

Anti-TNF Ajanlar İçin Kontrendikasyonlar (49):

Kesin Kontrendikasyonlar

- Akut ve kronik enfeksiyonlar (kronik bacak ülseri, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu)
- Latent tüberküloz
- Hematolojik maligniteler
- İç organ kanserleri
- Malign melanom
- Demiyelinizan hastalıklar
- Optik nörit
- Konjestif kalp yetmezliği
- Gebelik ve laktasyon

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Hepatit B veya C pozitifliği
- HIV pozitifliği veya AIDS varlığı

Anti-TNF α ajan kullanımı öncesinde yapılması gereken laboratuvar tetkikleri (49):

- Tam kan sayımı
- Biyokimya (üre, kreatinin ve elektrolitler, karaciğer fonksiyonları)
- Akciğer grafisi
- Tüberkülin cilt testi (PPD)
- Tam idrar tetkiki
- Otoantikör tespiti (ANA ve anti ds-DNA)
- Anti-HIV
- Anti-HBs, anti-HCV
- Kontrendikasyonların ekarte edilmesi

İNFLİKSİMAB

İnfliksimab (Remicade®), monoklonal antikör yapısında bir TNF antagonisti olup, TNF- α 'ya yüksek bir affinite ve özgünlük ile bağlanmaktadır. İnfliksimab şimerik yapıda bir antikör olup, Fc bölgesi insan protein yapısında iken, Fab bölgesi fare kökenlidir (43). İnfliksimab (ve adalimumab) TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonlarını, sTNF- α ve tmTNF- α (T hücreleri ve diğer immün kökenli hücrelerin dış membranlarında bulunan) bağlanarak veya TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasına engel olarak baskırlar.

BH'nda kanıta dayalı tedavi önerilerini ortaya koymak amacıyla 8 ülkeden multidisipliner 15 uzmanın oluşturduğu bir komitenin çalışması sonucunda yayınlanan EULAR (European League

İnfliksimab

- İnfliksimab şimerik yapıda bir antikördür.
- Behçet hastalığında intraoküler inflamasyonu kontrol etmesi yanında hastalığın nörolojik, eklem, barsak ve genital tutulum gibi farklı dokulardaki bulgularını kontrol etmede başarılıdır.
- VKH, JIA, sklerit, AS, psöriazis gibi çok farklı etyolojilere bağlı intraoküler inflamasyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen FDA tarafından AS, Crohn Hastalığı, çocukluk çağı Crohn hastalığı, psöriasis, psöriatik artrit, RA ve ülseratif kolit için endikasyon almış bulunmaktadır.
- Non-enfektif intraoküler inflamasyonu bulunan olgularda ilacın intravitreal uygulandığında maküla ödeminde ve görme keskinliği üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Against Rheumatism) önerilerinden ilk ikisi göz tutulumunu ilgilendirmektedir (50). Buna göre arka segmenti ilgilendiren göz tutulumu olan Behçet hastalarında AZA ve kortikosteroid tedavisi başlanması, şiddetli göz tutulumu olan (görmeyi 2 sıradan fazla azaltan ve/veya retina tutulumu olan) hastalarda azatioprin (AZA) ile kombine siklosporin (CsA) veya infliksimab kullanılması veya alternatif olarak İFN tedavisi uygulanması önerilmektedir (50).

TNF antagonistleri genellikle geleneksel tedavilere dirençli

olgularda kullanılmakla beraber Behçet hastalarında infliksimab ile siklosporinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada tedavi öncesi ortalama üveit atak sayılarının her iki grupta 3,1 olduğu ancak 6 aylık tedavi süresinde bu sayıların infliksimab grubunda 0,4, siklosporin grubunda 1,2 olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Yazarlar infliksimabın atak sayısına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha güçlü olduğunu ancak görsel kazanım açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmiştir (51). Başka bir çalışmada Behçet hastalarında ilaç dozu ile klinik etki arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (52). BH’nda ajanın intraoküler inflamasyonu kontrol etmesi yanında hastalığın nörolojik, eklem, barsak ve genital tutulum gibi farklı dokulardaki bulgularını kontrol etmede başarılı olduğu gösterilmiştir (53, 54, 55). VKH, JİA, sklerit, AS, psöriazis gibi çok farklı etyolojilere bağlı intraoküler inflamasyonların infliksimab ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir (47, 56).

Ayrıca farklı endikasyonlarla non-enfektif intraoküler inflamasyonu bulunan olgularda ilacın intravitreal uygulandığında maküla ödeminde ve görme keskinliği üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (57, 58). Ancak diyabetik maküla ödemi veya yaşa bağlı maküla dejeneresansı olgularında intravitreal infliksimab enjeksiyonunun iyi tolere edilemediği ve

İnfliksimab

- İntravenöz uygulama dozu 5mg/kg’dır.
- İnfliksimab 0, 2, ve 6. haftalardaki yükleme dozlarından sonra 8 haftada bir idame tedavisi şeklinde uygulanmaktadır.
- Ortalama yarılanma zamanı 8,5-9 gündür.
- İnfliksimab tedavisinin en önemli dezavantajı, uygulandığı sürece etkili olması, tedavi sonlandırıldığında atakların tekrarlamasıdır.
- Antişimerik antikorlar gelişerek infliksimab tedavisine direnç geliştirmektedir.

retinaya toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir (59). İlacın intravenöz uygulama dozu 5mg/kg olup, ilaç piyasada 100 mg liyofilize toz halinde bulunmaktadır. Diğer ajanlardan farklı olarak damar yolundan uygulandığı için, hastane koşullarında uygulama gerektirir. İnfliksimab 0, 2, ve 6. haftalardaki yükleme dozlarından sonra 8 haftada bir idame tedavisi şeklinde uygulanmaktadır. Toz halindeki ajanın çözüldükten sonra 250 ml'lik serum fizyolojik içerisinde tatbiki önerilmektedir. Hazırlanan ilacın 3 saat içerisinde uygulanması gereklidir. Tek doz infliksimab enjeksiyonunun 118 µg/ml'lik serum konsantrasyon düzeyi yarattığı ve ortalama yarılanma ömrünün 8,5-9 gün olduğu bildirilmiştir. Ajanın diğer immunsupresifler ile kombinasyonu fırsatçı enfeksiyonlar için riski arttırmaktadır. Ancak düşük doz MTX (7,5-10 mg/hafta) ile kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kombinasyonun ajana karşı gelişebilecek immun reaksiyonu azalttığı düşünölmektedir (43).

İnfliksimaba yanıtız hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastalarda infliksimaba yönelik antikörler gelişebileceğini ve olumlu yanıt veren hastalara göre bu hastalarda ajanın, karaciğer ve dalakta daha fazla tutulduğunu ortaya koymuştur (60).

Kontrollü çalışmaların olmamasına rağmen, eldeki mevcut veriler ile infliksimabın dirençli üveit, entero-Behçet, nöro-Behçet, vasküler BH ve artrit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle BH'nın göz tutulumu ve infliksimab tedavisini irdeleyen çok sayıda olgu sunumu/serisi (61- 63) açık etiketli klinik çalışmalar (64- 68) randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar (51, 69, 70) ile intravenöz infliksimab, tek tedavi olarak, hızlı etki ederek oküler inflamasyonu azalttığı, üveit atak sıklığını azalttığı, kortikosteroidlerin kademeli olarak azaltılmasını sağladığı kanıtlanmıştır. Beş mg/ kg en sık kullanılan doz olup, 6- 8 haftada bir tekrarlayan infüzyonlar uzun dönemde remisyonun devamı için gereklidir. İnfliksimab'ın AZA, CsA veya MTX ile birlikte kullanılması, tek ilaç kullanılmasına göre uzun dönem remisyonda daha etkili olduğu saptanmıştır (71). Orta şiddette yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar piyomiyozit, bir perianal abse ve diğer de non-Hodgkin's lenfomadır (6).

İnfliksimab ile diğer tedavi modalitelerini karşılaştıran uzun vadeli prospektif çalışma henüz mevcut değil. Ancak dirençli Behçet üveiti tedavisinde infliksimab ve siklosporinin karşılaştırıldığı iki adet retrospektif çalışmada, infliksimabın güvenli ve üveit ataklarını azaltmada daha başarılı olduğu saptanmıştır (51, 69).

Prospektif gözlemsel bir çalışmada BH'na bağlı panüveit tedavisinde tek doz infliksimab (5 mg/kg), intravenöz metilprenizolon (1 gr/gün- 3 günlük) ve intravitreal triamsinolon asetonid

(4 mg) karşılatırılmış; tek doz infliksimab ile tedavi edilen hastalarda retinal vaskülit, retinit ve KMÖ'de istatıksel olarak anlamlı şekilde daha hızlı iyileşme sağlanmıştır (70).

Ayrıca üveit tedavisinde kullanılabilen mevcut biyolojik ajanların lokal uygulaması ile çalışmalar yapılmakta Markomichelakis ve ark.'larının yaptığı prospektif, dört haftalık, karşılaştırmasız pilot çalışmada tekrarlayan posterior üveiti olan 15 hastaya, henüz atak başlangıcında tek doz intravitreal infliksimab (1 mg/0,05 ml) enjeksiyonu yapılmıştır. Bunlardan ek İST veya kortikosteroid (KS) almakta olan 11 hastanın durumu izlemde stabil kalmıştır. On üç hasta daha önce hiç anti-TNF tedavisi almamışken, iki hasta daha önce tekrarlayan üveit atakları nedeni ile infliksimab tedavisi almıştır. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ön üveit, vitreus bulanıklığı ve arka segment inflamasyonlarında yararlı etki izlenmiştir. Oküler veya ekstraoküler yan etki izlenmemiştir. Bu çalışma ile sistemik TNF inhibitörlerinin kontrendike olduğu hastalarda, intravitreal infliksimab tedavilerinin bir seçenek olabileceğini gösterilmiştir. Ancak bu uygulamaların faydalı olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte (57), lokal toksisitesine dikkat çeken yayınlar da mevcuttur (59).

Tekrarlayıcı ve özellikle de arka segmenti tutan üveitlerde ümit vaad edici sonuçlar alınmakta ve görme keskinliği artışı sağlayabilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada AS'li anterior üveit insidansının ortalama 6,8/ yıl olduğu 100 hasta TNF inhibitörleri ile tedavi edilmiş ve yıllık ortalama atak sayısı 15,6 olan ve plasebo verilen 100 hasta ile karşılatırılmıştır. TNF blokeri ile tedavi edilen grupta, kontrol grubuna göre istatıksel olarak anlamlı şekilde yıllık ön üveit sayısı daha az olarak saptanmıştır (21).

ADALİMUMAB

Adalimumab (Humira®) yalnız insan peptidlerini içeren rekombinant insan monoklonal Ig G1 antikorudur. Ajan TNF- α ile özgün şekilde bağlanarak, TNF- α 'nın hücre yüzeyi reseptörleri p55 ve p75 ile bağlanmasına engel olur. Ayrıca adalimumab, TNF tarafından uyarılmış olan biyolojik cevapları da baskılar. Adalimumab tedavisi sonrasında inflamasyonun akut faz reaktanları olan C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve kan sitokin düzeylerinin hızla düştüğü bildirilmiştir. Sağlıklı insanlarda 40 mg cilt altı enjeksiyonundan 131 $\pm$ 56 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaştığı görülmüştür. Biyoyararlılık oranı %64'tür. Ortalama yarılanma ömrü 5mg/kg sonrasında 11,8 gün iken,

10mg/kg için 13,3 gün olduğu için genel uygulama 1-2 hafta da cilt altına enjeksiyon şeklindedir (72).

Ajanın intraoküler inflamasyon dışında nörolojik, barsak, eklem ve mukoza tutulumlarında da çok etkili olduğu bildirilmektedir (73). Adalimumab ile BH dışında psöriazis, JİA, AS gibi farklı endikasyonlarda intraoküler inflamasyonun başarı ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir (74).Biester ve ark. (75) çocukluk çağı üveitlerinde yaptıkları bir çalışmada, 17'sinde JİA, birinde ise idiopatik üveit bulunan 18 olguluk serilerinde adalimumabın artrit tutulumunda başarı oranı (%62,5), üveitteki başarı oranı (%88,8) olarak bildirilmiş artrit tutulumunda başarı oranı üveitteki başarı oranına göre düşük bulunmuştur. Ancak artritte klinik yanıt ortalama üç haftada elde edilirken, üveitte klinik tablonun düzelmesi ortalama 6 haftada sağlanmaktadır. İnfliksımab'ın aksine adalimumab'ın intravitreal enjeksiyonunun retina kalınlığı veya görme keskinliği üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (76). Çeşitli yayınlarda farklı etiyolojiler için biyolojik ajan kullanılırken diğer bir ajana geçişin gerek primer hastalığın gerekse eşlik eden üveitin kontrolünü sağladığı ve adalimumab'ın daha etkili olabildiği görülmektedir (77). BH için hem adalimumab, hemde infliksımab ilk tercih biyolojik ajan olarak tercih edilebilir. JİA'de ise adalimumab ilk tercih olmalıdır (38).

Vaka takdimleri (73, 78, 79) ve rektospektif vaka serilerinde (80) adalimumab'ın BH'nda etkili olduğu görülmektedir.

Ayrıca prospektif, gözlemsel bir çalışmada (81) infliksımabın etkisiz, tolerans geliştiği ve infüzyon reaksiyonunun görüldüğü hastalarda, infliksımabın adalimumab ile değiştirilmesi ile tedavide başarı sağlanmıştır.

Golimumab

TNF- α aktivitesini engelleyen diğerk bir humanize anti-TNF- α -monoklonal antikordur da çözünmüş ve transmembranTNF- α 'yı bağlayabilen Golimumab (Simponi®)'tır. Bu ajan, ABD ve Kanada'da RA, PsA, AS ve ülseratif kolit endikasyonları için ruhsatlandırılmıştır. RA, PsA ve AS'de aylık 50 mg'lık scöz enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Birkaç vaka takdimi ve olgu serisinde BH, JİA ve AS'e bağlıdirençli üvetlerde ve idiyopatik retinal vaskülitte başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir (38). Mesquida ve ark.'nın çalışmasında BH'ı bulunan 28 yaşındaki erkek hastada siklosporin, infliksimab ve prednisolon kullanımına rağmen kontrol edilemeyen panüveit, tıkayıcı retinal vaskülit ve KMÖ Golimumab tedavisine geçildikten 5 hafta sonra düzelmiştir (82).

Golimumab çeşitli üveit alt tiplerinde umut vaad eden bir tedavi olarak görölmektedir. Literatürde Golimumab biyolojik ajanların özellikle de diğerk TNF- α antagonistleri ile yetersiz cevap elde edilen ya da bu ajanları tolere edemeyen hasta gruplarına uygulanmıştır. AS hastaları üzerinde devam etmekte olan faz 4 çalışmada Golimumab kullanımı öncesi ve sonrası üveit ataklarının sıklığı izlenmektedir (38).

Golimumab

- RA, PsA, AS ve ülseratif kolit endikasyonları için ruhsatlandırılmıştır.
- RA, PsA ve AS'de aylık 50 mg'lık subkutanöz enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır.
- Birkaç vaka takdimi ve olgu serisinde BH, JİA ve AS'e bağlı dirençli üvetlerde ve idiyopatik retinal vaskülitte başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir.

Certolizumab Pegol

- Özellikle Crohn hastalığı ve RA endikasyonlarında kullanılmak üzere TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir humanize monoklonal antikordur. İnsandaki yarı ömrü 13 gün olup, ayda bir cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanabilmektedir.
- Üveit ile ilgili kullanıma dair bilgi henüz literatürde yoktur.

Certolizumab Pegol

Certolizumab (CimziaR) özellikle Crohn hastalığı ve RA endikasyonlarında kullanılmak üzere TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş bir humanize monoklonal antikordur. Ajanın yapısında klasik olarak antikor yapısında bulunan Fab kısmı uzaklaştırılırken geride kalan Fc bölgesine polietilenglikol ilave edilmiştir. Bu ilavenin amacı Fc kısmı uzaklaştırılarak küçülen protein yapının azalmış yarı-ömrünü uzatmak ve immunojenitesini azaltmaktır. İnsandaki yarı ömrü 13 gün olup, ayda bir cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanabilmektedir (83). Ajanın yapısında diğer ajanlarda olduğu gibi Fc bölgesi olmadığı için, bu ajan invitro kompleman aktivasyonunu, antikora bağımlı hücrel sitotoksitesiteyi veya apoptosisi indüklememektedir. Ajanın basitleştirilmiş yapısının bir diğer avantajıda üretiminde E. Coli gibi bir bakteri kullanılarak çok daha ucuza mal edilebilmesidir. Literatürde bu ajan en çok Crohn hastalığı ve RA üzerinde araştırılmıştır ve her iki tabloda da etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (43). Üveit ile ilgili kullanıma dair bilgi henüz literatürde yoktur (38).

Diğer Biyolojik Ajanlar

Daclizumab

Daclizumab (Zenapax®), başta aktif T hücreleri olmak üzere immun sistemdeki hücreler üzerinde bulunan, IL-2 reseptörü üzerinde bulunan alfa alt-ünitesi (CD25)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Daclizumab'ın öncelikle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ve diğer kalp, pankreas, karaciger gibi solid organ

Diğer Biyolojik Ajanlar

- Daclizumab
- Alefacept
- Rituksimab

nakillerinde akut rejeksiyonu önlemede başarılı olduğu bildirilmiştir (84). VKH hastalığı, Birdshot koroidoretinopati ve idiopatik non-enfektif intraoküler inflamasyon sebebiyle inflamasyonun kontrol edilemediği 5 hastada daclizumab'ı 0. günde 8 mg/kg, 14. günde 4 mg/kg yükleme dozlarını intravenöz uyguladıktan sonra 4 hafta arayla idame dozlarını 2 mg/kg sc olarak uyguladıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar 12 aylık takibi dolduran dört hastalarında da inflamasyon tamamen kontrol altına alınırken ilaca bağlı ciddi bir yan etki görmediklerini bildirmişlerdir. Ancak aynı grubun standart tedavi alan Behçet hastalarında

ilave daclizumab tedavisini plasebo ile karşılaştırdıkları yayınlarında, daclizumab ilavesinin intraoküler inflamasyonun kontrolünde plaseboya göre anlamlı bir fayda sağlamadığı kaydedilmiştir (85). Nussenblatt ve ark. non-enfektif (idiopatik, VKH, sarkoidoz) intraoküler inflamasyonu olan 10 hastalık serilerinde ajanın başarı oranını %80 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar 1 yıllık süre içerisinde hiçbir hastada ajana karşı antikor gelişmediğini vurgulamışlardır (86). Literatürde bu ajanı çocukluk çağı üveitlerinde sarkoidoz, keratoüveit veya idiopatik üveit ve JIA endikasyonlarında erişkinlerde ise MS, sarkoidoz, idiopatik üveit ve VKH endikasyonlarında kullanan yayınlar mevcuttur. Bu ajan ile en sık bildirilen yan etkiler ise yorgunluk, baş ve karın ağrısı, bulantı, geçici lökopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, vücutta ekzamatöz döküntü ve HZV aktivasyonu olarak bildirilmiştir (43). Üveit ile ilgili ümit vaat edici sonuçlara rağmen, alternatif ilaçların daha etkin olması ve güvelilik ile ilgili endişeler nedeni ile 2009 yılında üretimden kaldırılmıştır (38).

Alefcept

Alefcept (Amevive®) T hücreleri üzerindeki CD2 reseptörüne karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış bir IgG1 antikorudur. Alefceptin bağlanması efektör T hafıza hücrelerinin aktivasyonuna engel olmaktadır. Ayrıca T hücrelerinde apoptosizi uyarak efektör T hafıza hücrelerinde selektif bir azalmaya sebep olarak, inflamatuvar süreci değiştirmektedir. Alefcept 12 hafta süresince haftada bir 15mg kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Daha çok psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır (43).

Efalizumab

Efalizumab (Raptiva®), lökosit fonksiyon-ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in alt parçası olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Efalizumab'ın CD11a'ya bağlanması, LFA-1'in interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) bağlanmasına engel olmakta ve bu şekilde T hücrelerinin aktivasyonu, göçü gibi çeşitli inflamatuvar olayların başlaması veya sürmesi süreci bozulmaktadır. CD11a, B lenfositleri, monosit, makrofaj gibi hücrelerin yüzeyinde bulunduğu için, ajan T hücreleri dışında diğer hücrelerinde aktivasyon, migrasyon ve fonksiyonlarını bozmaktadır. İlaç liyofilize toz olarak hazırlanmış olsa da, hazırlandıktan sonra cilt altına enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (72). Literatürde, bu ajan

ile topikal ve sistemik steroidler ve immünmodülatuar ilaçlara dirençli bir otoimmün üveit vakasında göz içi inflamasyonu ve maküla  demininin başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Ancak ilaç progresif multifokal l koensafalopati insidansını attırması nedeni ile piyasadan çekilmiştir (38).

Rituksimab

Rituksimab(Rituxan ), B hücrelerine  zg n CD20 proteinine karşı geliştirilmiş bir  imerik antikordur. CD20 yalnızca pre-B ve olgun B lenfositler üzerinde bulunmakta ancak kök hücrelerinde bulunmamakta ve hücreler plazma hücrelerinde d n  meden kaybolmaktadır. Bu sebeple ajan, CD20+ B hücrelerinin sayısında özgün bir azalmaya yol açmaktadır. Bu antikor insan kompleman sistemi ve etkili bağışıklık sistemi hücreleri aracılığıyla, hücrelerde kompleman bağımlı parçalanma ve antikor bağımlı sitotoksisiteye yol açar (43). Bu ajan öncelikle lenfoma ve lösemi gibi malignitelerde kullanılmakla beraber, bu ajanın RA, Wegener granülomatozu, Sjögren sendromu gibi farklı otoimmün hastalıklarda başarıyla kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur (87). Bu ajanın oküler inflamasyonların kontrolündeki etkinliği ile ilgili yayınlar kısıtlı olsa da, bu endikasyonlarda başarılı sonuçlar sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur (38).

Bunların dışında ustekinumab, abatacept, anakinra, rilonacept (IL-1 blokör), tocilizumab (anti-IL-6 receptör antikor), ocrelizumab, ofatuzumab (anti-CD20 antikor) TNF blokorlerine cevap vermeyen hastalarda farklı endikasyonlarda başarılı sonuçlar göstermişlerdir (43).

f- TNF-  Antagonistlerinin Güvenilirlik ve Risk Faktörleri

TNF-  blokorlerinin kullanımı ile ilgili hekimleri endi elendiren en önemli başlıklar gelişmesi muhtemel maligniteler ve ciddi enfeksiyonlardır. Bongartz ve ark. RA hastalarında infliximab ve adalimumab'ı plasebo ile kar ıla tırmı lar ve her iki ajanın da ciddi enfeksiyon ve malignite riskini arttırdığını ancak malignite riskinin doz ile ilişkili olduğunu ortaya koymı lardır. Ancak bu çalışmada yazarların çalışmanın zayıf yönü olarak belirttikleri gibi, hastaların tamamı bu iki ajanı kullanmadan önce veya kullanırken beraberlerinde metotreksat başta olmak üzere diğer immüsupresif ajanları geçmişte kullanmış veya halen

kullanmaktaydılar. Bu sebeple artan riskin yalnızca bu ajanlara bağlanması ile açıklanması mümkün değildir (88).

2003 yılında FDA tarafından yayınlanan rapor ile lenfoma dışındaki solid tümör sıklığının bu ajanlar ile artmadığı bildirilmiştir (89). İsveç çalışma grubunun RA hastalarında TNF antagonistlerinin solid kanser gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında genel olarak riskin artmadığını göstermiştir. Hatta yazarlar bu serideki bayan hastalarında meme kanseri riskinin bu tedavi ile anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (90). Bu sonuçlar başka bir çalışma ile de desteklenmiş ve lenfoma dışında malignite sıklığının bu ajanlar ile artmadığını ortaya koymuştur. (91). Üveit literatüründe bu ajanların lenfoma

TNF- α Antagonistleri – Malignite

Hastalarda ortaya çıkan malignitelerin romatolojik hastalığın süreci içerisindeki artmış sıklığa mı, veya kullanılmış olan immünmodulator ilaçların kümülatif etkisi mi ya da yeni kullanılmaya başlanan TNF bloke edici ajanlara mı bağlı olduğu net ortaya konamamaktadır.

riskini artırıp arttırmadığı konusu şu an için net anlaşılamamıştır, bu riskin arttığını belirten yayınlar olduğu gibi riskin artmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Ne yazık ki, üveit literatüründe kullanılan anti-inflamator ajanların, malignite indüksiyon riski ve mortalite riski ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu konuda ABD’de üveit hastalarının yoğun takip edildiği 5 merkezin kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve üveit kontrolünde kullanılan immüsupresanların taşıdıkları mortalite riskleri ve maligniteye bağlı mortalite riski genel toplum ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar TNF antagonistlerinin her iki riski arttırmış olduğunu gösterse de, yazarlar sonuçlarını yorumlarken bu hastalarda eşlik eden ciddi sistemik inflamasyonların ve beraber kullanılan siklofosfamid gibi ajanların olası etkilerinin gözden kaçırılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (92). Farklı araştırmacılar RA hastalarında biyolojik ajanların kullanımından sonra görülen artmış lenfoma riskinin hastalığın doğal seyri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (94).

Biyolojik ajanlar sıklıkla daha önce kullanılan çeşitli immunmodulator ilaçlara yanıt alınamayan olgularda kullanılmakta, bu sebeple bu hastalarda ortaya çıkan malignitelerin RA gibi hastalığın süreci içerisindeki artmış sıklığa mı, veya kullanılmış olan immunmodulator ilaçların kümülatif etkisi mi ya da yeni kullanılmaya başlanan TNF bloke edici ajanlara mı bağlı olduğu net ortaya konamamaktadır. Ancak bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada daha

önce hiçbir immunmodulator ilaç kullanmamış hastalarda etanersept kullanımı sonrasındaki mortalite sıklığı yaş grubu ile tamamen uyumlu olduğu bulunmuştur (95). Bu durumda pek çok yayında bahsedilen artmış malignite riskinden geçmişte kullanılan immunmodulator ajanlar suçlanabilir. Benzer bir çalışmada, Burmester ve ark. adalimumab kullanılan 6 farklı hasta grubundan 19041 hastanın (RA, Psoriasis, PsA, AS, JIA ve Crohn Hastalığı) bilgilerini sundukları yayınlarında, serilerindeki gözlemledikleri artmış malignite riskinin, hastalığın doğal seyri içerisinde (kimi yayınlarda 70 kata kadar çıkmakta) değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yazarlar hastaların mortalite risklerinin hiçbir hasta grubunda genel popülasyondan yüksek olmadığını vurgulamışlardır (96).

Malignitelerin olduğu gibi RA hastalarında enfeksiyon riskinin de arttığı bilinmektedir (97). RA hastalarında sıklıkla kullanılan hastalık-modifiye edici ajanlar, MTX ve TNF antagonistlerinin enfeksiyon risklerinin araştırıldığı çalışmada, 10 mg'ın üzerindeki prednizolon, metotreksat ve TNF bloke edici ajanların riski arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda eşlik eden sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, diyabet ve yüksek hastalık skorlarının bu riski arttırdığı tespit edilmiştir (97). Bu konuda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada TNF- α antagonistleri (2244 hasta etanersept, 2398 hasta infliksimab ve 659 hasta adalimumab), klasik tedavi kullanılan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ciddi enfeksiyon kriteri olarak (hastaların hospitalizasyonu, intravenöz antibiyotik kullanımı ve ölüm gelişimi kabul edildiğinde etanersept, infliksimab ve adalimumabın klasik tedavilere göre riski arttırmadıkları bulunmuştur (89). Benzer şekilde Burmester ve ark. 6610 RA'li hastada adalimumabın etkisini inceledikleri prospektif araştırmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden kardiyak veya pulmoner hastalıklar ve ileri RA aktivitesinin ciddi enfeksiyon için en önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (98). Yazarlar bu hasta grubunda yalnız 21 hastada aktif tüberküloz geliştiğini ve bunların 11'inin ekstrapulmoner olduğunu bildirmişlerdir. İsveç artrit çalışma grubunda da, TNF antagonsitleri ile riskin ilk 2 yıl için hafif artmış olduğunu ancak bu riskin 3. yıldan itibaren ortadan kalktığını ortaya koymaktadır (99). Ancak farklı çalışma grupları bu riskin özellikle ilk 6 ay içinde yüksek olduğunu belirtmektedirler (100).

TNF antagonistlerinin kullanımı ile sıklığı artan önemli enfeksiyon tüberküloz (TB)'dur. Hayvan modelinde yapılan çalışmalar TNF- α 'nın TB'dan korunma açısından çok önemli olduğunu göstermiştir. Fare çalışmaları, TNF- α 'ya yönelik antikörlerin TB reaktivasyonuna sebep olduğunu göstermiştir. Bu temel bilgiler bu ajanlar ile TB enfeksiyonu ve reaktivasyon risklerinin artacağını düşündürmektedir. Bu konuda Fransız çalışma grubunun 3 yıl süresince herhangi bir endikasyonla TNF antagonisti başlanan hastaların bilgilerini derledikleri çalışmalarında 57,711 hasta-yılı bilgilerini sunmuşlardır. Çalışmada TB standart sıklık riskinin genel olarak Fransız toplumunda 8,7/100,000 iken genel olarak TNF antagonisti kullanan hastalarda bu riskin arttığını ve etanersept, infliksimab ve adalimumab için sırasıyla 100,000'de 9,3 (0,0-29,4), 187,5 (0,1-374,8), 215,0 (0,0-521,7) ulaştığını bildirmişlerdir. Ancak yazarlar TB gelişen hastaların tedavi öncesi araştırmalarında olguların yarısından çoğunun TB gelişim açısından risk faktörü taşıdıklarını ve hiçbir hastanın uygun tedaviyi almadığını belirtmişlerdir. Son olarak TB gelişimi açısından bağımsız risk

TNF- α Antagonistleri Enfeksiyon

- TNF antagonistlerinin kullanımı ile sıklığı artan en önemli enfeksiyon tüberkülozdur.
- TNF antagonitleri ile tüberküloz riski özellikle ilk 6 ay içinde artmakla birlikte ilk 2 yıl için hafif artmış olduğunu ancak bu riskin 3. yıldan itibaren ortadan kalktığı bildirilmektedir. Özellikle de ekstrapulmoner başlangıçlı olguların daha sıklıkla izlendiğini bildirilmektedir. TB gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri araştırıldığında, ileri yaş, TB endemik bölgelerde doğmuş olma, ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden kardiyak veya pulmoner hastalıklar ve ileri romatolojik hastalık aktivitesinin tüm ciddi enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleri olduğu bildirilmektedir.
- HIV+ hastalarda ve Hepatit B veya C enfeksiyonlu olgularda antiviral desteği ile birlikte, TNF antagonistlerinin güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir.
- Bu ajanlarla ciddi fungal enfeksiyonun gelişebileceği ve en sık tespit edilen suşların histoplasmosis, candida ve aspergillus olduğunu; fungal enfeksiyonların en sık pnömoni olarak ortaya çıktığını ve konağa ait tespit edilen en önemli risk faktörlerinin de graft versus host hastalığı ve nötropeni varlığı olduğu bildirilmiştir.

faktörleri araştırıldığında, ileri yaş, TB endemik bölgelerde doğmuş olmak, infliksimab veya adalimumab kullanımı ve tedavinin ilk yılı olarak rapor edilmiştir. Bu konuda FDA'in yan etki bildirim veri tabanı kullanılarak yapılan iki çalışma, hem etanersept hem de infliksimab ile TB riskinin arttığını ve özellikle de ekstrapulmoner başlangıçlı olguların daha sıklıkla izlendiğini bildirmektedirler. Bu konuda son yıllarda yapılan başka bir çalışmada hastalığın geliştiği olguların çoğunun TB yaygın olduğu ülke doğumlu oldukları ve sağlık çalışanları arasında anti-TNF kullanılmak zorunda kalınan hastalarda riskin artmış olabileceği belirtilmektedir (43).

TNF antagonisti kullanılan hastalarda araştırılan bir diğer konu da hastalarda eşlik eden Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tedavi sürecinde alevlenip alevlenmeyeceğidir. Bu konuda literatürde bulunan yayınlar genel olarak bu ajanlar ile korkulan senaryonun gerçekleşmediği ve hastalığın alevlenmediği şeklindedir. Hatta tedavi süresince viral gen yükünün takip edildiği çalışmalarda TNF antagonistlerinin plaseboya göre yükü azaltmakta daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple Hepatit B veya C enfeksiyonu düşünülen olgularda antiviral desteği ile birlikte TNF antagonistleri güvenle kullanılabilirler. Benzer şekilde farklı endikasyonlarla TNF antagonisti kullanılmak zorunda kalınan HIV+ hastalarda bu ajanların güvenle kullanılabileceği kaydedilmiştir (43).

İmmunolojik olarak TNF- α 'nın konağın intrasellüler enfeksiyonlara karşı korunmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Hayvan modeli çalışmalarına dayalı gözlemlerde, hücrel immun sistem ve TNF- α salgılanmasının fungal enfeksiyonlara karşı kritik bir rolü olduğu saptanmıştır. Bu konuda literatürde 1 Temmuz 2007 tarihine kadar TNF antagonistleri kullanımı sırasında gelişen fungal enfeksiyonlar Tsiodras ve ark. tarafından derlenmiştir. Yazarlar bu tarihe kadar 281 olguda ciddi fungal enfeksiyonun geliştiğini ve bu olgularda en sık tespit edilen suşların histoplasmosis, candida ve aspergillus olduğunu bildirmişlerdir. Fungal enfeksiyonların en sık pnömoni olarak ortaya çıktığını ve konağa ait tespit edilen en önemli risk faktörleri olarak da graft versus host hastalığı varlığı ve nütropeni gelişimini bildirmişlerdir (43).

Levine ve ark. konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda TNF- α düzeyinin olmayan hastalara göre arttığını bildirmişlerdir. Hayvan çalışmaları yüksek TNF- α düzeylerinin sol ventriküler yetmezliğe ve sol kalp yetmezliğine neden olduğunu göstermiştir. TNF- α 'nın endotel disfonksiyonu, vasküler instabilite ve aterosklerozun progresyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu sebeple TNF- α antagonistlerinin kullanımının bu konuda olumlu katkıda bulunabilecekleri düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar TNF- α antagonistlerinin beklentileri karşılamadığını ve yüksek dozlarda (infliksimab 10 mg/kg) Grade III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Bu sebeple, şu an için genel uygulama bu ajanların kalp yetmezliği Grade III-IV olan hastalarda mutlak kontrendike olarak kabul edilmesi ve Grade I-II hastalarda ise göreceli kontrendike kabul edilmesidir. Buna karşılık Wolfe ve Michaud TNF antagonistlerinin kardiyak risk faktörü bulunmayan hastalarda konvansiyonel tedavilere göre kardiyak yetmezlik üzerine negatif etkilerinin olmadığını ortaya

koymuşlardır. Hatta son çalışmalar RA hastalarında steroidlerin kalp yetmezliği riskini TNF- α blokerlerinden daha fazla yükselttiğini ortaya koymuştur (43).

TNF-a Antagonistlerinin Diğer Yan Etkileri:

- Yüksek dozlarda (infliksimab 10 mg/kg) Grade III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığını göstermiştir.
- Biyolojik ajanların kullanım endikasyonlarından biri de psöriazis veya psöriatik artrit olmakla beraber, literatürde ilaç kullanımına bağlı olarak psöriazis-benzeri bir klinik antitenin indüklenebildiğini belirten yayınlar mevcuttur.
- TNF antagonistleri ile nadir de olsa görülen klinik tablolardan biri MS, optik nörit, ensefalit vb gibi demyelinizan hastalıklardır.
- TNF antagonistleri ile ilişkili bir diğer yan etki de sistemik lupus eritematozis-benzeri tablo gelişme riskidir.
- Klinik pratikte sistemik otoimmün hastalık gelişme riski düşük olduğu için, TNF antagonisti tedavisi sırasında otoantikor takibi önerilmemektedir.
- Bütün biyolojik ajanlar için, kullanıldıkları süre içerisinde canlı aşıların kullanımı kesinlikle önlenmelidir. Yarı ömürleri dikkate alındığında biyolojik ajanlar aşılamadan 4-8 hafta önce sonlandırılmalı ve aşılamadan 2-3 hafta sonra tekrar başlanmalıdır.

Yukarıda bahsedilen biyolojik ajanların kullanım endikasyonlarından biri de psöriazis veya PsA olmakla beraber, literatürde ilaç kullanımına bağlı olarak psöriazis-benzeri bir klinik antitenin indüklenebildiğini belirten yayınlar mevcuttur. Bu konuda yayınlanmış en büyük serilerden birinde 9826 RA hastasının ortalama 2,81 yıllık anti-TNF ajan kullanımı süresince yeni psöriazis tablosu yalnızca 27 olguda bildirilmiştir. Buradaki önemli bir nokta ise, etanerseptin var olan psöriazisi alevlendirirken, antikor şeklindeki antagonistlerin psöriazisi indüklemeleridir (43).

TNF antagonistleri ile nadir de olsa görülen klinik tablolardan biri MS, optik nörit, ensefalit vb gibi demyelinizan hastalıklardır. Mohan ve ark. anti-TNF ajan kullanımına bağlı bildirdikleri 20 demyelinizasyon vakasının 18'inde etanersept, 2'sinde ise infliksimab kullanımına ikincil geliştiğini bildirmişlerdir. En sık izlenen nörolojik semptomların ise parestezi, görsel bozukluklar ve konfüzyon olduğunu bildirmişlerdir. Ancak tüm hastalarda ilaç kesildikten sonra semptomlar kısmi veya tamamen kaybolmuştur (101). TNF antagonistleri ile ilişkili bir diğer yan etki de sistemik lupus eritematozus- benzeri tablo gelişme riskidir. İmmun-mekanizma sebepli tabloların ortaya çıkması, TNF'nin yok edilmesi sırasında artmış T ve B hücre aktivasyonunun, otoantijenler ve yabancı antijenler ile reaksiyonlarına bağlanmıştır. TNF antagonistleri ile tedavi sonrasında başta anti-nükleer antikor (ANA) ve çift sarmallı DNA antikor (antids DNA antikor) olmak üzere çeşitli otoantikorların arttığı bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir araştırmada 7700 infliksimab ve 3800 etanersept kullanan hasta grubunda lupus-benzeri tablo gelişen olgu sayısı yalnız 22 (15 infliksimab ve 7 etanersept) olarak bildirilmiştir (102). Benzer şekilde adalimumab ile yayınlanmış en büyük serilerden biri olan 19000'den fazla hastanın dahil edildiği bir yayında demyelinizan tablo izlenen olgu sayısı 13 iken, lupus-benzeri sendrom yalnız 12 olguda bildirilmiştir (96).

Klinik pratikte sistemik otoimmün hastalık gelişme riski düşük olduğu için, TNF antagonisti tedavisi sırasında otoantikor takibi önerilmemektedir. Bütün biyolojik ajanlar için, kullanıldıkları süre içerisinde canlı aşılarda kullanımı kesinlikle önlenmelidir. Yarı ömürleri dikkate alındığında biyolojik ajanlar aşılamadan 4-8 hafta önce sonlandırılmalı ve aşılamadan 2-3 hafta sonra tekrar başlanmalıdır (72).

2. AMAÇ

Konvansiyonel immunsupresif tedaviye dirençli ve görmeyi tehdit edici enfeksiyöz olmayan üveitlerde biyolojik ajan tedavisinin etkinliğini belirlemek.

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Uvea- Behçet Birimi'nde Eylül 2009-Haziran 2014 tarihleri arasında Behçet Hastalığı ve enfeksiyöz olmayan üveit (AS, RA, pars planit, sarkoidoz ve idiyopatik üveit) tanıları ile izlenen ve tedavilerinde biyolojik ajan (İnterferon alfa 2a, anti-TNF alfa) kullanılan hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. BH ve diğer romatolojik hastalık tanıları uluslararası tanı kriterlerine uygundu (Aşağıda ayrıntılı olarak verildi).

- ✓ BH: Behçet Hastalığı uluslararası çalışma grubu tanı kriterleri
- ✓ Ankilozan spondilit: Modifiye New York tanı kriterleri
- ✓ Romatoid artrit: Romatoid Artrit 2010 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) / Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tanı kriterleri
- ✓ Juvenil idiyopatik/romatoid artrit: Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) tanı kriterleri
- ✓ Sarkoidoz: Uluslararası Sarkoidoz Derneği tanı kriterleri
- ✓ İdiyopatik üveit: Oküler ve sistemik muayene ve tetkikler sonrasında etyolojisi aydınlatılamayanlar, Behçet Hastalığı, Sarkoidoz ve enfeksiyöz patolojiler dışlanarak konuldu.

1. İNTERFERON α 2A TEDAVİSİNE BAŞLAMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

A- İnterferon α 2A (Roferon A®) Tedavisine Başlama Kriterleri:

1. BH tanısı alan hastalar (Tüm hastalarda bulunması gereken kriter)
2. Siklosporin (5 mg/kg)+ azatioprin (2mg/kg) + metilprednizolon (>10mg) tedavisi altında üveit atağı geçiren
3. Siklosporin veya azatioprin intoleransı veya toksisitesi ve tek immunsupresif + metilprednizolon ile atakların baskılanamaması
4. Steroid kullanımının kontrendike olması (osteoporoz, aseptik nekroz, glokom vb.)

5. Klasik tedaviye rağmen fundus floresein anjiografide (FFA) şiddetli diffüz kaçak devamı
6. Dirençli veya tekrarlayan maküla ödemi
7. Dirençli veya tekrarlayan OD üzerinde veya retinada neovaskülarizasyon (sırasıyla NVD, NVE) veya FFA da 5 OD'ten fazla iskemik retinal alanın varlığı
8. Viral hepatit, diğer viral enfeksiyonlar, tüberküloz hikayesi varlığı

B- İnterferon α 2A (Roferon A®) Tedavi Grubundan Dışlama Kriterleri:

1. Beta human korionik gonadotropin (β HCG) pozitifliği veya laktasyonu olan hastalar
2. Malign veya premalign hastalık varlığı
3. Psikiyatri konsültasyonu ile ilacın kullanılamayacağı bildirilen hastalar (ciddi depresyon veya diğer psikiyatrik hastalığı olanlar)
4. Otoimmün tiroidit, ciddi psöriazis, granümatöz hastalık, epilepsi, toksik hepatit, böbrek yetmezliği, lenfopeni vs. gibi kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı

2. ANTİ-TNF α TEDAVİSİNE BAŞLAMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

A- Anti-TNF α (İnfliksımab ve Adalimumab) Tedavisine Başlama Kriterleri:

1. Siklosporin (5 mg/kg)+ Azatioprin (2mg/kg) + Metilprednizolon (>10mg) kombine tedavisine ve/veya İnterferon alfa 2a tedavisine cevapsız enfeksiyöz olmayan intermedier veya arka segment tutulumlu üveitler
2. Steroid tedavisinden kaçınılması gereken enfeksiyöz olmayan intermedier veya arka segment tutulumlu üveitler (osteoporoz, aseptik femur nekrozu...)
3. İFN- α 2a verilemeyen ve konvansiyonel ilaçlara dirençli enfeksiyöz olmayan intermedier veya arka segment tutulumlu üveitler

B- Anti-TNF α Ajan (İnfliksımab ve adalimumab) Tedavi Grubundan Dışlama Kriterleri:

1. Kardiyak yetmezliği, gebelik veya laktasyonu olan hastalar

2. Ciddi enfeksiyon, ciddi vasküler ve/veya nörolojik manifestasyonu olan hastalar
3. Malign veya premalign hastalık varlığı

3. BİYOLOJİK AJAN TEDAVİ PROTOKOLÜ

A. İnterferon α 2A Tedavi Protokolü:

- ✓ Hasta ve ailesinin ilaç, ilacın yan etkileri (grip benzeri semptom ve depresyon vb.) konusunda bilgilendirilmeleri ve onamının alınması
- ✓ Tedaviye başlamadan önce tüm hastalara tam oftalmolojik muayene [EİDGK, Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, biyomikroskopik muayenesinin yapılması ve FFA, optik koherens tomografi (OKT) ve renkli fundus fotoğrafının çekilmesi].
- ✓ Tedavi öncesi depresyon ve diğer psikolojik sorunlar, otoimmün tiroidit, ciddi psöriazis, granülomatöz hastalık, epilepsi, toksik hepatit, böbrek yetmezliği, lenfopeni vs. gibi kontrendikasyon oluşturan durumların sorgulanması ve serolojik testlerle doğrulanması.
- ✓ Tedavi öncesi hemogram, biyokimya (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri), gebelik potansiyeli olan bayan hastalarda β HCG testlerinin yapılması.
- ✓ Psikiyatri konsültasyonu yapılması.
- ✓ Olguların tedavi öncesi ve sonraki ilk gün muayene edilmesi
- ✓ Hastaların ilk ay 15 günde 1, daha sonra 2 ayda 1 kontrole çağırılmaları, bunun dışında şikayetleri olduğunda da ek muayenelerin yapılması
- ✓ İlk doz sonrası 15. günde daha sonra 2 ay aralarla tam kan sayımı ve biyokimya testlerinin tekrarlanması
- ✓ Her takip muayenesinde EİDGK, GİB ölçümü, biyomikroskopik muayene, OKT ve renkli fundus fotoğrafı alınması
- ✓ Arka segmenti içeren üveit atakları, vitreus bulanıklığının ortaya çıkması veya artması, retina damarlarında inflamatuvar kılıflanmanın ortaya çıkışı, vasküler oklüzyon, retinal

hemorajiler, retinal infiltratlar, maküla ödemi (OKT ile tanı) ya da papillit olarak tanımlandı.

- ✓ Tedavi süresince yan etkilerin sorgulanması.
- ✓ Azatioprin ve siklosporinin ilk dozdan itibaren kesilmesi ve NSAİİ 4x1 tablet ile premedikasyon verilmesi.
- ✓ Steroidin mümkün olan en kısa sürede 10 mg altına inilmesi.
- ✓ Tedaviye İFN- α 2a 3 MÜ ile başlanması, 14 gün süresince her gün sc olarak uygulandıktan sonra iki günde bir şeklinde uygulanması
- ✓ Tedavi sırasında hafif-orta ataklarda INF doz artırılması (3 MÜ $\rightarrow$ 4,5 MÜ $\rightarrow$ 6 MÜ)
- ✓ İlk 6 ayda yüksek dozda (6 MÜ) arka segmenti tutan atak gelişmesi tedaviye direnç (6 aydan sonra gelişmesi ilaca tolerans gelişmesi olarak tanımlandı. Bu hastalarda bir üst basamak tedaviye geçilmesi.
- ✓ Bir yıllık remisyondan sonra FFA çekilerek damar duvarı veya OD'ten kaçak olmadığının görülmesi tam remisyon olarak değerlendirildi.
- ✓ Hedef tam remisyon sağlanan hastalarda ilacın kesilmesi olarak belirlendi.

B. Anti-TNF α Ajan Tedavi Protokolü:

- ✓ Hastanın ilaç hakkında bilgilendirilmesi ve onamının alınması
- ✓ Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden endikasyon dışı ilaç kullanımı için onay alınması
- ✓ Tedaviye başlamadan önce tüm hastalara tam oftalmolojik muayene Snellen eşeli ile EİDGK, GİB ölçümü, biyomikroskopik muayenesinin yapılması ve FFA, OKT ve renkli fundus fotoğrafının çekilmesi.
- ✓ Anti-TNF α ajan kullanımına kontrendikasyon oluşturan durumların anamnez, fizik muayene ve gerekli testlerin yapılarak dışlanması:

- Tüberkülozu dışlamak için akciğer (AC) grafisi, tüberkülin cilt testi (PPD), gerekiyorsa Quantiferon testi yapılması, sonuçların Göğüs Hastalıkları konsültasyonu ile anti-TNF α ajan kullanımına engel patoloji olmadığına dair onay istenmesi, Göğüs Hastalıkları hekiminin profilaktik izoniazid kullanılmasını belirttiği hastalarda onların belirlediği süre boyunca hastanın izoniazid alımına devam edip, etmediğinin sorgulanması.
- Hemogram, KCFT, BFT ve tiroid fonksiyon testi (TFT), tiroid antikorlarının bakılması
- Solid organ tümörlerinin ekarte etmek için tiroid ve batin ultrasonu (USG) yapılması
- Kardiyak yetmezliği ekarte etmek için kardioloji konsültasyonu yapılması
- Doğurganlık çağında olan kadın hastalarda β HCG ile gebeliğin ekarte edilmesi, laktasyonun sorgulanması.
- Sistemik enfeksiyonları ekarte etmek için toksoplazma, toksokara, sitomegalovirüs, viral hepatit, sifiliz ve edinsel immun yetmezlik sendromu (AİDS) için serolojik testlerin yapılması
- Anti- flimerik antikor gelişiminin takibi için otoantikorların bakılması.
- ✓ İnfliksimab (Remicade®) için öncelikle intravenöz (iv) infüzyonla (5mg/kg) 0, 2 ve 6'ncı haftada yükleme dozunun verilip bundan sonraki infüzyon aralıklarının hastanın kliniğine göre 4-8 haftada bir olarak düzenlenmesi (8 haftada bir şeklinde başlanıp atak olması halinde 6 haftada bire; yine atak gelişirse 4 haftada bire düşülmesi)
- ✓ Adalimumab için 2 haftada bir 40 mg/0,8 ml lik sc enjeksiyonların yapılması
- ✓ Bu tedavilere anti-flimerik antikor oluşumu ile tedaviye direnç gelişimini önlemek amacıyla en az bir konvansiyonel immunosupresif ilacın (Azatioprin, siklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil) anti-TNF α tedavileriyle kombine olarak verilmesi. Üveit ataklarının kontrol altına alınması durumunda kortikosteroid tedavisinin azaltarak kesilmesi.

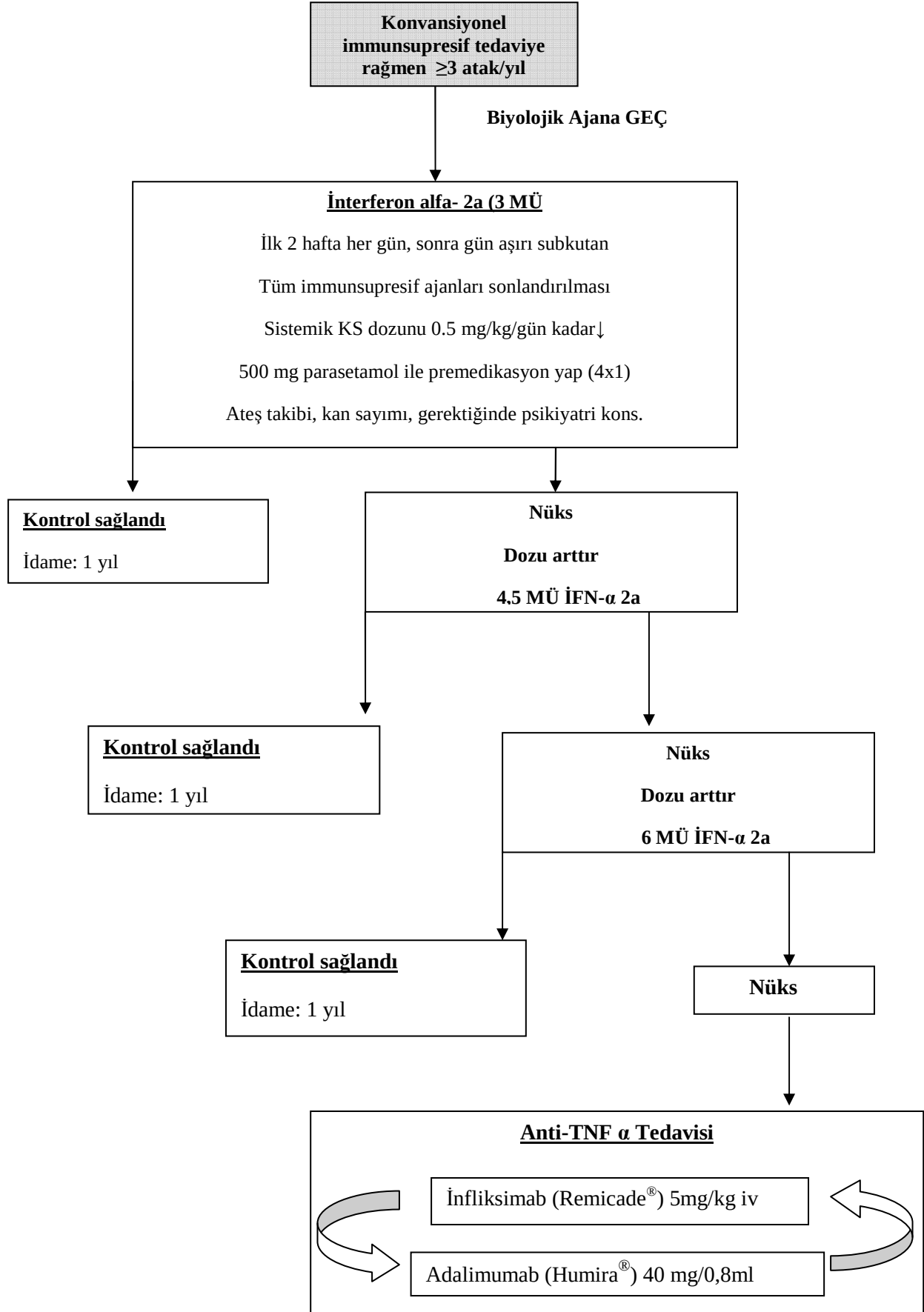
- ✓ Olguların infüzyon veya enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki ilk gün muayene edilmesi, daha sonra 1.ayda ve 1. aydan sonra 2 ayda 1 kontrole çağırılmaları. Bunun dışında şikayetleri olduğunda da ek muayenelerin yapılması.
- ✓ Her takip vizitinde Snellen eşeli ile EİDGK, biyomikroskopik muayene, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, göz dibi muayenesi, OKT ve renkli fundus fotolarının alınması
- ✓ Arka segmenti içeren üveit atakları, vitreus bulanıklığının ortaya çıkması veya artması, retina damarlarında inflamatuvar kılıflanmanın ortaya çıkışı, vasküler oklüzyon, retinal hemorajiler, retinal infiltratlar, maküla ödemi ya da papillit olarak tanımlandı.
- ✓ İnfliksımab için ilk 6 ayda infüzyon aralıklarının kısaltılmasına (4 haftada bir) rağmen arka segmenti tutan atak gelişmesi tedaviye direnç, 6 aydan sonra gelişmesi ilaca tolerans gelişmesi olarak tanımlandı.
- ✓ Adalimumab için 2 haftada bir yapılan enjeksiyonlar ile ilk 6 ayda arka segmenti tutan atak gelişmesi tedaviye direnç; 6 aydan sonra gelişmesi ilaca tolerans gelişmesi olarak tanımlandı.
- ✓ Tedavi süresinde yan etkilerin sorgulanması.
- ✓ İnfüzyon reaksiyonu; infüzyon süresince ortaya çıkan ve infüzyon bitiminden sonra 2 saat devam eden yan etki olarak tanımlandı.
- ✓ İki-dört ay aralarla tam kan sayımı ve biyokimya testlerinin tekrarlanması, AC grafisi, batın ve tiroid USG çekilmesi.
- ✓ Altı ay aralarla serumda otoantikorların (tiroid antikorları, anti nükleer antikor, anti DNA, anti kardiyolipin) bakılması
- ✓ Ciddi enfeksiyon, ciddi vasküler ve/veya nörolojik bulguların gelişmesi durumunda ilacın sonlandırılması
- ✓ Bir yıllık remisyondan sonra FFA çekilerek damar duvarı veya OD'ten kaçak olmadığının görülmesi tam remisyon olarak değerlendirildi.
- ✓ Hedef tam remisyon sağlanan hastalarda ilacın kesilmesi olarak belirlendi.

- ✓ İnfliksimab kullanan hastalarda ilaca karşı direnç veya tolerans gelişmesi durumunda adalimumaba geçilmesi; adalimumab kullanan hastalarda ilaca direnç gelişmesi durumunda ise infliksimaba geçilmesi.

Çalışmanın her iki kolunda da temel ölçütler her hasta için tedavi öncesi ve sonrası yıllık atak sıklığı (atak/yıl oranları), steroid bağımlılığı, EDGK'de artış olarak belirlendi. EDGK'leri snellen eşelinde alınıp minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Version 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerden gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ise gruplararası karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmaları için Wilcoxon testi kullanıldı. Nicel olmayan değişkenler için Ki Kare testi kullanıldı. P değerleri 0,05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİ PROTOKOLÜ



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 61 hastanın 28'i İFN- α 2a, 33'ü anti-TNF α tedavisi aldı.

A. İnterferon- α 2a Grubu:

Behçet Hastalığına bağlı üveit bulunan 28 hastanın 52 gözü İFN- α 2a tedavi grubuna dahil edildi. Tüm hastalarda bilateral tutulum mevcut idi. Hastaların 4'ü birer gözlerinin görmelerini (İki hasta sağ, 2 hasta sol gözlerinin) panüveit atakları ve vazoklüzif vaskülit nedeniyle yitirmişlerdi (İki hastada ftizis bulbi, 2 hastada optik atrofinin eşlik ettiği Behçet sekeli bulgular mevcuttu). Tüm hastalarda verilebilen en fazla sayıdaki konvansiyonel immunsupresif ilaca dirençli, tekrarlayan, şiddetli retinal vaskülit veya panüveit mevcuttu. İFN- α 2a tedavisi öncesinde tüm hastalar en az 1 kez pulse steroid tedavisi almak zorunda kalmışlardı.

Hastaların yaş ortalaması $32,18 \pm 8,27$ (14-51) yıl, 7'si kadın (%25), 21'i erkek (%75) idi. Hastaların 20'si (%71,4) konvansiyonel tedaviye cevapsız, 3'ü (%10,7) NVD, NVE veya intraoküler hemoraji (İOH), 5'i (%17,9) azatioprin, siklosporin veya metilprednizolondan en az birisinin yan etkisi dolayısıyla kullanılamaması nedeni ile İFN- α 2a kullandı. Göz tutulumu, mukokütanöz lezyonlar ve artralji dışında hiçbir hastada başka vital organ tutulumu gelişmedi. Hastaların ortalama izlem süresi $39,93 \pm 19,36$ (6-57) ay olup, ortalama $14,49 \pm 12,47$ (0,76-50) ay süre İFN- α 2a tedavi uygulandı. Tablo-7'de İNF α 2a tedavisi alan hastaların klinik ve demografik özellikleri verildi.

Tablo-7: İnterferon Alfa 2a grubunda yer alan hastaların klinik ve demografik özellikleri

Özellikler	Sayı
Hasta Sayısı	28
Üveit nedeni bir gözünü yitirmiş hasta sayısı	4
Yaş ortalaması	32,18±8,27 (14-51) yıl
Cinsiyet, kadın / erkek	7/21 (%25/75)
<u>Önceki İmmünesüpresif tdv.</u>	
CsA + AZA+Steroid	22 (%78,6)
CsA + Steroid	1 (3,6)
AZA + Steroid	4 (%14,3)
AZA + Anti-TNF α ajan	1 (%3,6)
<u>İFN Geçiş nedeni:</u>	
Konvansiyonel tedaviye cevapsız	20 (%71,4)
NV - İOH	3 (%10,7)
AZA, CsA veya Steroid'den en az birinin kullanılamaması	5 (%17,9)
İzlem süresi	39,93 ± 19,36 (6-57) ay
İFN tedavi süresi	14,49 ± 12,47 (0,76-50) ay

İFN: interferon alfa 2a, TNF α : Tümör nekroz faktör alfa, tdv: tedavi, CsA: Siklosporin A, AZA: Azatioprin, NV: Neovaskülerizasyon, İOH: İntraoküler hemoraji

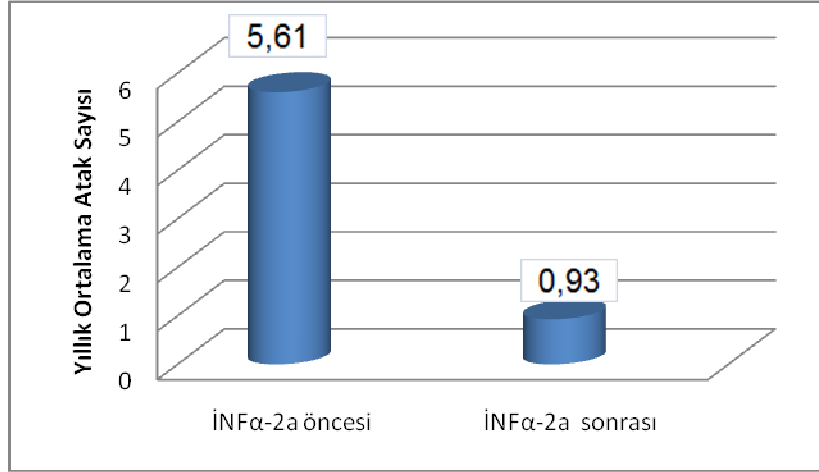
İFN- α 2a kullanım süresi 12 aydan kısa olan 10 hastadan 7'si yan etki, 3'ü ilaç direnci nedeni ile ilaç kullanımı 1 yıldan kısa olmuştur. Yan etki nedeni ile ilacın kesilmek zorunda kaldığı toplam 7 hasta dışında kalan 21 hastanın 38 gözünde ilacın etkinliği değerlendirildi. Tablo-8'de İNF α 2A tedavisi alan hastaların tedavi öncesindeki klinik ve demografik özellikleri daha ayrıntılı verildi.

Tablo- 8: İnterferon Alfa Kullanılan Hastaların Tedavi Öncesi Üveit Özellikleri:

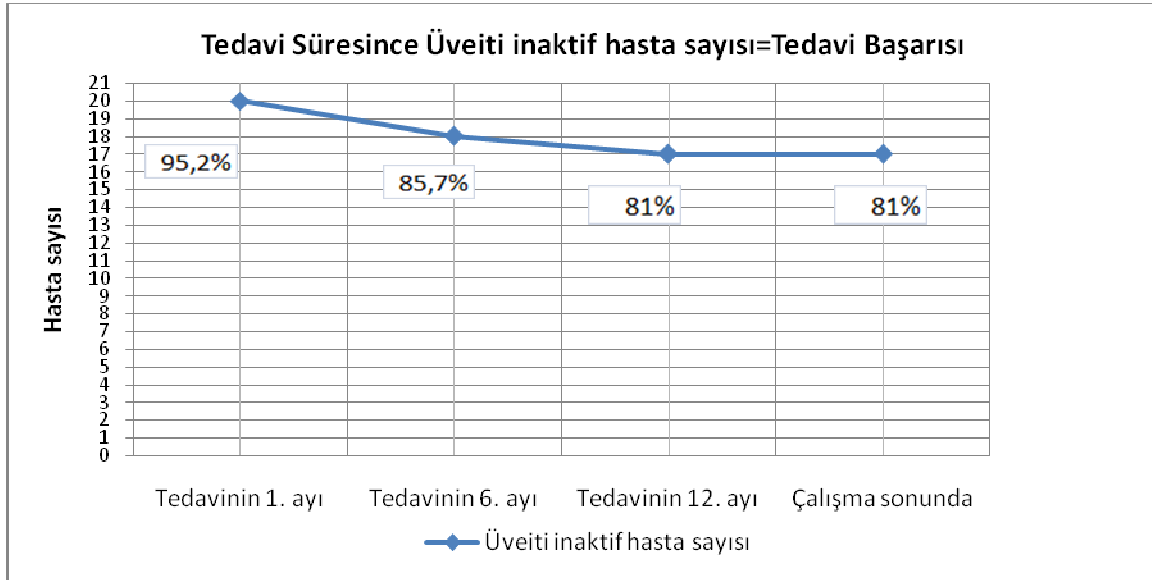
Hasta	Yaş	İÖ Sağ GK	İÖ Sol GK	Doz	İÖ İnflamasyon Lokalizasyonu	İÖ Tedavi
1	40	0,016	0,3	3-4,5-6	ÖÜ, vitrit, okluziv vaskülit, retinit	AZA, CsA, Prednizol
2	35	1	0,2	3	ÖÜ, vitrit, okluziv vaskülit, OD ödemi	AZA, CsA, Prednizol
3	32	1	0,8	3-4,5	ÖÜ, vitrit, retinit, vaskülit	AZA, CsA, Prednizol
4	24	0,3	0,3	6	Panüveit	AZA, Prednizol
5	23	0,05	P-	3 ve 6	ÖÜ, vitrit, okluziv vaskülit	AZA, CsA, Prednizol
6	48	0,1	0,1	3 ve 6	Panüveit	AZA, CsA, Prednizol
7	29	P+P+	0,3	3-4,5-6	Panüveit	AZA, CsA, Prednizol
8	31	0,2	0,3	3	ÖÜ, vitrit, retinit, vaskülit	AZA, CsA, Prednizol
9	47	0,03	0,6	3-4,5-6	ÖÜ, vitrit, okluziv vaskülit, retinit	AZA, CsA, Prednizol
10	28	0,05	0,3	3-4,5-6	ÖÜ, vitrit, vaskülit, İOH	AZA, CsA, Prednizol
11	36	0,05	0,16	3-4,5	ÖÜ, vitrit, İOH	AZA, CsA, Prednizol
12	25	1	0,3	3-4,5-6	ÖÜ, okluziv vaskülit, İOH, retinit	CsA, Prednizol
13	32	0,3	0,1	3	ÖÜ, vitrit, retinal vaskülit	AZA, CsA, Prednizol
14	32	0,001	1	3-4,5-6	ÖÜ, vitrit, retinal vaskülit	AZA, CsA, Prednizol
15	32	0,2	1	3-4,5	Panüveit	AZA, CsA
16	23	p-	0,4	3	ÖÜ, vitrit, okluziv vaskülit, RVDT	AZA, CsA, Prednizol
17	30	0,15	0,016	3-4,5	Panüveit	AZA, CsA, Prednizol
18	38	1	0,001	3	ÖÜ, vitrit, ven+ arter tıkanıklığı	AZA, Prednizol
19	38	1	1	3	Panüveit	AZA
20	27	0,4	0,4	3	Panüveit	AZA, CsA, Prednizol
21	30	1	p+p-	3	Panüveit	AZA, CsA, Prednizol

İÖ: ilaç öncesi, GK: görme keskinliği, ÖÜ: ilaç öncesi, CsA: siklosporin A, AZA: azatioprin, OD: OD, İOH: intraoküler hemoraji, RVDT: retina ven dal tıkanıklığı

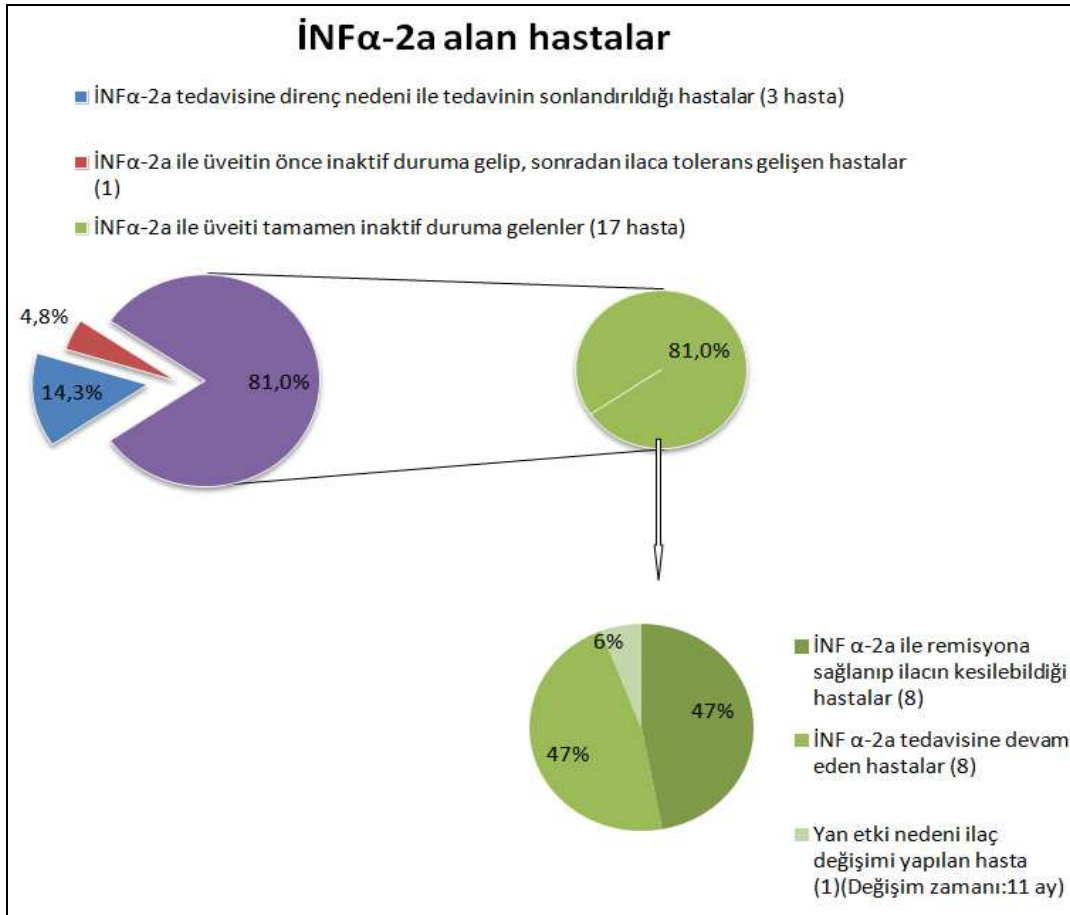
Grafikte 1’de izlendiği gibi İNFα-2a tedavisi ile hastaların tedavi öncesinde 5,61 olan atak sayısı/yıl oranları tedavi sonrasında 0,93’e geriledi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Tedavinin 1. ayında 20 (%95,2) hastada cevap alınırken, 6. ayında 18 (%85,7), 12 ay ve çalışmanın sonunda 17 (%81) hastanın üveiti inaktif hale geldi (Grafik 2).



Grafik 1: İNFα-2a tedavisi öncesi ve sonrası ortalama atak sayıları/yıl oranları:



Grafik 2: Tedavi Süresince Üveiti İnaktif Hastalar



Grafik 3: İFN-α 2a Alan Hastaların Son Durumları

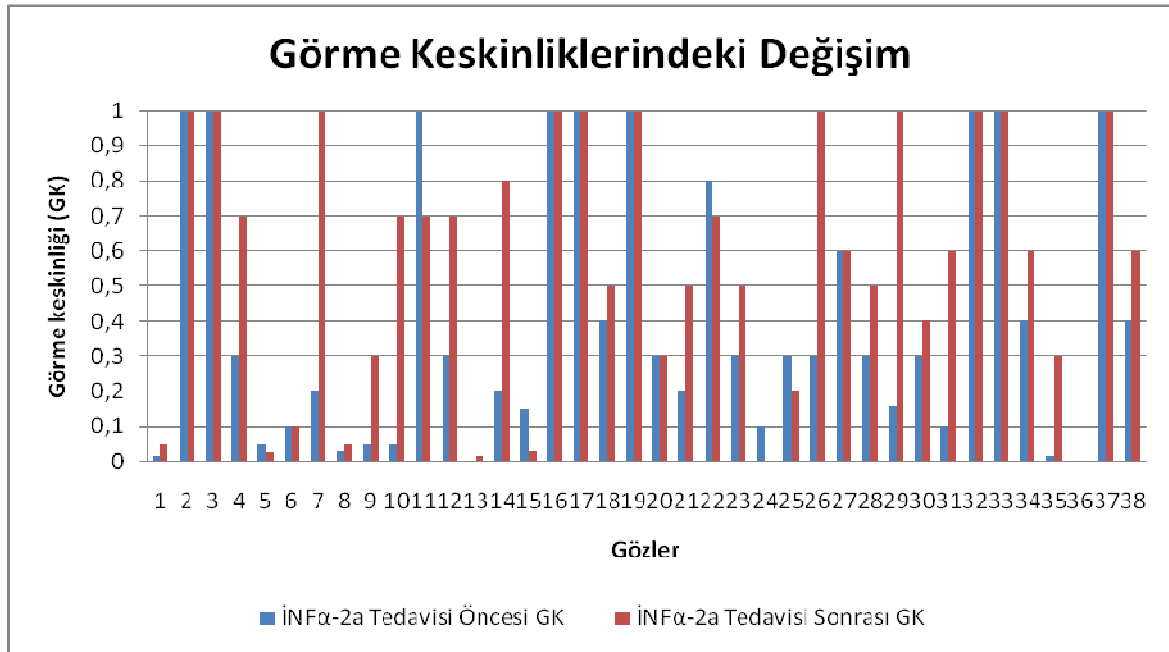
İdame sırasında 7 (%33,3) hastada ortalama 15,41 (12-27) ay takip süresince hiç atak gelişmedi. Toplam 21 hastadan İNFα-2a tedavisinin kesilme kriterlerini karşılayan 9 (%42,9) hastada tedavi kesilebildi. Bu 8 hasta tam remisyon olarak kabul edildi. İNFα-2a kesildikten sonra hastalara AZA tedavisi ile izlenmiş olup; bu 9 olgunun 2 (%22,2)'sinde ortalama 4,8 ayda nüks gelişmesi nedeniyle tekrar İNFα-2a tedavisi aynı protokol ile başlandı. Hastaların bu ikinci kür İNFα-2a tedavisine yanıtları çok iyiydi.

Çalışma süresince 14 (%66,7) hastada ortalama 4,61 (1-21) ayda nüks geliştiği için ilaç dozu artırıldı. Dört (%19,1) olguda İNFα-2a dozu 6 MÜ'ye çıkılmasına rağmen üveit kontrol altına alınamadığı için, 1 hastada ise 6 MÜ İNFα-2a dozunda trombositopeni gelişmesi nedeniyle toplam 5 hastada anti-TNF α tedavisine geçildi (Grafik 3).

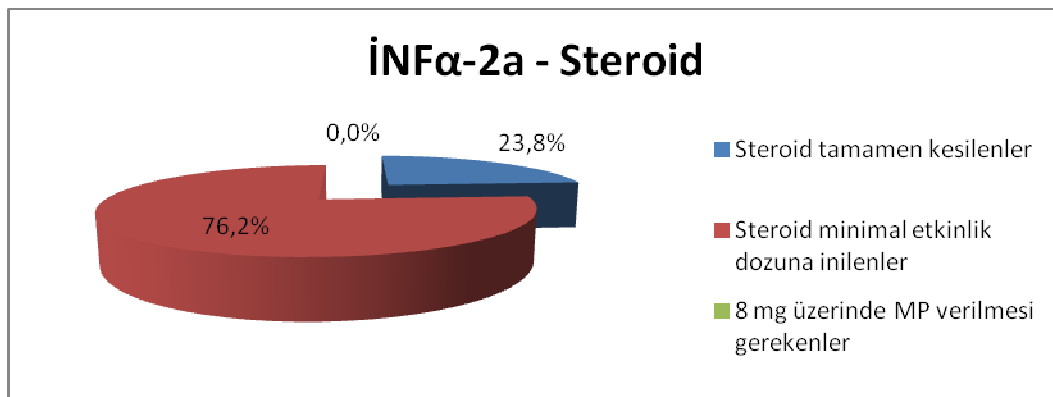
En yüksek doz ile nüksleri devam eden ve bu nedenle anti-TNF tedavisine geçilen hastalar 1, 5, 6 ve 7 numaralı hastalar olup; hepsi İNFα-2a öncesinde en yüksek dozda konvansiyonel İST almasına rağmen, sık sık yüksek dozlarda steroid kullanılmasını gerektirecek üveit atakları geçirmekte olan hastalardı. Bu hastalardan 5 ve 7 numaralı hastalar çalışma öncesinde

tek üveit atağı ile iv pulse steroid de kullanılmasına rağmen, birer gözlerinde görmelerini yitirmişti. Bir numaralı hasta yüksek dozlarda ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı bilateral femur başı avasküler kemik nekrozu geçirmişti. Altı numaralı hasta ise her iki gözünde de yaklaşık 1 yıl süresince üveitini tamamen inaktif hale hiç getiremediğimiz ve İNFα-2a ile her iki gözde de hastalığın progrese olduğu ve tedavinin ilk 23. gününde sonlandırıldığı hasta idi.

Grafik 4'te görüldüğü gibi İNFα-2a tedavisi ile toplam 38 gözün 32 (%84,2)'sinde potansiyel görme korunurken; 19 (%50)'unda logMAR'a göre EİDGK'de en az 2 sıra artış izlendi. Tedavi öncesindeki ortalama $0,72 \pm 0,74$ logMAR olan EİDGK'i; tedavi sonrasında $0,53 \pm 0,76$ logMAR'a ilerledi ve EİDGK'deki bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).



Grafik 4: İNFα-2a Tedavisi Öncesi ve Sonrası Görme Kesinlikleri



Grafik 5: İNFα-2a Tedavisi Sırasında Steroid Kullanılan Hasta Oranları

Grafik 5'te görüldüğü gibi İNFα-2a tedavisi sırasında 5 (%23,8) olguda steroid tedavisi tamamen kesildi, diğerlerinde minimum etkinlik dozuna inildi. Hiçbir olguda 8 mg üzerinde metilprednizolon kullanılmadı. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 23 (%82,1) hastada gelişen grip benzeri reaksiyon, en sık gelişen yan etki idi. İzlenen yan etkiler ve görülme sıklıkları tabloda verilmiştir (tablo 8).

Tablo 8: İNFα-2a Tedavisi Sırasında Görülen Yan Etkiler Ve Görülme Oranları

Yan Etkiler	Yan etki izlenen hasta sayısı	%
Grip benzeri reaksiyon	23	82,2
İştahsızlık, kilo kaybı	7	25
Saç dökülmesi	4	14,3
Baş ağrısı	4	14,3
Bulantı-kusma	3	10,7
Eklem ağrısı	3	10,7
Burun kanaması	2	7,1
Hafif depresyon	2	7,1
Baş dönmesi	1	3,6
Anemi	1	3,6
Trombositopeni	1	3,6
Akne gelişimi-artışı	1	3,6
Mide ağrısı	1	3,6
Ağız kuruluğu	1	3,6
Perikardit	1	3,6
Tansiyon arteriyalde düşüklük	1	3,6
Ellerde uyuşma	1	3,6
İshal-kabızlık	1	3,6
Sıvı gıdaları içememe	1	3,6
Ses kısıklığı	1	3,6
KCFT yükselmesi	1	3,6
BFT yükselmesi	1	3,6
İmpotans	1	3,6

KCFT: KCFT, BFT: Böbrek fonksiyon testleri

Toplam 8 (%28,6) hastada yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Bunlardan 5'i İNFα-2a kullanımı ile beklenen yan etkiler olan grip benzeri reaksiyon, halsizlik, yorgunluk gibi yan etkiler sebebi ile; hastaların ilaca karşı tahammülsüzlüğü nedeni ile kendi istekleri ile ilacı bıraktı. Bir hastada disfaji ve ses kısıklığı, bir diğer hastada ise 6 MÜ İNFα-2a dozunda trombositopeni gelişmesi nedeni ile İNFα-2a tedavisi sonlandırılmak zorunda kalındı. İki hastada kronik hepatit B enfeksiyonu mevcuttu, bunlardan 1'inde İNFα-2a kullanımı ile

herhangi bir komplikasyon izlenmezken diğesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin yükselmesi nedeni ile İNF α -2a tedavisi kesildi.

Hastaların tümünde İNF α -2a tedavisi akut atak sırasında başlandı ve ilaç başlandıktan sonra ortalama atak remisyon zamanı $16,18 \pm 12,35$ (2-56) gün olarak saptandı. Yan etki ya da ilaca karşı direnç izlenmeyen ve tedavinin İNF α -2a ile devam ettiği, İNF α -2a ile hastalığın inaktif hale geldiği toplam 18 (%64,2) hastanın 7 (%38,9)'sine 3 MÜ'lik, 5 (%27,8)'ine 4,5 MÜ'lik, 6 (%33,3)'sına ise 6 MÜ'lik dozda İNF α -2a tedavisi uygulandı. Hastalarda tedavi başladıktan sonra ilk atak zamanı ortalama $134,38 \pm 146,83$ gün olarak saptandı.

Tedavi altında 2 göz katarakt cerrahisi geçirdi. Bu gözlerde postoperatif dönemde ve izlemde üveit atağı izlenmedi.

B. Anti-TNF α Grubu:

Çalışmamızın ikinci kolu olan Anti-TNF α grubuna 33 hastanın 60 gözü dahil edildi. Hastaların 15'i kadın (%45,5), 18'i erkek (%54,5) idi. Tüm hastalarda bilateral üveit tutulumu mevcut idi. Hastaların 6'sı birer (Dört hasta sağ, 2 hasta sol) gözlerinin görmelerini panüveit atakları ve vazooklüziv vaskülit nedeniyle yitirmişlerdi (Beş hastada ftizis bulbi, 1 hastada matür katarakt ve traksiyonel membranlar mevcuttu). Tüm hastalarda verilebilen en fazla sayıdaki konvansiyonel immunsupresif ilaca dirençli, tekrarlayan, şiddetli retinal vaskülit ve posterior üveit mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması $28,60 \pm 13,76$ (8-57) yıl olup; 10 (%30,3) hastanın yaşı 16 ve altında idi. Tüm hastalarda arka segment tutulumu mevcutken; hiçbir hastada üveitik tutulum dışında vital organ tutulumu yoktu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 9 ve 10'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Anti-TNF α Grubunda Yer Alan Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri:

Özellikler	Sayılar
Hasta Sayısı	33
Anti-TNF α etkinliğinin değerlendirildiği hasta/göz sayısı	31/56
Bir gözünü üveit nedeni ile yitirmiş hasta sayısı	6
Yaş ortalaması	27,87 $\pm$ 13,63 (8-59)
Çocuk hasta sayısı	10 (%30,3)
Cinsiyet, kadın / erkek	15/18 (%45,5-54,5)
<u>Üveit Etiyolojisi:</u> Behçet Hastalığı Ankilozan spondilit İdiyopatik JİA VKH Sarkoidoz	15 (%45,45) 6 (%18,18) 5 (%15,15) 4 (%12,12) 2 (%6,06) 1 (%3,03)
<u>Önceki İmmünsüpresif tdv.</u> Etanersept İFN- α 2a CsA + AZA+MM+Steroid MTX+Diğer İMİ+Steroid CsA + AZA+Steroid MTX + Steroid AZA+CsA+sülfasalazin+Steroid İFN- α 2a 2b	4 (%12,1) 7 (%21,2) 2 (%6,1) 5 (%15,2) 4 (%12,1) 5 (%15,2) 4 (%12,1) 1 (%3)
İzlem süresi	43,91 $\pm$ 17,64 (12-78)
Anti-TNF α tedavi süresi (ay)	25,15 $\pm$ 12,87 (9-52)

tdv:tedavi, İFN- α : interferon alfa, CsA: Siklosporin A, AZA: Azatioprin, MM: Mikofenolat Mofetil, MTX: Metotreksat

Tablo 10: Anti-TNF α Kullanılan Hastaların Tedavi Öncesi Üveit Özellikleri:

Olgu	Tanı	Yaş	Sağ GK	Sol GK	A/Y	İÖ İnflamasyon Lokalizasyonu	İÖ Tedavi	Kullanılan İlaç	Ek Hastalık	Oküler
1	BH	40	0,016	0,3	4,8	ÖÜ, vitrit, retinal vaskülit, KMÖ	İFN, AZA, CsA, KS	İFX	-	
2	AS	30	0,5	0,8	2	ÖÜ, vitrit, KMÖ	AZA, CsA, SSN, KS	İFX	Sağ SKAG	
3	BH	29	P-	0,6	4	ÖÜ, vitrit, vaskülit, panüveit	İFN, AZA, CsA, KS	İFX	Sağ Ftizik	
4	AS	30	0,9	0,3	3	ÖÜ, vitrit, KMÖ	SSN, MTX, ETA, KS	İFX	-	
5	İDPK	35	0,16	0,005	3	ÖÜ, vitrit, OD ödemi, retinit	AZA, CsA, KS	İFX	-	
6	AS	59	0,3	p-	5	panüveit	AZA, CsA, SSN, KS, ETA	İFX	Sol Ftizik	
7	BH	23	0,025	P-	2	ÖÜ, vitrit, retinit, vaskülit, KMÖ	İFN, AZA, CsA, KS	İFX	Sol ftizik	
8	BH	37	0,15	0,001	3	ÖÜ, vitrit, vaskülit	İFN, AZA, CsA, KS	İFX, ADA	B ÜG	
9	BH	14	0,5	0,5	6	ÖÜ, pars planit, vitrit, nöroretinit	AZA, CsA, KS	İFX, ADA	Sol PTRD	
10	BH	44	0,05	0,6	3,3	ÖÜ, vitrit, retinal vaskülit, retinit, KMÖ	İFN, AZA, CsA, KS	İFX, ADA	-	
11	AS	57	1	1	12	ÖÜ, vitrit	AZA, CsA, SSN	İFX, ADA	-	
12	BH	16	0,05	0,5	6	ÖÜ, vitrit, vaskülit	AZA, CsA, MM, KS	İFX, ADA	-	
13	BH	33	0,016	0,15	7	ÖÜ, vitrit, retinit, vaskülit, KMÖ	AZA, CsA, MM, KS	İFX, ADA	B OD atrofik	
14	İDPK	27	p-	0,1	3	ÖÜ, retinal vaskülit, vitrit, KMÖ	AZA, CsA, KS	İFX, ADA	sağ ftizik	
15	VKH	39	1	1	3	ÖÜ, vitrit, seröz dekolman	AZA, CsA, KS	ADA, İFX	B anjiod S, ÜG	
16	AS	48	0,05	0,3	1	ÖÜ, vitrit, vaskülit	AZA, CsA, SSN	ADA, İFX	Bil SKAG	
17	JİA	16	0,05	0,5	2	ÖÜ, vitrit, OD ödemi, vaskülit	AZA, KS	ADA	Sağ ambliyopi	
18	BH	48	p-	0,1	1	ÖÜ, panüveit	İFN, AZA, CsA, KS	ADA	ÜG, sağ MSK	
19	JİA	17	1	1	5	ÖÜ, vitrit, OD ödemi	MTX, HKN, KS	ADA	Sağ KNV	
20	BH	13	0,5	0,05	5	Vitrit, retinal vaskülit, OD ödemi, KMÖ	MTX, KS, CsA	ADA	-	
21	BH	22	p+p+	0,2	5	ÖÜ, vitrit, vaskülit	CsA, KS, ETA	ADA	Sağ ftizik	
22	JİA	16	1	1	3	ÖÜ, vitrit, pars planit, OD ödemi, KMÖ	KS, MTX	ADA	-	
23	AS	37	1	0,8	4	ÖÜ, vitrit, vaskülit, KMÖ	ETA, MTX, KS, SSN	ADA	-	
24	VKH	34	0,001	0,016	7	ÖÜ, vitrit, retinit, seröz dekolman	İFX, İFN a2b CsA, AZA, KS	ADA	B OD-mak atrofik	
25	İDPK	14	1	1	3	ÖÜ, OD ödemi, pars planit, episklerit	MTX, KS	ADA	Sağ PTRD	
26	BH	16	0,7	0,2	3	ÖÜ, vitrit, retinal vaskülit, KMÖ	MTX, CsA, KS	ADA	-	
27	JİA	16	1	0,2	4	ÖÜ, intermediyer üveit, vitrit, KMÖ	MTX, CsA, KS	ADA	Sol PTRD	
28	BH	17	0,4	0,6	2	panüveit, retinal vaskülit	AZA, CsA, KS	ADA	-	
29	SKZ	17	0,3	0,6	6	ÖÜ, vitrit, OD ödemi	MTX, CsA, KS	ADA	-	
30	İDPK	12	0,2	1	3	ÖÜ, vitrit, vaskülit, İOH	MTX, KS	ADA	Sağ ambliyop	
31	İDPK	8	1	0,016	3	panüveit	MTX, KS	ADA	-	

Anti-TNF α : Anti tümör nekroz faktör alfa, GK: görme keskinliği, A/Y: atak/yıl, BH: BH, AS: AS, JİA: juvenil idiyopatik/romatoid artrit, VKH: Vogh Koyanagi Harada hastalığı, İDPK: idiyopatik, ÖÜ: ön üveit, İOH: intraoküler hemoraji, KMÖ: kistoid maküla ödemi, OD: OD, ETA: etanersept, İFN: interferon alfa 2a, İFN a2b: interferon alfa 2b, AZA: azatioprin, CsA: siklosporin A, MM: mikofenolat mofetil, SSN: sülfasalazin, KS: kortikosteroid, MTX: metotreksat, HKN: hidroksiklorokin, İFX: infliksimab, ADA: adalimumab, SKAG: sekonder kapalı açılı glokom, B: bilateral, ÜG: üveitik glokom, PTRD: periferik traksiyonel RD, anjiod S: anjiod streaks, KNV: koroid neovasküler membran

Anti-TNF α ajan tedavisi öncesi hastaların üveit özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 10'da görülmektedir. Hangi ilacın başlanacağına hastaların hastaneye ulaşabilirliği, yaş ve üveit şiddeti göz önünde bulundurularak karar verildi. Her infüzyon için hastaneye gelemeyecek hastalarda ve enfeksiyonlara eğilimi daha az arttırması nedeni ile çocuklarda öncelikli tercih adalimumab'dı. Bir gözünü üveit nedeni ile yitirmiş olan ve atakların şiddetli seyrettiği hastalar gibi hastalığın hızlı kontrol altına alınması gereken durumlarda infliksimab tercih edildi. İlk başlanan anti-TNF α ajana karşı tolerans ya da direnç gelişmesi durumunda diğer anti-TNF α ajan ile değişiklik yapıldı. İnfliksizimab tedavisi 16 hastaya ilk, 2 hastaya ikinci; adalimumab tedavisi ise 17 hastaya ilk, 7 hastaya ikinci anti-TNF α ajan olarak uygulandı.

BH tanılı bir kadın hastada ikinci infliksizimab infüzyonu sırasında alerjik reaksiyon ve solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle infliksizimab tedavisi sonlandırıldı. Yine BH tanılı bir diğer kadın hastada infliksizimab tedavisine başlanmadan önce yapılan ayrıntılı anamnez ve sistemik muayene ile vulvada lezyon saptanmış ve kadın ve doğum hastalıkları konsültasyonu ile infliksizimab kullanılabilirliği açısından onay alınmıştı. Ancak tedavinin henüz indüksiyon aşamasında iken lezyonun büyümesi nedeni ile tekrar kadın ve doğum hastalıkları kliniğine konsülte edildi. Alınan biyopsi ile vulvada malign melanom tanısı konuldu ve infliksizimab tedavisi derhal sonlandırıldı.

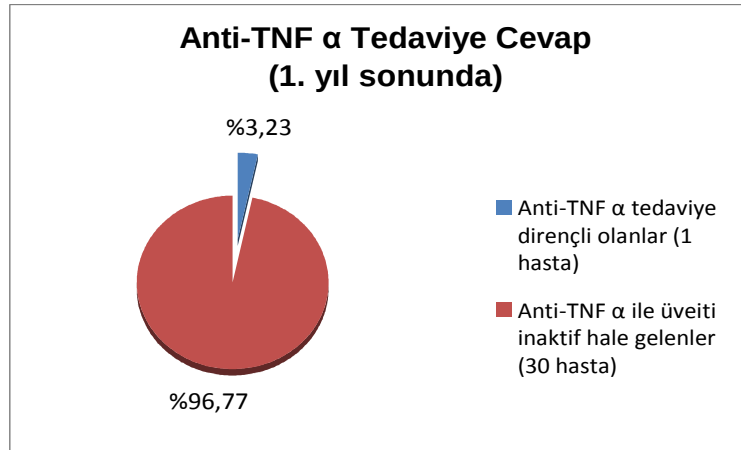
Otuz bir hastanın 56 gözünde anti-TNF α tedavi etkinliği değerlendirildi ve ortalama tedavi süresi $25,15 \pm 12,87$ (9-52) ay idi. Ayrıca belirtmek gerekir ki; bu hastaların 4'ü daha önce kullanılmış olan İFN α - 2a'ya, 4'ü etanersept, 1'i ise hem İFN α - 2b'ye hem de infliksizimaba dirençli idi. Bu son hastada sadece adalimumab kullanıldı. Yani anti-TNF ilaç etkinliğini değerlendirdiğimiz hastaların %29'u daha önce kullanılmış olan konvansiyonel İST'lerin yanında diğer biyolojik ajanlara da dirençli idi.

Grafik 6-a'da görüldüğü gibi anti-TNF α tedavinin birinci yılında 30 (%96,8) hastada üveit inaktif duruma geldi. Toplam 8 (%25,8) hasta daha önce kullanılmış diğer biyolojik ajanlara dirençli iken, anti-TNF α tedavisine cevap verdi. Sadece 1 (%3,2) hastada anti-TNF α tedaviye direnç saptandı. Bu olgunun tanısı VKH olup, çalışmamız öncesinde başka merkezde infliksizimab, İFN- α 2a2b ve konvansiyonel İST almış ve bunların tamamına cevapsız olduğu saptanmıştır. Verdiğimiz adalimumab tedavisi ile de üveit kontrol altına alınamadı.

Grafik 6-b'de görüldüğü gibi çalışmamızın sonunda 5 (%16,1) hastada remisyon sağlanarak anti-TNF α tedavi kesilebildi. Yirmi bir (%67,7) hasta ilaç alımına devam etmekte olup 1 (%3,2) hastada akciğer tüberkülozu gelişmesi nedeni ile tedavi sonlandırıldı. Anti-TNF α

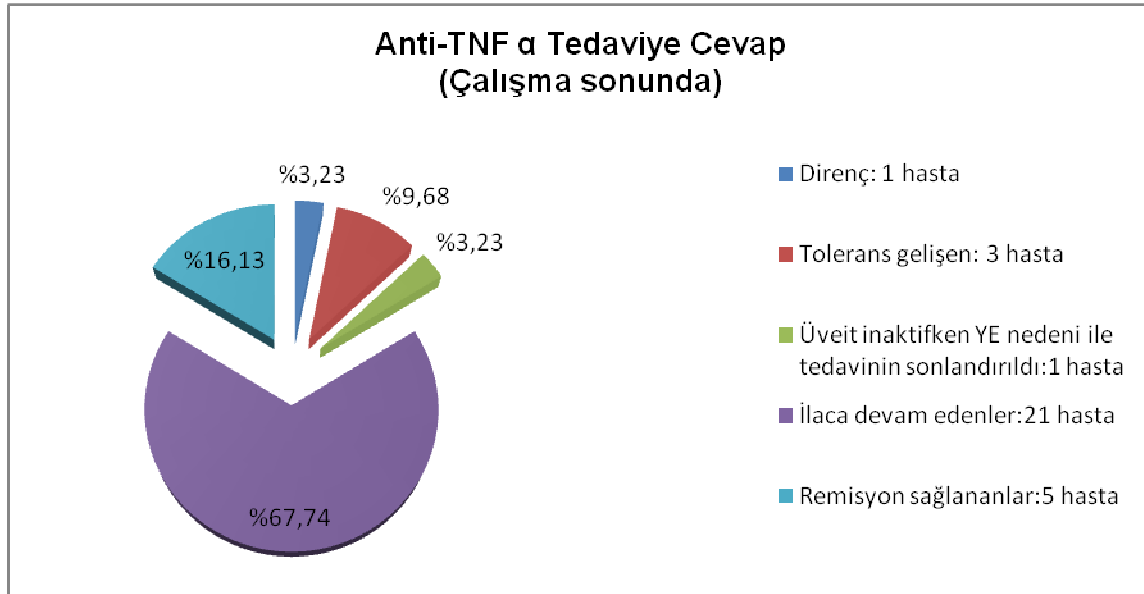
ajanlarla tedavinin ilk 1 yılı sonunda üveitin inaktif hale geldiği 3 (%9,7) hastada tolerans gelişti. Bu hastalardan 2'sinin tanısı AS, diğerinin BH iken ortalama tolerans gelişim zamanı $22 \pm 6,16$ (14-29) ay olarak saptandı.

Anti-TNF α idame dozunda relapsız hasta sayısı 16 (%51,6) iken, atak izlenen 15 hastanın tedavi altındaki ilk atak zamanı ortalama $9,59 \pm 6,59$ ay olarak saptandı. Tedavi altında 2 göz katarakt 2 göz glokom (trabekülektomi) cerrahisi geçirdi, bunlardan sadece trabekülektomi olan 1 gözde üveit nüksü gelişirken; diğerlerinde nüks izlenmedi.



Anti-TNF α : Anti tümör nekroz faktör alfa

Grafik 6-a: Anti-TNF α Tedavinin Etkinliği (Birinci yıl sonunda)



YE: Yan etki

Grafik 6-b: Anti-TNF α Tedavinin Etkinliği (Çalışma sonunda)

Tablo 11'de görüldüğü gibi hastaların anti-TNF α tedavisi ile üveit atağı sıklıklarındaki azalma ve EİDGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,05$). Tablo 11 ve grafik 8'de görüldüğü gibi anti-TNF α tedavisi ile toplam 56 gözün 52 (%92,9)'sinde potansiyel görme korunur veya artarken (32 (%57,1)'sinde logMAR'a göre EİDGK'de en az 2 sıra artış izlendi.

Tablo 11: Anti-TNF α ajanlar ile tedavi öncesi ve sonrası atak sıklıkları ve EİDGK'lerinin karşılaştırması

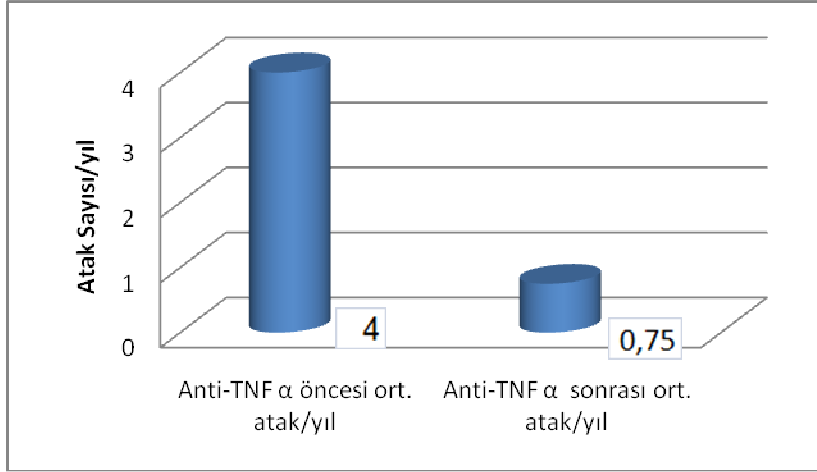
	Anti-TNF α öncesi	Anti-TNF α sonrası	P değeri
Atak/yıl *	4,0023 $\pm$ 2,19(1-12)	0,75 $\pm$ 1,16 (0-5,33)	$p<0,001$
EİDGK (logmar)*	0,66 $\pm$ 0,75 (0-3)	0,45 $\pm$ 0,69 (0-3)	$p<0,05$

*Görme keskinliği (logMAR) ve atak sıklığı değerleri ortalama olarak verilmiştir. (Anti-TNF α : Anti tümör nekroz faktör alfa (EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği)

Anti-TNF α tedavisi sırasında toplam 24 (%77,4) olguda steroid tedavisi tamamen kesildi, 7 (%22,6) olguda ise görmeyi tehdit edici ataklar sırasında kısa süreli ve en fazla 64 mg'lık metilprednizolon kullanılmak zorunda kalındı.

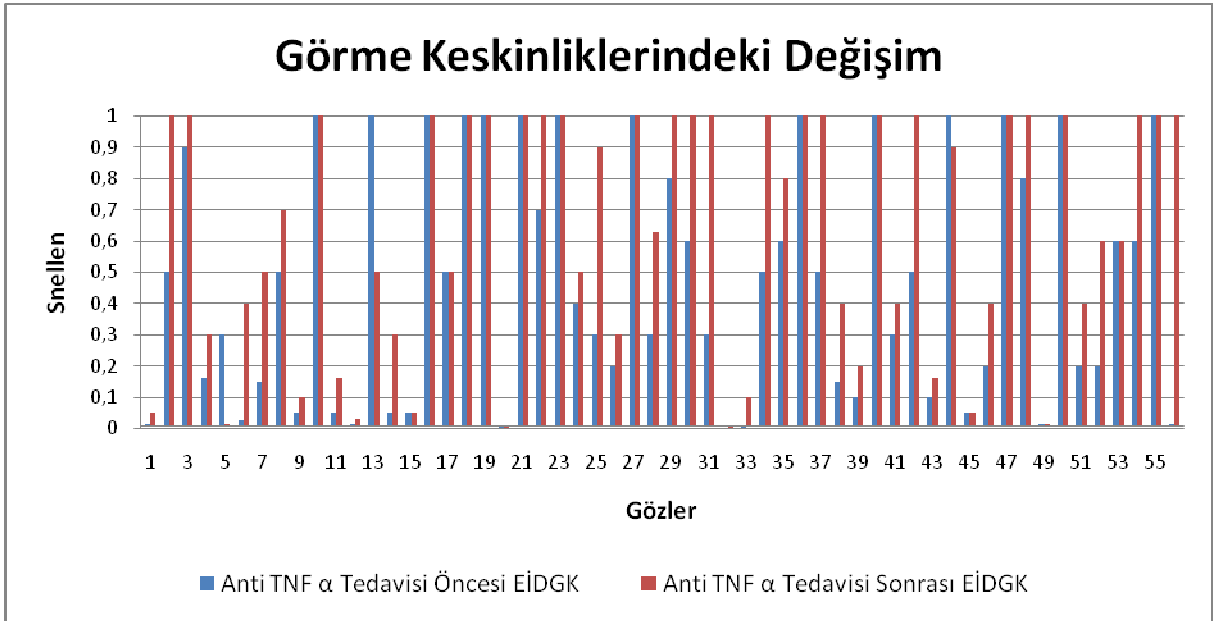
Anti-TNF α ilaç değişikliği yapılan toplam 9 (%29,3) hasta oldu. Bunlardan 2 tanesi adalimumabdan infliksimab tedavisine geçilen biri AS tanılı erkek, diğeri VKH tanılı kadın hasta idi. AS olan hasta 14 ay süre ile infliksimab kullandıktan sonra tolerans gelişimi nedeniyle değişim yapıldı. Değişim sonrasında 8 aylık adalimumab kullanımı süresince 1 üveit atağı geçirdi. Bu atak da glokom ameliyatı (trabekülektomi) sonrası yaklaşık ikinci ayda idi. Tanısı VKH olan hastada ise infliksimab direnci nedeniyle değişim kararı alındı. Hasta yaklaşık 15 ay infliksimab kullandı ve bu süreçte bir gözünden fakoemülsifikasyon yöntemi ile katarakt ameliyatı geçirmesine rağmen hiç atak gelişmedi.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 18 (%58,06) hastada hiçbir yan etki izlenmemiş olup; görülen yan etkiler tablo 12'de verilmiştir. Bir hastada ilaç infüzyonu sırasında anjio ödem, solunum sıkıntısı, 1 hastada vulvada malign melanom ve 1 hastada akciğer tüberkülozu gelişmesi nedeni ile infliximab kullanmakta olan 3 hastada anti-TNF α tedavisi sonlandırıldı. infliksimab ile 3 hastada izlenirken, Adalimumab ile böyle bir ilaç kesilmesini gerektiren yan etki yan etki izlenmedi.



Anti-TNF α: Anti tümör nekroz faktör alfa, ort: ortalama

Grafik 7: Anti-TNF α ajanlar ile tedavi öncesi ve sonrası atak sıklığı



Anti-TNF α: Anti tümör nekroz faktör alfa, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Grafik 8: Anti-TNF α ajanlar ile tedavi öncesi ve sonrası EİDGK

Akciğer tüberkülozu gelişen 59 yaşındaki erkek hasta, AS'e bağlı eklem ve göz tutulumu nedeni ile infliksimab kullandı. Tüm hastalar gibi bu hastada da tedavi öncesi AC grafi ve PPD testi ile tüberküloz taraması yapılmış ve göğüs hastalıkları hekimi önerisi ile profilaktik olarak 3 ay izoniazid kullanmıştı. Buna rağmen tedavinin 21. ayında akciğer tüberkülozu

gelişmesi nedeni ile tedavi sonlandırıldı. Bir hastada kronik hepatit B enfeksiyonu mevcuttu, anti viral ajan (entekavir) şemsiyesi altında infliksimab kullanımı ile herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Tablo 12: Anti-TNF α Tedavisi ile Gelişen Yan Etkiler:

Yan Etkiler	Hasta Sayısı	Kullanılan Anti-TNF α Ajan
İnfüzyon reaksiyonu (solunum sıkıntısı, anjio ödem)	1 (%3,03)	İnfliksimab
İnfüzyonda sırasında baş ağrısı	1 (%3,03)	İnfliksimab
İnfüzyon sonrasında baş dönmesi	1 (%3,03)	İnfliksimab
Unutkanlık	1 (%3,03)	İnfliksimab
Kilo kaybı	2 (%6,06)	İnfliksimab
AC tbc	1 (%3,03)	İnfliksimab
Enjeksiyon yerinde hassasiyet	1 (%3,03)	Adalimumab
Ayakta mantar enfeksiyonu	1 (%3,03)	Adalimumab
Hararet	1 (%3,03)	Adalimumab
Baş dönmesi	1 (%3,03)	Adalimumab
Depresyon (hafif)	1 (%3,03)	Adalimumab
Eklem ağrılarında artış	1 (%3,03)	Adalimumab
Terleme	2 (%6,06)	Adalimumab
Halsizlik	1 (%3,03)	Adalimumab
Yorgunluk	1 (%3,03)	Adalimumab

5. TARTIŞMA

Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde son yıllara kadar genel olarak immün sistemi baskılayan ilaçlar kullanılmaktaydı. Ancak gen mühendisliğindeki gelişmeler, inflamatuvar süreçte yer alan özgün molekülleri hedefleyen biyolojik ajanların üretimini ve terapötik olarak kullanılmalarını mümkün kılmıştır. Çalışmalarda anti-TNF α ve İFN- α 2a ajanlarının konvansiyonel tedavilere dirençli üveit hastalarında hızlı etkili ve hastalık kontrolünde yüksek başarı oranlarına sahip oldukları bildirilmektedir (103). Konvansiyonel tedaviye dirençli olgularda üveitin baskılanması ve görmenin korunması amacıyla interferon, infliksimab ve adalimumab başta olmak üzere birçok biyolojik ajanın üveit hastalarında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1).

A- İnterferon Alfa 2a

Yapılan yayınlarda konvansiyonel tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden Behçet üveitlerinde İFN- α 2a kullanımının faydalı olduğu bildirilmektedir. Ancak ideal doz ve tedavi süresi ile ilgili fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Çalışmalar incelendiğinde bazı araştırmacılar tedaviye İFN- α 2a 6 MÜ/gün (104, 105, 106, 107), bazıları 3 MÜ/gün (108), bazıları 3 MÜ/haftada 3 kez (109, 110), bir kısmı 4,5 MÜ/gün (111) diğerleri ise 4,5 MÜ/haftada 3 gün (112) şeklinde başlamaktadır. Çoğu yazar ilk olarak Kötter'in tariflediği şekilde İFN- α 2a'yı öncelikle 6 MÜ olarak yüksek dozda başlamakta, 28 gün sonra veya iyileşme izlendikçe dozu yavaş yavaş 3 MÜ'ye düşürmektedir. Bizim protokolümüz ise daha önce Önal'ın tariflediği şekilde olup; öncelikle 3 MÜ/gün şeklinde düşük dozda başlayıp sonrasında gerekirse yani intraoküler inflamasyonda nüks gelişmesi durumunda dozu kademeli olarak arttırmak şeklindedir. Bu şekilde hastalar yüksek dozlara maruz kalmayarak, gelişebilecek yan etkilere karşı korunmuş olmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda İFN- α 2a ile klasik tedavilere dirençli oküler inflamasyonlu Behçet hastalarında ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar tablo11'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu konuda ülkemizden yayınlanan ilk seride klasik tedaviye dirençli Behçet olgularının %36,4'ünde hiç atak izlenmeyerek tam remisyona ulaşılmıştır. Hastaların %91'inde tam veya kısmi remisyon sağlanırken, sadece %9'unda yanıt alınamamıştır (105). Çalışmamızda tedaviye cevap oranı (kısmi veya tam remisyon) %81 iken; Krause ve ark. (113) %78, Yalçındağ ve ark. (111) %83, Guendry ve ark. (109) %88, Önal ve ark. (108)

%95, Deuter ve ark. (104) %98 İFN- α 2a tedavisine cevap oranı bildirmişlerdir. Kötter 182'si akut dönemde başlanan toplam 338 BH üveti nedeni ile İFN- α 2a tedavisi uygulanan hastaları derlediği çalışmasında 2-4 haftalık sürede hastaların %94'ünde tam remisyona (tüm semptomların düzelmesi) veya en az kısmi remisyona (atakların sıklığında, şiddetinde, sayısında, süresinde %50'den fazla oranda) sağlandığını belirtmiştir. On beş aylık tedavi sonrasında yaklaşık %56 hastada İFN- α 2a tedavisi kesilmiş ve uzun dönem remisyona sağlanmıştır (41). Çalışmamızın ilk bir ayında %95,2, 6. ayında %85,7 hastada tedaviye cevap alınırken; 12. ayda ve çalışma sonunda bu oran %81'e düşmüştür. Çalışmamızda ilk 6 ayda üveti inaktif hale gelmeyen hastalar tedaviye dirençli; ilk 6 ay inaktifken sonrasında kontrolün bozulması tedaviye tolerans gelişmesi olarak isimlendirilmiştir. Ataksız 12. ayı tamamlayan ve FFA ile de inaktivitenin teyit edildiği 21 hastadan 9 (%42,9)'unda İFN- α 2a kesilebilmiştir. Tam remisyona oranları literatürde %20-88 arasında bildirilmekte olup bizim sonucumuz ile uyumludur. Tam remisyona sağlanan bu 9 olgunun 2 (%22,2)'sinde ortalama 4,8 ayda nüks gelişmesi nedeniyle tekrar İNF α -2a tedavisi başlanmıştır. İNF α -2a dozu 6 MÜ'ye çıkılmasına rağmen tedaviye cevapsız hasta oranımız %19 olup literatürdeki çalışmalarda %0-22 arasında verilen başarısızlık oranları ile uyumludur (Tablo 13).

Sobacı ve ark. (112)'nin çalışmasında İFN- α 2a tedavisi ile ortalama atak sayısının yıllık 3,6'dan 0,56'ya azaldığını ve olguların %28'inde tam remisyona sağlandığı belirtilmiştir. Bizim serimizde de benzer şekilde tedavi öncesinde 5,69 atak/yıl olarak hesaplanan atak sıklığı tedavi ile 0,93'e gerilemiştir. Hastalarımızın İFN- α 2a tedavisi ile atak sıklıklarındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Literatürdeki farklı çalışmalarla hastaların %76-97'sinde EİDGK'nde korunma veya artış bildirilmekte olup; bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak bu oranı % 84,2 olarak saptanmıştır.

Kullanılan dozların daha düşük olması sayesinde yan etki profili de literature göre daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda İFN- α 2a'nın en sık yan etkisi olan grip benzeri şikayetler %82,2 hastada görülmüş olup, bu oran bir çok çalışmada %100 olarak bildirilmiştir (105, 107). İlaç alımına başladıktan hemen sonra gelişen grip benzeri şikayetlerin, ilacın faydalı olup olmayacağına dair ipucu olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (114). Bu bağlamda hastalarımızda grip benzeri şikayetlerin görülme oranı ve ilacın başarı oranının benzer olması bu bilgi ile koreledir.

Yedi (%25) hasta tedaviyi tolere edemeyerek İFN- α 2a kesilmiştir. Bir (%3,6) hastada 6 MÜ İFN- α 2a ile gelişen trombositopeni ise bir diğer tedavi sonlandırma nedeni olmuştur.

İNF α -2a tedavisi sırasında 21 (%100) olguda steroid tedavisi tamamen kesilmiş veya minimum etkinlik dozuna inilmiştir. Bu oran Önal ve ark.(108)'nın çalışması ile uyumludur.

Tedavi protokolleri farklı olsa da dirençli oküler BH tedavisinde İFN- α 2a tedavisinde %78-98 arasında başarı (kısmen ya da tam) oranları bildirilmektedir. Bu başarı farklılıklarının nedenini bir kısım yazar etnik veya ırksal faktörlere bağlarken, diğerleri uygulanan doz ve protokol farklılıklarına bağlamaktadır. İFN- α 2a'nın konvansiyonel immun supresif tedavilere göre daha üstün olmasının yanında etkisinin hızlı başlayarak ilk 4-6 haftalık süreçte inflamasyonu neredeyse tamamen baskılaması bir diğer avantajıdır. Üveit atak sıklığını azaltarak, hastaların %76-97'sinde görme keskinliğinde artış ya da korunma sağlamaktadır. Ayrıca %20-88 oranında üveit nüksünü engelleyerek remisyon sağlamaktadır. Tedavinin sonlandırıldığı hastalarda nüksler genellikle ilk yıl gelişmektedir. Bu hasta grubunda tekrar İFN- α 2a tedavisinin başlanması önerilmektedir (115).

BH nedenli dirençli üveitlerde interferon alfa-2a'nın minimal efektif dozunun kullanılmasını önermekteyiz. Bu tedavi protokolü ilk 2 hafta süresince 3 MÜ'lik İFN- α 2a'nın her gün, sonrasında da gün aşırı olarak kullanılması, her üveit nüksünde dozun 4,5 ve 6 MÜ şeklinde artırılması şeklindedir. Sistemik steroidlerin hızlıca azaltılarak kesilmesini ve ataksız geçen 12 aylık tedavi sonrasında tedavinin devamı ya da kesilmesinin FFA ile değerlendirilmesini önermekteyiz.

Tablo 13: Literatürde İnterferon alfa 2a etkinliği üzerine yapılan önemli çalışmalar ve sonuçları

Araştırma Grubu ve Özellikleri	Sonuçlar
<u>Kötter</u> Prospektif (1995-2000), Almanya • 50 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 36 E/14K • Yaş (O/D): 32 (21-52) • Doz: 6 MÜ/gün	• Tedavi süresi (O/D): 16.4 (3-58) ay • İzlem süresi (O/D): 36.4 (12-72) ay • Tedaviye cevap (%): 92 • Tedavi ile remisyon (%): 40 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%) : 97.3
<u>Tuğal-Tutkun</u> Retrospektif (2001-2005), Türkiye • 44 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 30E/14K • Yaş (O/D): 30.3 (14-67) • Doz: 3-6 MÜ/gün (kiloya bağlı)	• Tedavi süresi (O/D): 22.2±13.4 ay • İzlem süresi (O/D): 7.8 (3-16) ay • Tedaviye cevap (%): 91 • Tedavi ile remisyon (%): 20 • Relansta azalma: 1.6±1.2 'dan 0.8±0.9
<u>Bodaghi</u> Retrospektif (1995-2001), Fransa • 45 farklı etyolojilerle ağır üveitli hasta (23'ü Behçet üveitli) • Cinsiyet: 27E/18K • Yaş: 32.3 (8-58) • Doz: 3 MÜ haftada 3 kere	• Tedavi süresi (O/D): Behçet 30.6(14-50) ay • İzlem süresi (O/D): Behçette 33.9 (18-59), diğerlerinde 22 (12-39) ay • Tedaviye cevap (%): Behçetli grupta 82.6 ve diğer üveit sebeplerinde %59 • Tedavi ile remisyon (%): Behçette 32 ve diğer üveit sebeplerinde 23 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon: Behçette %76.3 ve diğer üveit sebeplerinde %65.4
<u>Sobaci</u> Prospektif vaka serisi (1993-2001), Türkiye • 5 Serpinjinöz koroiditli hasta • Cinsiyet: 4E/1K • Yaş: 42.8 (23-68) • Doz: 4.5 MÜ haftada 3 kere	• Tedavi süresi (O/D): 7.2(6-12) ay • İzlem süresi (O/D): 31.6(16-48) ay • Tedaviye cevap (%): 100 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%): 87.5
<u>Deuter</u> Retrospektif (1994-2007), Almanya • 53 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 41E/12K • Yaş: 31.1 (21-58.8) • Diğerleri: %45'i Türk ırkından • Doz: 6 MÜ/gün	• Tedavi süresi (O/D): 22.4 (9.2-79.9) ay • İzlem süresi (O/D): 58.5 (1-153) ay • Tedaviye cevap (%): 98.1 • Tedavi ile remisyon (%): 88.7 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%): 90.6
<u>Gueudry</u> Retrospektif (1995-2004), Fransa • 32 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 19E/13K • Yaş: 30.3 (11-58) • Doz: 3 MÜ haftada 3 kere	• Tedavi süresi: 16-50 ay (dağılım) • İzlem süresi (O/D): 43(11-84) ay • Tedaviye cevap (%): 87.5 • Tedavi ile remisyon (%): 40.6 • Relapslarda azalma: 16.8±1.2 'dan 0.11±0.2 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%): 87.5
<u>Plskova</u> Prospektif (2002-2004), Birleşik Devletler • Ağır ve dirençli enfeksiyöz olmayan üveitli 12 hasta (2 Behçet, 10 diğer etyolojiler) • Cinsiyet: 5E/7K • Yaş: 40.4 (18-60) • Doz: 6 MÜ/gün	• Tedavi süresi (O/D): 13.3(1-29) ay • İzlem süresi (O/D): 11(1-29) ay • Tedaviye cevap (%): 83 (ilk aydan sonra), %70 (tedavinin 3. ayında)

Tablo 13: Literatürde İnterferon alfa 2a etkinliği üzerine yapılan önemli çalışmalar ve sonuçları (devam)

<u>Krause</u> Retrospektif (1988-2007), Almanya • 45 oküler Behçetli hasta • Cinsiyet: 28E/17K • Yaş: 31 (15-50) • Diğerleri: %60'ı Türk ırkından • Doz: 6-9 MÜ haftada 3 kere	• Tedavi süresi (O/D): 30 (1-101) ay • İzlem süresi (O/D): 6.67 (0.3-22.3) yıl • Tedaviye cevap (%): 78 • Tedavi ile remisyon (%): 20 • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%): 92
<u>Sobacı</u> Prospektif (1996-2007), Türkiye • 53 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 41E/12K • Yaş: 30 (20-58) • Doz: 4.5 MÜ haftada 3 kere	• Tedavi süresi (O/D): en az 6 ay (tedavi süresinin ortalaması ve aralığı belirtilmemiş) • İzlem süresi (O/D): 12-130 ay • Tedaviye cevap (%): 84.9 • Tedavi ile remisyon (%): 28.3 • Relapslarda azalma: 3.61±1.1 / 0.56±0.75 hasta/yıl • GK'de ilerleme ya da stabilizasyon (%): 88.7
<u>Önal</u> Prospektif (2005-2010), Türkiye • 37 dirençli oküler Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 26E/11K • Yaş: 29 (18-52) • Doz: 3 MÜ/gün	• Tedavi süresi (O/D): 21(2-24) ay • İzlem süresi (O/D): 17(5-24) ay • Tedaviye cevap (%): 95 • Tedavi ile remisyon (%): 77 • Relapslarda azalma: 3.52'den 0.75'e hasta/yıl
<u>Yalçındağ</u> Retrospektif (2009-2011), Türkiye • 12 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 9E/3K • Yaş: 32,2±8,27 (21-46) • Doz: 4,5 MÜ/gün (tedavi cevabına göre azaltılmış)	• Tedavi süresi (O/D): 13,3 (3-28) ay • Tedaviye cevap: %83 • Tedavi ile remisyon: %60 • Görmede artış veya korunma oranı: %100
<u>Çalışmamız</u> Retrospektif (2009-2014), Türkiye • 28 dirençli Behçet üveitli hasta • Cinsiyet: 21 E/7K • Yaş: 32,18±8,27 (14-51) • Doz: 3 MÜ/gün	• Tedavi süresi (O/D): 14,5 (0,76-50) ay • İzlem süresi (O/D): 40 (6-57) ay • Tedaviye cevap: %85,7 • Tedavi ile remisyon: %42,9 • Nükslerdeki azalma: 5,67 'den 0,93 atak/yıla • Görmede artış veya korunma oranı: %84,2

E: Erkek, K: kadın, MÜ: milyon ünite, O/D: ortalama/dağılım

B- Anti Tümör Nekroz Faktör α

Çalışmamızın ikinci kolu olan anti-TNF α ajanların ülkemizde halen üveit tedavisinde ruhsatlı onayı bulunmamaktadır. Bu nedenle ancak diğer tedavi seçeneklerine cevapsız hastalarda son çare olarak anti-TNF α onayı için başvuru yapılmıştır. Bu çalışmadaki olguların tümü görmeyi tehdit eden posterior üveit, panüveit, pars planit veya retinal vaskülit olan hastalardır. Anti-TNF α grubundaki hastaların tamamı en az bir konvansiyonel İST ve

steroid tedavisine cevapsızken; 4'ü daha önce kullanılmış olan İFN- α 2a'ya, 4'ü etanersepte, 1'i ise hem İFN- α 2b'ye hem de infliksimaba dirençli idi. Yani anti-TNF α ilaç etkinliğini değerlendirdiğimiz hastaların %29'u daha önce kullanılmış olan konvansiyonel İST'lerin yanında en az bir biyolojik ajana da dirençlidir.

Biyolojik ajanların; özellikle infliksimab ve adalimumabın farklı etyolojilere sahip dirençli üveitlerde ve retinal vaskülitlerde hızlı etkili ve etkin oldukları kanıtlanmıştır. Özellikle BH, JİA, RA, AS, sarkoidoz, VKH, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis nedenli üveitlerde etkili olduğunu bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur (38). Ayrıca birdshot korioretinopati, dirençli üveitik KMÖ, pars planit, mulifokoal koroidit, sempatik oftalmi, diffüz subretinal fibrozis için de etkili olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (38). Bu çalışmalardan yola çıkarak, anti-TNF α ajanların etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yaptığımız çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun heterojen etyolojilere sahip olmasında bir sakınca görmedik.

İnfliksimab şimerik bir molekül olması, fare proteini içermesi nedeniyle insanda anti-şimerik antikorlar gelişebilmektedir. Antikor gelişen hastalarda infüzyon reaksiyonu riski daha fazla olup ilacın etkinliği azalmakta, yani tedaviye tolerans gelişebilmektedir. Birlikte antimetabolit ilaç kullanımında bu riskin azaldığı bildirilmektedir (3). İnfliksimaba tolerans gelişen olgularda humanize monoklonal anti-TNF α antikoru olan adalimumabın alternatif bir ajan olarak kullanılabildiği olgular bildirilmiştir (73, 116). İlerleyen zamanla adalimumabın da infliksimabda olduğu gibi, etkinliğinde azalma söz konusudur (117). Bu nedenle tüm olgularımızda infliksimab tedavisi sırasında bir konvansiyonel ajan (AZA, CsA, MTX veya MM'den herhangi biri) da kullanılmıştır. Suhler ve ark. 2 yıl boyunca çeşitli üveit antitelerinin tedavisinde infliksimab uyguladıkları prospektif çalışmalarında hastaların dörtte üçünün infliksimab tedavisinden fayda gördüğünü, ancak tedaviye cevap alınan grupta tedavinin birinci yılında %60, ikinci yılında da kalan %60'lık etkinlik kaybı olduğunu bildirmişlerdir (118). Benzer şekilde bizim serimizde de infliksimab ile tedavileri devam ettirilen hastaların %21,4'ünde etkinliğin azalması nedeni ile diğer anti-TNF α ajana geçilmiştir. Adalimumabda ise bu durum %5,9 olarak izlenmiştir.

Son yıllarda biyolojik ajanlar immun kökenli, dirençli veya şiddetli üveitlerin tedavisindeki kullanımları önceki yıllara göre artış göstermiştir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda olduğu gibi (64, 119, 120) bizim çalışmamızda da infliksimab 5 mg/kg dozunda ve 0, 2 ve 6. haftalarda indüksiyon tedavisinden sonra 8 haftada bir intravenöz infüzyonlar şeklinde,

adalimumab 2 haftada bir 40 mg/0,8 ml sc olarak kullanılmıştır. Rekürrenslerin görüldüğü hastalarda infliksimab için infüzyon aralıkları sıra ile 6 ve 4 haftada bir olacak şekilde kısaltılmıştır.

Díaz-Llopis ve ark. 2008 yılında yayınlanan 19 hastalık serilerinde, otoimmün dirençli üveit tedavisinde 1 yıl adalimumab kullanımı ile hastaların %63'ünde intraoküler inflamasyonun kontrol altına alındığını bildirmişlerdir (121). Çocuk yaş grubu dirençli üveit olgularında adalimumab kullanımına ilişkin yayınlarda %80-88 oranında inflamasyonun gerilediği ve steroid kullanımının tamamen kesildiği ya da azaltılabildiği bildirilmektedir. Ancak bu yayınlarda üveitin anatomik bölgesi bildirilmemiştir (103). Okada ve ark. prospektif olan çalışmalarında, 63 oküler Behçet hastasını infliksimab ile tedavi etmişler, birinci yılın sonunda %69 hastada oküler bulgulara tam iyileşme, %23 hastada kısmi iyileşme ve sadece %8 hastada ise bulgulara iyileşme saptamadıklarını bildirmişlerdir (64). Calvo-Río ve ark.'nın yaptıkları çalışmada BH'na bağlı dirençli üveiti bulunan 124 hastaya anti-TNF- α tedavi uygulamışlardır. İnfliksizimab 77 hastada (%62), adalimumab 47 hastada (%38) ilk biyolojik ajan olarak kullanılmış ve tüm hastalar en az bir immün supresif tedavi ve yüksek doz steroide dirençli olması nedeni ile biyolojik ajan kullanmışlardır. Toplam %67,7 hasta bir yıllık tedavi sonrasında üveit inaktif olarak saptanmıştır (7). Cantini ve ark. tarafından tedavisinde infliksizimab kullanılan BH ve idiyopatik posterior üveitli 50 hasta, prospektif olarak 6 yıl takip edilmiştir. Hastaların %58'nde inflamasyonun tamamen geçtiğini, %32'sinde ise en az %50 iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. İnfliksizimabın idiyopatik posterior üveitlerde ve BH'na bağlı üveitlerde etkinliğinin aynı olduğunu bildirmişlerdir (122). Behçet üveitinde infliksizimab etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar üzerinde yapılan derlemede; infliksizimab ile üveitlerin inaktif hale gelme (üveit ataklarının hiç olmaması veya anlamlı azalması) oranı %89, tamamen geçme oranı %65 olarak bildirilmiştir. Oküler inflamasyonda tamamen gerileme sağlanıp, infliksizimabın kesilebildiği hastalarda, uzun dönemde (çalışmalarda 6 ay ile 3 yıl arasında değişmekte) remisyonun hastaların %40'ında sağlandığı bildirilmiştir. Diğer %60 hastada ise nüksler görülmüş, ancak hastaların çoğunda tekrar infliksizimab tedavisine başlanması ile tekrar oküler inflamasyon kontrol altına alınabilmektedir. Bu derlemede İFN- α 2a 'ya dirençli olan hastaların %90'ında infliksizimaba cevap alındığı bildirilmektedir (71).

Çalışmalarda infliksizimabın dirençli posterior üveitlerde hastaların %78-100'ünde başarılı olduğu bildirilmektedir (103). Bizim serimizde ise daha İFN- α 2a'ya dirençli 4 hastanın 4 (%100)'ünde, etanerseptle dirençli olan yine 4 hastanın 4 (%100)'ünde anti-TNF α tedavi ile

başarı sağlanmıştır. İnfeksiyöz olmayan üveitlerde anti-TNF α kullanımı ile ilgili çalışmaların heterojen hasta grupları içermesi, daha çok vaka serileri şeklinde olmaları nedeniyle sağlıklı karşılaştırma yapılamasa da anti-TNF α tedavinin birinci yılı sonunda %96,8, çalışmanın sonunda ise %87,1 hastada üveit inaktif duruma gelmiştir. Beş (%16,1) hastada remisyon sağlanarak anti-TNF α tedavi kesilebilmiştir. Anti-TNF α tedavi altında 31 hastanın 16 (%51,6)'sında hiç atak gelişmemiş olup literatür sonuçları ile uyumludur.

Interlandi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada BH'na bağlı şiddetli üveit bulunan 12 hastaya adalimumab vermişler ve atak sıklığı 2'den 0,42'ye gerileyerek ($p<0.001$), hastaların en az bir gözünde remisyon sağlamışlardır (123). Okada ve ark'ları prospektif çalışmalarında; dirençli Behçet üveiti olan 63 hastaya infliksimab vermişler ve tedavi öncesinde 6 ayda 2,66 olan atak sayısının, tedavinin ilk 6 ayında 0,44'e, bir yılın sonunda ise 0,79'a gerilediğini belirtmişlerdir (64). İnfeksiyöz olmayan üveitlerde anti-TNF α kullanımı ile ilgili çalışmaların heterojen hasta grupları içermesi, daha çok vaka serileri şeklinde olmaları nedeniyle sağlıklı karşılaştırma yapılamasa da bizim çalışmamızda bu çalışmalar ile benzer olarak; tedavi öncesi yılda ortalama 4 olan atak sayısı, tedavi ile 0,75'e gerilemiştir.

Díaz-Llopis ve ark. 2012 yılında yayınlanan çalışmalarında 131 otoimmün, dirençli üveiti olan hastada adalimumab kullanımı ile çalışmaya dahil edilen gözlerin %21,3'ünde görme keskinliğinde artış sağlandığını bildirmişlerdir (124). Cantini ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada tedavisinde infliksimab kullanılan BH ve idiyopatik posterior üveitli 50 hasta prospektif olarak 6 yıl takip edilmiştir. Ancak çalışmanın başında ilk 3 infliksimab infüzyonuna cevapsız olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonunda hastaların %82'sinde görme keskinliğinde artış elde edilmiş olup, ortalama görme keskinliğindeki artış anlamlı saptanmıştır (122). Görme keskinliğinde artış olan hasta oranları literatürdeki çalışmalarda oldukça değişken olmakla birlikte bizim çalışmamızda anti-TNF α tedavisi ile toplam 56 gözün 52 (%92,9)'sinde potansiyel görme korunur veya artarken; 32 (%57,1)'sinde logMAR'a göre EİDGK'de en az 2 sıra artış izlenmiş olup, olgularımızın mevcut potansiyel görme keskinliği seviyeleri yeniden elde edilmiştir.

Önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim serimizde de anti-TNF α ajanlar sayesinde hastalarımızda steroid kullanma ihtiyacı belirgin şekilde azalmış %77,4 olguda steroid tedavisi tamamen kesilmiş olup diğerlerinde ise görmeyi tehdit edici ataklar sırasında kısa süreli ve en fazla 64 mg'lık metilprednizolon kullanılmak zorunda kalınmıştır (7).

İzlemde serimizdeki 31 hastanın 9 (%29,03)'unda kullandığımız anti-TNF α ajanlar arasında değişiklik yapmak zorunda kalınmıştır. Bunun nedeni ise tedaviye yetersiz cevap veya tedaviye tolerans gelişmesidir. Bu hastaların 7 (%77,7)'sinde anti-TNF ajanlar arasında yapılan değişim ile başarı elde edilmiştir. Bizim deneyimlerimiz literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi bir anti-TNF α ajanının başarısız olduğu veya etkisinin zaman içinde azaldığı hastalarda, başka bir anti-TNF α ajana geçilmesi ile başarı elde edilebileceği yönündedir (77, 81, 125).

Otoimmün üveitlerin tedavisinde steroidlerin tek ilaç olarak kullanılması ile hastalık tamamen iyileşmediği gibi uzun dönemde ciddi yan etkilere neden olabilir. İmmun sistemi düzenleyici ilaçların kullanımı ile steroidsiz remisyon sağlanabilirken; aynı zamanda uzun vadede daha az yan etkilere neden olur (126). Enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde anti-TNF α ajanların kullanımını inceleyen ve 2013 yılında yayınlanan derlemede toplam 1147 üveit hastasında kullanılan anti-TNF α ajanlar ile bildirilen yan etki insidansı %2,2'dir (127). Bir başka çalışmada ise 164 hastada Behçet üveiti tedavisi için infliksimab kullanılmış ve 3 hastada infüzyon reaksiyonu geliştiği ve toplam %46 hastada yan etki izlendiği bildirilmiştir (128). Yine BH nedenli üveiti olan 12 hastaya adalimumab verilen çalışmada hiç bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda ise %58,06 hastada hiçbir yan etki izlenmemiş olup; ilaç kesilmesini gerektiren yan etki infliksimab ile 3 (%9,1) hastada izlenirken, adalimumab ile böyle bir durum izlenmemiştir.

Anti-TNF α ajanlarla ilgili en büyük endişelerden biri latent tüberkülozun aktiveleşebilmesidir. Dixon ve ark'nın yaptıkları çalışmada romatolojik hastalıklar nedeni ile anti-TNF α ajanların ortalama 68 ay boyunca kullanıldığı 683 hastada tüberküloz gelişimi %1,9 olarak bildirilmiştir (129). Bir başka çalışmada ise İnfliksizimab tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidansının %1,44 olduğu bildirilmiştir (130). Tüberküloz sıklığının yüksek oranlarda olduğu ülkemizde bu sorun anti-TNF α tedaviye geçiş kararını güçleştirmektedir. Bizim olgularımızdan birinde (%3,03) 3 aylık profilaktik izoniazid kullanımına rağmen aktif pulmoner tüberküloz gelişmiş ve bu nedenle infliksizimab kullanımına son verilmek zorunda kalınmıştır. Bazı yazarlar infliksizimab uygulaması süresince profilaktik tedaviye devam edilebileceğini bildirmektedirler Geçtiğimiz günlerde yayınlanan, "Oküler İnflamatuar Hastalıklarda Biyolojik Ajanların Kullanımına Yönelik Uzman Tavsiyeleri" isimli makalede; latent tüberküloz saptanan hastalarda tüberküloz tedavisi başladıktan bir ay sonra anti-TNF α tedavinin verilebileceği bildirilmektedir (131).

Anti-TNF α kullanımı ile ilgili bir diğer endişe ise malignite riskinde artıştır. Balkwill tarafından anti-TNF ajanlarla tedavi edilen RA hastalarında yapılan çalışmada kanser riskinde herhangi bir artış saptanmamıştır (132). Kempen ve ark tarafından anti-TNF α ajanların kanser patogeneğinde başlatıcı neden olmadığı ancak vücutta sessiz durumda, henüz saptanmamış olan kanserleri alevlendirebildiği ve anti-TNF α ajanlar içinde bu riski en çok arttıranın infliksimab olduğu bildirilmiştir (92). Le Bley ve ark tarafından yapılan meta-analizde 74 çalışmada, toplam 22,000 hastada anti-TNF α ajan kullanılmış ve sonuçta solid organ tümörlerinde artış olmadığı ancak malign melanom dışı deri kanserleri için anti-TNF α ajan kullanımının riski 2 kat artırdığı bildirilmiştir. Ancak anti-TNF α ajanlarla konvansiyonel immunsupresif ajanlar karşılaştırıldığında, iki grup arasında bu risk artışı açısından fark saptanmamıştır (133). Ayrıca biyolojik ajanların kullanıldığı hastalar zaten daha önce farklı immün supresif ilaçlara maruz kalan hastalar olduğu için anti-TNF α ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan malignitelerin romatolojik hastalığın süreci içerisindeki artmış sıklığa mı, kullanılmış olan immünmodülatuar ilaçların kümülatif etkisi mi veya yeni kullanılmaya başlanan TNF bloke edici ajanlara mı bağlı olduğu ya da tamamen rastlantısal olup olmadığını belirlemek neredeseyse imkansızdır (134). Bizim çalışmamızda BH tanılı ve infliksimab kullanılan bir bayan hastada tedavinin henüz 4. ayında vulvada malign melanom saptanmıştır. Ancak bu durumun 4 ay gibi çok kısa süreli anti-TNF α kullanımına ikincil olarak gelişmiş olabileceğinden çok daha önce hastada var olan malignitenin tekrar nüksünden ve daha önce kullandığı konvansiyonel immünsüpresif ajanların kümülatif etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta sayısının azlığı ve genel olarak hasta yaşlarının romatoid artrit hastalarına göre çok daha genç olması sebebiyle bizim hasta grubumuzda bu konuda bir yorum yapılabilmesi için çok daha uzun süre takipli, geniş ve homojen çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı eksik yanları bulunmaktadır. Bunlar hasta sayılarımızın azlığı, özellikle anti-TNF α kolu için farklı etyolojiye sahip hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması, kontrol gruplarının olmaması ve gözlemsel olmasıdır.

6. SONUÇ

Biyolojik ajanlar nonenfeksiyöz üveiti olan tüm hastalarda olmasa da, çok büyük kısmında oldukça etkili tedavilerdir. Özellikle konvansiyonel İST'ler başarısız olduğunda, tolere edilemediğinde ya da oftalmik bulgulara eşlik eden sistemik inflamasyonun olduğu romatoid artrit, JİA, AS, BH, VKH ve sarkoidoza bağlı üveitlerin tedavisinde oldukça başarılıdır. Anti-TNF α ajanlar çocukluk çağı enfeksiyöz olmayan üveitlerinde de yetişkinlerde olduğu gibi hastaların çoğunda etkin tedaviler olup, iyi tolere edilirler (135). Biyolojik ajanlar kullanıma girmeden önce BH'na bağlı 10 yıllık sürede körlük insidansı %25 iken; günümüzde bu ilaçların kullanılmasına bağlı olarak %13'e düşmüştür (136).

Behçet üveiti nedeniyle pulse steroid kullanılmasına rağmen birer gözlerini kaybetmiş olan 4 genç hastamızda, biyolojik ajanların kullanılması ile diğer gözlerindeki görme keskinlikleri korunabilmiştir. Biyolojik ajanlar hastaların atak sıklığını ve şiddetini, kullanılan steroid dozunu azaltmada, mevcut potansiyel görme keskinliğini korumada etkilidirler. Hastaların uygun izlenmesi şartıyla hastaların hayat kalitelerini artırmakta, organ kayıplarının önüne geçilebilmektedir. Maliyetlerinin yüksek olması, oftalmolojik endikasyonlarda endikasyon dahilinde kullanıma sahip olmamaları ve uzun dönemdeki güvenlik bilgilerinin henüz kısıtlı olması nedeni ile nonenfeksiyöz üveit tedavisinde biyolojik ajanları ilk basamak tedavi olarak önermiyoruz. Ancak panüveit, retinal vaskülitin görüldüğü BH gibi nedenlere bağlı, görmeyi tehdit edici üveitlerin tedavisinde, özellikle steroidlerin kontrendike olduğu hastalarda konvansiyonel İST'lerin etkilerinin hemen başlamaması nedeni ile daha erken dönemde kullanılabilirler. Ayrıca bu ajanlar deneyimli hekimler tarafından uygulanmalı ve hastalar romatologlar ile birlikte takip edilmelidir. Biyolojik ajanların nonenfeksiyöz üveitlerin tedavisi için randomize, kontrollü, prospektif klinik çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte hala devam etmektedir. Evrensel, hızlı etkili, iyi tolere edilebilen, maliyeti düşük olan, uzun etkili tedavi henüz keşfedilmemiş olduğu için, bu yolculuk şimdilik devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tugal Tutkun I. (2012) Üveitlere Genel Bakış. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_25_2/6.pdf. Erişim:15.09.2014
2. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May; 13(4-5): 591-4.
3. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15: 285-93.
4. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 84-85.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep; 140(3): 509-16.
6. Zeinab Saleh and Thurayya Arayssi. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; Vol. 5(3): 112 –34.
7. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due 'dan Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology.* July, 2014: 262-70.
8. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: s191-3.
9. Ideguchi H, Suda A, Takeno M et al. Behcet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine.* 2011; 90: 125–32.
10. Atmaca Leyla S, Atmaca Sönmez P. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Ret - Vit.* 2004; 12: 77-86.
11. Gül A, İnanc M, Öcal L et al. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 622-5.
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar; 28(3): 338-47.
13. Foster CS, Vitale AT. Immunosuppressive chemotherapy. In Foster CS, Vitale AT (eds) *Diagnosis and Treatment of Uveitis.* Philadelphia, PA: WB Saunders 2002: 141-214.
14. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D et al. Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1578-82.

15. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al. Uveitis in Behçet's disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-80.
16. Yang P, Fang W, Meng Q et al. Clinical features of Chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 2008; 115: 312-8.
17. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr; 12;7: 20.
18. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 195-6.
19. Sızmaç S. Kırmızı Göz Nedenleri-Üveitler Derleme. *Turk J Ophthalmol özel sayı*. 2012; 42: 57-62.
20. Refik Oltulu, Hanife Yumak Erkoç, Günhal Şatırtav et al. Ankilozan spondilit ile ilişkili üveit olgularında klinik seyir ve bulgular. *Dicle Tıp Derg / Dicle Med J*. 2013; 40 (3): 418-21.
21. Gouveia EB, Elmann D. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview, *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(5): 742-56.
22. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 128-9.
23. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21: 468-72.
24. Tarhan F, Keser G. Romatolog gözüyle sarkoidoz. *RAED Journal* December 2013; 5(2): 48-57.
25. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 172-5.
26. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, et al. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. *Mediators Inflamm*. 2013; 286857.
27. Mirza GE, Öner A, Karaküçük S ve ark. Vogt Koyanagi VKH Sendromu: İki Olgunun Sunumu. *Ret-Vit* 2007; 15: 137-40.
28. Viviane Mayumi Sakata et al. Diagnosis and classification of Vogt–Koyanagi–VKH disease. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13(4-5): 550-5.
29. Becker MD, Heiligenhaus A, HuddeT. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple lerosis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1254-7.
30. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology*.1993; 100: 818-24.

31. Wentworth BA, Freitas-Ne'dan CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis F1000Prime Rep. 2014 Jun; 2: 6: 41.
32. Metindoğan S, Aydın Akova Y, Gür Güngör S et al. Pediatrik Uveit Olgularında Etyoloji ve Klinik Özellikler T. Oft. Gaz. 2009; 39: 393-8.
33. Ayyıldız O ve ark. Clinical characteristics of our patients with pediatric uveitis Gulhane Med J. 2012; 54(3): 185-9.
34. Kadayıfcılar S, Eldem B, Tumer B. Uveitis in childhood. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003; 40: 335-40.
35. Tugal-Tutkun I. Behcet's Uveitis. Middle East Afr J Ophthalmol 2009; 16: 219-24.
36. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 98-106.
37. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American academi of Ophthalmology. 2011-2012: 109-13.
38. PasadhikaS, RosenbaumJ T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. Biologics. 2014; 8: 67–81.
39. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, et al. Siklosporin for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? Clin Exp Rheumatol 2008; 26(Suppl 50): 84-90.
40. Zakka FR, Chang PY, Giuliani GP, Foster CS. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease. Clin Ophthalmol. 2009; 3: 567-79.
41. Mesquida M, Molins B, Llorenç V et al. Current and future treatments for Behçet's uveitis: Road 'dan remission. Int Ophthalmol. 2014 Apr; 34(2): 365-81.
42. Paire V, Lebreton O, Weber M. Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory 'dan corticosteroid and/or immunosuppressive treatment. J Fr Ophtalmol. 2010; 33: 152-62.
43. Emre S, Tuğal Tutkun İ. Enfeksiyöz Olmayan İntraoküler İnflamasyonların Kontrolünde Yeni Seçenekler: Biyolojik Ajanlar. Turk J Ophthalmol 2011; 41: 243-55.
44. Hazirolan D, Stübiger N, Pleyer U. Light on the Horizont: biologicals in Behçet uveitis. Acta Ophthalmol. 2013 Jun; 91(4): 297-306.
45. De Vos AF, van Haren MAC, Verhagen C et al. Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat. Invest Ophthalmol Vis 1994; 35: 1100-6.
46. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008; 117: 244-79.

47. Kruh JN, Yang P, Suelves AM et al. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1): 358-64.
48. Yalcindag et al. Efficacy of Infliximab in Patients with Refractory Uveitis Associated with Behcet Disease *J Clin Exp Ophthalmol* 2014; 5: 1.
49. Tatlıcan S. Anti-TNF Agents in Behçet's Disease Treatment. *Turk J Rheumatol* 2009; 24: 27-38.
50. Hatemi G, Silman A, Bang D et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (EISIT). *Ann Rheum Dis*. 2008 (Epub): 1656-62.
51. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H et al. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 284-8.
52. Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010; 95: 549-52.
53. Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G et al. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2009; 12: 264-6.
54. Kasugai C, Watanabe D, Mizutani K et al. Infliximab treatment of severe genital ulcers associated with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 162-4.
55. Donghi D, Mainetti C. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behçet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010; 220: 282-6.
56. Pankaj Dhaka, Amarendra Samal. Current biologic therapies in management of uveitis; *Rajasthan Journal Of Ophthalmology* 2012: 38-52.
57. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S et al. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep; 154(3): 534-41.
58. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina*. 2010; 30: 1530-5.
59. Giganti M, Beer PM, Lemanski N et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*. 2010; 30: 71-80.
60. Chopra A. ^{99m}Tc-labeled anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal Antibody. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-13.

61. Takayama K, Ishikawa S, Enoki T et al. Successful treatment with infliximab for Behçet disease during pregnancy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Aug; 21(4): 321-3.
62. Capella MJ, Foster CS. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Jun; 20(3): 198-202.
63. Alokaily F, Alsaleh S, Al-Balawi M et al. Efficacy of infliximab on the acute attack of uveitis. *Saudi Med J*. 2010 Jan; 31(1): 82-5.
64. Okada AA, Go'dan H, Ohno S et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. *Arch Ophthalmol*. 2012 May; 130(5): 592-8.
65. Handa T, Tsunekawa H, Yoneda M et al. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behçet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug; 29(4 Suppl 67): 58-63.
66. Giardina A, Ferrante A, Ciccia F et al. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory 'dan standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int*. 2011 Jan; 31(1): 33-7.
67. Tanaka H, Sugita S, Yamada Y et al. Effects and safety of infliximab administration in refractory uveoretinitis with Behçet's disease. 2010 Feb; 114(2): 87-95.
68. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant 'dan treatment with the combination of azathioprin, siklosporin, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug; 52(8): 2478-84.
69. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared 'dan conventional therapy in the management of retinal vaultitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec; 146(6): 845-50.
70. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar; 50(3): 593-7.
71. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E et al. Review Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug; 41(1): 61-70.
72. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
73. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD et al. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye (Lond)*. 2007; 21: 824-5.

74. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 696-701.
75. Biester S, Deuter C, Michels H et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 319-24.
76. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C et al. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1612-6.
77. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. *Eye*. 2009; 23: 1868-70.
78. Takase K, Ohno S, Ideguchi H et al. Successful switching 'dan adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011 Feb; 31(2): 243-5.
79. Adán A, Hernandez V, Ortiz S et al. Effects of infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis of Behçet's disease after withdrawal of infusions. *Int Ophthalmol*. 2010 Oct; 30(5):577-81.
80. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jun; 18(3): 226-32.
81. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S et al. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug; 29(4 Suppl 67): S54-7.
82. Mesquida M, Victoria Hernández M, Llorenç V et al. Behçet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Apr; 21(2): 160-2.
83. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine*. 2007; 2: 3-7.
84. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, et al. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun*. 2008; 31: 91-7.
85. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, et al. A double-masked, randomized study 'dan investigate the safety and efficacy of daclizumab 'dan treat the ocular complications related 'dan Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007; 15: 63-70.
86. Nussenblatt RB, Fortin E, hiffman R, et al. Treatment of noninfectious intermediyer and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad i U S A*. 1999; 96: 7462-6.
87. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. BIOGEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28: 468-76

88. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 2275-85
89. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 757-90.
90. Askling J, For  d CM, Brandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1421-6.
91. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 699-703.
92. Kempen JH, Daniel E, Dunn JP et al. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 339: 1-10.
93. Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 400-8.
94. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of antitumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1136-45.
95. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V et al. Etanercept Study 301 Investigators. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1578-84.
96. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1863-9.
97. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM et al. CORRONA Investigators. Association of metotreksat and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 380-6.
98. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 732-9.

99. Askling J, For d CM, Brandt L et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1339-44.
100. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. On behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2011; 50: 124-31.
101. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis and Rheumatism.* 2001; 44: 2862-9.
102. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by antitumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 545-51.
103. Posarelli C, Arapi I, Figus M et al. Biologic Agents in Inflammatory Eye Disease. *J Ophthalmic Vis Res.* Oct 2011; 6(4): 309–16.
104. Deuter CM, Zierhut M, M hle A et al. Long-term remission after cessation of interferon-a treatment in patients with severe uveitis due 'dan Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2796–2805.
105. Tugal-Tutkun I, G ney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 44: 1692–5.
106. Kötter I, Eckstein AK, St biger N et al. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 488–94.
107. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 423–31.
108. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-ealating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 288–94.
109. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146: 837–44.
110. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 335–9.

111. Yalçındağ FN, Uzun A. Results of Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Behçet's Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Aug; 28(4): 439-43.
112. Sobaci G, Erdem U, Durukan H et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010; 117: 1430-5.
113. Krause L, Altenburg A, Pleyer U et al. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 896–903.
114. Tseng JJ, Fine HF. Therapeutics update in noninfectious uveitis retinal physician therapeutic and surgical treatment of the posterior segment. 2009. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=102488>. Erişim: 15.09.2014.
115. Marina Mesquida (ed.) *Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics. Anti-TNF and Beyond.* 2013. <http://evidencecentral.org/ebooks/treatment-of-noninfectious/pdf/tumor-necrosis.pdf>. Erişim: 15.09.2014.
116. Van Laar JM, Missotten T, Van Daele PLA, et al. Adalimumab (a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 565-6.
117. Luciano Bravo-Ljubetic, Jesús Peralta-Calvo, Susana Noval et al. Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* October 2013; 17(5): 456–9
118. Suhler EB, Smith JR, Giles TR et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol.* 2009 Jun; 127(6): 819-22.
119. Sobrin L, Kim EC, Christen W et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 895-900
120. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-8
121. Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2008; 24(3): 351–61
122. Cantini F, Niccoli L, Nannini C et al. Efficacy of infliximab in refractory Behçet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients *Biologics.* 2012; 6: 5–12.
123. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. (in abstract) *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug; 32(4 Suppl 84): 58-62.

124. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012 Aug; 119(8): 1575-81.
125. Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology* 2012; 51: 1825-31.
126. Castiblanco C, Foster CS. Review of Systemic Immunosuppression for Autoimmune Uveitis. *Ophthalmology and Therapy*. 2014 Dec; 3(1-2):17-36.
127. Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic Review of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy for Treatment of Immune-mediated Uveitis. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2013; 21(1): 12–20.
128. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S et al. Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet's Disease: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct; 121(10): 1877-84
129. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 522-8.
130. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-1265.
131. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2014; 121: 785-796
132. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 361-71.
133. Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T et al. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct; 30(5): 756-64.
134. Alcalde-Vargas A, Trigo-Salado C, Leo-Carnerero E et al. Malignant melanoma in a patient with Crohn's disease and treated with anti-TNF alpha. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 Nov-Dec; 105(10): 639-40.
135. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY et al. Response of Pediatric Uveitis 'dan Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. *J Rheumatol*. 2013 Aug; 40(8): 1394-403
136. Taylor SRJ, Singh J, Menezo V et al. Behçet Disease: Visual Prognosis and Factors Influencing the Development of Visual Loss. *American Journal of Ophthalmology*. 2011 Dec; 152(6): 1059–1066