



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE
TAKİP EDİLEN ÜVEİTLİ HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HATEM KUŞUÇAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ADEM ERTÜRK

2024-AFYONKARAHİSAR

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE
TAKİP EDİLEN ÜVEİTLİ HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HATEM KUŞUÇAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ADEM ERTÜRK

2024-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Hatem KUŞUÇAR

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

İmza :

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN ÜVEİTLİ
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr.Hatem KUŞUÇAR

Tez Savunma Tarihi: 17.05.2024

Tez Kabul Tarihi: 17.05.2024

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

Bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edildi.

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D

ÜYE

Doç. Dr. Adem ERTÜRK

ÜYE

Doç. Dr. Sinan KAZAN

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde bilgi ve tecrübelerini paylaşan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Adem Ertürk'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, yetişmemde çok değerli katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Meltem Baykara ve Doç. Dr. Semiha Orhan'a;

Asistanlığım süresince eğitim ve öğretimime katkı sağlayan değerli hocalarımın tümüne;

Tez sürecinde desteği ile her zaman yanımda olan kardeşim Ayşenur Kuşuçar'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize;

Bugüne gelmemde çok büyük emekleri olan, hayatım boyunca bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr.Hatem KUŞUÇAR

AFYONKARAHİSAR, Mayıs 2024

İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN ÜVEİTLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Grv. Dr. Hatem KUŞUÇAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Mayıs 2024

Danışman: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

ÖZET

Giriş: Üveit, üveanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Üveitlerin nedenleri çok çeşitlidir; oftalmolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, sistemik hastalıklar, ilaçlar sebep olabilir veya idiyopatik olabilir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, non-enfeksiyöz üveit tanısı alan ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen hastaların romatolojik hastalık tanısı oranını belirlemek; ayrıca romatolojik hastalık tanısı konulan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2020 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Romatoloji Polikliniği'ne non-enfeksiyöz üveit tanısı ile başvuran 140 hasta romatolojik etyoloji açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 78 (%55,7,3)'si erkek, 62 (%44,3)'si kadındı ve yaş ortalaması $44,88 \pm 14,76$ (min:21, max:81), ilk üveit atağı sırasındaki yaş ortalaması $43,63 \pm 15,88$ (min:19, max:78) idi. Hastaların aile öyküleri sorgulandığında; 10 (%7,1) hastanın ailesinde romatolojik bir hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların 105 (%75)'inde romatoloji bölümüne ilk refere edildikleri esnada bilinen bir romatolojik hastalık öyküsü yoktu; 10 (%7,1)'unda ankilozan spondilit, 23 (%16,4)'ünde Behçet hastalığı, 1 (%0,71)'in de

Romatoid artrit, 1 (%0,71)'in de Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) mevcuttu. Hastaların 31 (%22,14)'inde kronik hastalık vardı. Hastaların %53,6'sında romatoloji polikliniği başvurusu sırasında aktif atak vardı. %46,4 'ünde ise bu durum mevcut değildi. Hastaların %74,3'ünde unilateral tutulum, %25,7'sinde bilateral tutulum olduğu görüldü. Hastaların %59,2'sinde anterior üveit, %18,5'inde posterior üveit, %22,1'inde panüveit mevcuttu. Hastaların %93,5'inde non-granüloamatöz üveit, %6,4'ünde granüloamatöz üveit mevcuttu. Başvuru anında hastaların %54,3'ü tek atak, %27,9'u 2-5 arasında atak ve %17,9'u 5'den fazla atak geçirmişti. Hastaların başvurudaki romatolojik tetkikleri değerlendirildi. Hastaların 46'sında HLA-B27 pozitif saptanmış olup bu hastalardan 41'ine Spondiloartropati tanısı konulmuştur. Hastaların %37,1'i Spondiloartropati tanısı; %20,7'si Behçet hastalığı tanısı; %1,42'si Sarkoidoz tanısı almıştır. Spondiloartropatiler bu hastalar arasında en yaygın olan romatolojik hastalık olarak gözlemlenmiştir. 56 hastanın herhangi bir romatolojik hastalık tanısı almadığı gözlenmiştir. Üveit tanısı alan hastaların %59,29'una topikal tedavi verilmiştir; %12,86'sına intravitreal steroid tedavi verilmiştir; %45,71'ine sistemik tedavi verilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda non-enfeksiyöz üveit hastalarının etyolojik değerlendirmesinde en sık neden idiopatik olarak bulunmuştur. Non-enfeksiyöz üveitlerin nedenlerinden önemli bir kısmı romatolojik hastalıklardır. Non-enfeksiyöz üveitle gelen hastalarda Spondiloartropatiler ve Behçet hastalığı öncelikle akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Anterior üveit, Behçet hastalığı, Etiyoloji, İdiopatik, Non-enfeksiyöz üveit, Panüveit, Romatoloji, Spondiloartropati

ABSTRACT

Background: Uveitis is a term used to describe inflammation of the uvea. The causes of uveitis are varied and can include ophthalmic diseases, infectious diseases, systemic diseases, medications, or it can be idiopathic.

Objective: The aim of this study is to determine the rate of rheumatologic disease diagnosis among patients diagnosed with non-infectious uveitis and referred to the rheumatology clinic; furthermore, to evaluate the demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients diagnosed with rheumatologic diseases.

Methods: A total of 140 patients presenting with a diagnosis of non-infectious uveitis to the Rheumatology Clinic of the Department of Internal Medicine at Afyon Health Sciences University Hospital between January 2020 and January 2023 were retrospectively reviewed for rheumatologic etiology.

Results: Of the patients, 78 (55.7%) were male, and 62 (44.3%) were female. The mean age was 44.88 ± 14.76 years (min: 21, max: 81), with a mean age at the first uveitis attack of 43.63 ± 15.88 years (min: 19, max: 78). When family histories were queried, 10 (7.1%) patients had a family history of rheumatic disease. At the time of initial referral to the rheumatology department, 105 (75%) patients did not have a known history of rheumatic disease; 10 (7.1%) had ankylosing spondylitis (AS), and 23 (16.4%) had Behçet's disease, 1 (0.71%) had rheumatoid arthritis, and 1 (0.71%) had FMF. Thirty-one (22.14 %) patients had a chronic disease. 53.6% of the patients had an active attack at the time of admission to the rheumatology outpatient clinic. This condition was not present in 46.4%. Unilateral involvement was observed in 74.3% of patients, while bilateral involvement was seen in 25.7%. Anterior uveitis was present in 59.2% of patients, posterior uveitis in 18.5%, and panuveitis in 22.1%. Non-granulomatous uveitis was present in 93.5% of patients, while granulomatous uveitis was present in 6.4%. At the time of admission, 54.3% of patients had a single attack, 27.9 % had between 2 and 5 attacks, and 17.9 % had more than 5 attacks. The rheumatologic investigations at admission were evaluated, with HLA-B27 positivity detected in 46 patients, and among these patients, 41 were diagnosed with Spondyloarthritis. Spondyloarthritis was

diagnosed in 37.1% of patients, Behçet's disease in 20.7%, and sarcoidosis in 1.42%. Spondyloarthropathies were the most common rheumatic diseases observed among these patients. Fifty-six patients did not receive a diagnosis of any rheumatic disease. Topical treatment was administered to 59.29% of patients diagnosed with uveitis, intravitreal steroid treatment to 12.86%, and systemic treatment to 45.71% of patients.

Conclusion In our study, the most common cause found in the etiological evaluation of non-infectious uveitis patients was idiopathic. A significant portion of the causes of non-infectious uveitis are rheumatologic diseases. In patients presenting with non-infectious uveitis, spondyloarthropathies and Behçet's disease should primarily be considered.

Key words: Anterior uveitis, Behçet's disease, Etiology, Idiopathy, Non-infectious uveitis, Panuveitis, Rheumatology, Spondyloarthropathy

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Üveit.....	2
2.1.1 Üveitin Tanımı	2
2.1.2 Üveitin Sınıflandırılması.....	2
2.1.4 Üveitin Etiyolojisi	5
2.2 Üveitin Romatolojik Hastalıklarla İlişkisi	6
2.2.1 Spondiloartropatiler (SpA).....	6
2.2.2 Behçet Hastalığı	11
2.2.3 Sarkoidoz	12
2.2.4 Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE).....	12
2.2.5. Sjögren sendromu (SS)	13
2.2.6 Romatoid Artrit (RA).....	13
2.2.7. Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu (VKH)	14
2.2.8. Juvenil idiyopatik artrit (JIA).....	14
2.2.9 HLA-B27 ilişkili Üveit	15
2.3 Tedavi.....	15
Antimetabolitler	17
Alkilleyici ajanlar.....	18
T Hücre İnhibitorleri.....	18

Tümör Nekroz Faktörü İnhibitörleri	18
İnterferonlar.....	20
Anti-CD 20 Monoklonal Antikor.....	21
Anti-İnterlökin (IL)-6.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	36
6.SONUÇ.....	42
7.KAYNAKLAR.....	43



KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

AAU: Akut Anterior Üveit

AkSpA: Aksiyel SpA

ANA: Anti Nükleer Antikor

ANCA: Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

Anti-CCP: Sitrülinlenmiş Siklik Peptid Antikoru

Anti-CD 20: CD-20'e Karşı Antikor

Anti ds-DNA: Çift Sarmallı DNA Antikor

Anti-SS A/Anti-SS B: Anti-Sjögren Sendromu Antikorlar

Anti-Sm: Smith Antijenlerine Karşı Antikor

Anti-Ro 52: Ro proteini (Ribonükleoprotein) ailesinin 52 kD'lik alt bir birimi olan Ro 52'ye karşı gelişen otoantikor

AS: Ankilozan Spondilit

ASAS: Spondiloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği

BDH: Bağ Doku Hastalığı

b-DMARD: Biyolojik-Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaç

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

c-ANCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor Sitoplazmik Tip

c-DMARD: Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaç

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

HLA-B27: İnsan lökosit antijeni B27 alt tipi

HLA-B51: İnsan lökosit antijeni B27 alt tipi

HLA-DR: İnsan lökosit antijeni DR alt tipi

HSV: Herpes Simpleks Virüs

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

JIA: Juvenil İdiopatik Artrit

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KP: Keratik Presipitat

LDH: Lomber Disk Hernisi

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Nr-axSpA: Non-radyografik Aksiyel Spondiloartropati

NSAİİ: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç

p-ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor Perinükleer Tip

PsA: Psöriatik Artrit

PIIV: Pan İmmun-İnflamasyon Değeri

RA: Romatoid Artrit

ReA: Reaktif Artrit

RF: Romatoid Faktör

RTX: Rituksimab

SII: Sistemik İnflamasyon-İmmun İndeks

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozis

SpA: Spondiloartropati

SS: Sjögren Sendromu

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TLR: Toll Lİke Reseptör

USpA: Undiferansiye Spondiloartropati

VKH: Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı

VZV: Varisella Zoster Virüsü

TABLÖLAR

Tablo 1. SUN Çalışma Grubu Anatomik Sınıflandırma	3
Tablo 2. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri	8
Tablo 3. ASAS Aksiyel Spondiloartrit Kriterleri.....	9
Tablo 4. Hastaların Bireysel Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	24
Tablo 5. Hastaların Bireysel Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	25
Tablo 6. Kronik Hastalıklara Göre Hastaların Dağılımı.....	25
Tablo 7. Hastaların Üveit Özelliklerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri.....	26
Tablo 8. Üveit Lokalizasyonları İle Diğer Üveit Özelliklerinin Dağılımları Ve İstatistiği	27
Tablo 9. Üveit Tanılı Hastaların Romatolojik Hastalık Tanılarına Göre Dağılımları....	27
Tablo 10. Spondiloartropati Tanısı Alan Hastaların Alt Gruplarının Dağılımları.....	28
Tablo 11. Üveit Tanılı Hastaların Tanılarının Üveit Lokalizasyonuna Dağılımı.....	28
Tablo 12. Üveit Tanılı Hastaların Tanılarının Granülomatöz Üveit Varlığına Göre Dağılımı.....	29
Tablo 13. Hastaların Semptom Ve Fizik Muayene Bulguları.....	30
Tablo14. Üveit Tanılı Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Bulguları.....	31
Tablo 15. Üveit Tanılı Hastaların Başvurudaki CRP Ve Sedimantasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 16. Üveit Tanılı Hastaların Başvurudaki Romatolojik Tetkiklerinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 17. Hastaların Verilen Tedavi Çeşidine Göre Dağılımı.....	33
Tablo 18. Sistemik Tedavide Verilen İlaçların Dağılımı.....	33
Tablo 19. Romatolojik Hastalık Tanısı Almayan Ve Alan Gruplar Arasındaki Bazı Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 20. Romatolojik Hastalık Tanısı Alan Ve Almayan Gruplar Arasındaki Bazı Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üveit, üveanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1). Katarakt, glokom ve makula dejenerasyonu gibi diğer göz bozukluklarının aksine; genç popülasyonda yaşlı hastalara göre daha yaygındır (2) ve bu hastalık, hastanın yaşamının daha uzun bir süresinde görme problemlerine yol açma potansiyeline sahiptir (3). Üveitler gelişmiş ülkelerde görme kayıplarının %10'unun ve yasal körlük vakalarının %5-20'sinin nedenidir (4). Görme kaybı genellikle makula ödemi, glokom ve retinal iskemi aracılığıyla meydana gelmektedir (5). Üveitlerin nedenleri çok çeşitli olup, oftalmolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, sistemik hastalıklar ve ilaçlar üveite sebep olabilir. Gelişmiş ülkelerde, üveitlerin yaklaşık dörtte biri oftalmolojik bir hastalığa, dörtte biri belirgin sistemik hastalıklara ve dörtte biri şüpheli sistemik hastalıklara bağlıdır; geriye kalan dörtte bir ise belirsizdir ve idiopatik üveitler olarak adlandırılır (6). Üveitlerin epidemiyolojisinin bilinmesi önemlidir çünkü bu; teşhis sürecini en yaygın, ciddi veya tedavi açısından zorlayıcı nedenlere yönlendirir (7). Erken teşhis ve uygun tedavi körlüğü ve görme problemlerini önleyebilir (8). Üveitli hastaların doğru değerlendirilmesi ve tedavisi için oftalmologlar ve romatologlar arasındaki işbirliğinin artırılması önemlidir (9).

Bu çalışmanın amacı, non-enfeksiyöz üveit tanısı alan ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen hastaların romatolojik hastalık tanısı oranını belirlemek; ayrıca romatolojik hastalık tanısı konulan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Üveit

2.1.1 Üveitin Tanımı

Üvea gözün sklera ve retina arasında yer alan pigmentli vasküler bir tabakasıdır. Koroid, siliar cisim ve iris'ten oluşmaktadır (10).

Üveit, üveanın inflamasyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1). Üveitin insidansı 100.000 kişide 17 ile 52 ve prevalansı 100.000 kişide 38-284 olarak rapor edilmiştir (11). Katarakt, glokom ve makula dejenerasyonu gibi diğer göz bozukluklarının aksine; genç popülasyonda yaşlı hastalara göre daha yaygındır (2). Genellikle 20 ile 50 yaşları arasındaki bireyleri etkiler; 10 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük bireylerde ise nadir görülmektedir (12). Çalışmalar, gecikmiş tedavi ile görme kayıpları arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir (13, 14).

Üveitin klinik tablosu üveanın hangi kısmının tutulduğuna göre değişmekte olup; semptomlar genel olarak gözde kızarıklık, ağrı, ışığa hassasiyet, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma şeklindedir. Bazı hastalar semptomsuz olabilir. Semptomlar genellikle aniden ortaya çıkar ve hızla kötüleşir, ancak bazen yavaş yavaş gelişip kronik veya tekrarlayıcı hale gelebilmektedir (15). Bir gözü veya her iki gözü etkileyebilmektedir.

Yapılan bir çalışmada ortalama 4,8 yıl boyunca takip edilen 104 üveit hastasının gözlemine göre, hastalığın başlangıcında veya sonrasında en sık görülen komplikasyonun katarakt (%24) olduğu belirtilmiştir, bunu sırasıyla retinal neovaskülarizasyon (%16,3), koryoretinal skarlar (%10,6), kistoid maküla ödemi (%8,6), glokom/hipertansiyon (%7,7), epiretinal membranlar (%4,8) ve retina dekolmanı (%3,8) izlemektedir (16).

2.1.2 Üveitin Sınıflandırılması

Üveitler; etiyoloji, lateralite, histopatoloji, anatomik tutulum, klinik seyir gibi ölçütlere göre kategorize edilebilir.

En yaygın kullanılan sınıflandırma anatomik sınıflandırma olup The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) çalışma grubunun sınıflandırmasına göre üveitler ön (anterior), orta (intermediate), arka (posterior) ve panüveit olarak dört ana grupta kategorize edilmişlerdir (Tablo 1).

Anterior üveit; iris ve silier cismin ön kısmının inflamasyonu olarak tanımlanır. Tutulum yerine göre irit, iridosiklit, anterior siklit alt tipleri mevcuttur. Intermediate üveit; siliyer cismin arka kısmının (pars plana), vitreus tabanının ve periferik retinanın inflamasyonu ile karakterizedir. Tutulum yerine göre pars planitis, arka siklit, hiyalit alt tipleri mevcuttur. En sık görülen tipi pars planittir (15). Posterior üveit; gözün retina ve koroid katmanının inflamasyonunu ifade eder. Tutulum yerine göre fokal, multifokal veya diffüz koroidit, koryoretinit, retinokoroidit, retinit, nöroretinit, retinal vaskülit alt tipleri mevcuttur. Panüveit; inflamasyonun ön kamara, vitreus, retina ve/veya koroidin tümünü tutması ile karakterizedir (17).

Anatomik bölgeye göre sınıflandırılan üveit türleri arasında panüveit, inflamasyonun daha yaygın olması nedeniyle görsel prognozu en kötü olanıdır. Anterior üveit, panüveit ve posterior üveitten daha iyi görsel prognoza sahip olmakla birlikte, üveitin en sık görülen şeklidir ve uygun şekilde tedavi edilmezse kalıcı görme bozukluklarına neden olabilir (12).

Tablo 1. SUN Çalışma Grubu Anatomik Sınıflandırma (18)

Üveitin Tipi	Primer İnflamasyon Bölgesi	Klinik Tablo
Anterior Üveit	Ön kamara	İrit, iridosiklit, anterior siklit
İntermedaite Üveit	Vitreus	Pars planitis, arka siklit, hiyalit
Posterior Üveit	Retina veya koroid	Fokal, multifokal veya diffüz koroidit, koryoretinit, retinokoroidit, retinit, nöroretinit, retinal vaskülit
Panüveit	Koroid, retina, Vitreus, ön kamara	

Akut üveit, ani başlayan ve 3 aydan daha kısa süren üveit ile karakterize olup İnsan lökosit antijeni B27 alt tipi (HLA-B27) ile ilişkili anterior üveit bunun bir örneğidir. Tekrarlayan üveit, tedavi sonrası 3 aydan uzun süren iyileşme dönemleri arasında üveit ataklarının olması olarak tanımlanır. Kronik üveit, tedavi kesildikten sonraki 3 ay içinde üveitin nüks etmesi durumunu tanımlar (19).

Granülomatöz üveit, mutton-fat birikintileri olarak da bilinen geniş keratik presipitat ve iris nodüllerinin varlığı ile karakterizedir. Kronik olma eğilimindedir. Granülomatöz üveitin nedenleri arasında tüberküloz, herpes simpleks enfeksiyonu, sarkoidoz ve multipl skleroz bulunmaktadır. Granülomatöz görünüm, özellikle hastalık erken aşamada fark edildiğinde veya topikal anti-inflamatuar tedavi aldıktan sonra ortadan kalkabilir (19). Bunun aksine, non-granülomatöz üveit genellikle ön kamarada küçük lenfositik hücrelerle ilişkilidir (20). Çoğu zaman akut ve idiyopatik veya HLA-B27 ile ilişkilidir (21). Bu ayrım tedaviyi yönlendirmede ve sistemik bir inceleme yapılmasında faydalı olsa da, granülomatöz bir üveit başlangıçta non-granülomatöz olarak prezente olabilir (22).

Üveit lateralizasyonu da tanısal olarak ipucu vermektedir. Enfeksiyöz üveit, HLA-B27 ile ilişkili üveit genellikle unilateral seyrederken; sarkoidoz, juvenil idiyopatik artrit (JIA) veya Behçet hastalığında üveit bilateral seyretmektedir (19).

2.1.3 Üveitin Semptom ve Klinik Bulguları

Anterior üveit, en yaygın üveit tipidir (23) ve klinik olarak en sık görülme şekli akut anterior üveittir (AAU) (24). Anterior üveit vakalarının çoğu ya idiyopatik (%40) ya da Spondiloartropati (SpA) ve JIA gibi romatolojik hastalıklar ile ilişkilidir (%45) (25).

HLA-B27 ilişkili anterior üveit, anterior üveitin en yaygın tanımlanabilir nedenidir ve genellikle iyi bir görsel prognoza sahip olduğu kabul edilmektedir (12). AAU etyolojisinin çoğunluğunu idiyopatik ve HLA-B27 pozitifliği oluşturmaktadır (24). Ayrıca Ankilozan Spondilit (AS), AAU ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sarkoidoz veya Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar anterior üveit olarak ortaya çıkabileceği gibi daha sıklıkla panüveit şeklinde ortaya çıkmaktadır (26).

Kronik anterior üveit akuta göre daha az görülmektedir (27). Anterior üveitte, hastalar genellikle fotofobi, göz yaşarması, kızarıklık, bulanık görme gibi semptomlar yaşayabilmektedir.

Intermediate üveitte; bulanık görme, gözde uçuşma gibi semptomlar görülebilmektedir (15). Intermediate üveitin komplikasyonları arasında arka subkapsüler katarakt, sekonder glokom, kanama ve traksiyonel retina dekolmanı yer alır. Görme kaybına en sık kronik makula ödemi ve glokom sebep olmaktadır (15). Intermediate üveit sıklıkla çeşitli HLA genleri ile ilişkilidir; en yaygın olanı hastaların %67-72'sinde gözlenen HLA-DR'dir (28). En önemli ilişki, aynı zamanda multipl skleroz ile de ilişkili olan DR15 aleliyle ilgilidir. Intermediate üveit hastalarının %17'sinde multipl skleroz gelişebilmektedir ve multipl sklerozlu hastaların yaklaşık %27'sinde intermediate üveit gelişebilmektedir (29).

Posterior üveitteki inflamasyon esas olarak koroidi tutar. Retinaya yakın olmasından dolayı retinanın sekonder tutulumu oldukça yaygındır. Hastalarda görme bulanıklığı, gözde uçuşma semptomları olabilir. Birçok hastada etiyoloji bilinmemektedir ancak sarkoidoz, Behçet hastalığı ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (VKH) gibi sistemik inflamatuvar hastalıkların ve mycobacterium tuberculosis, sifiliz, herpes grubu virüsler, toksoplazmoz ve oküler toksokariasis gibi enfeksiyöz nedenlerin değerlendirilmesi gerekmektedir (30).

Panüveit, üveanın üç bölümünün de inflamasyonu ile karakterizedir. Ülkemizdeki araştırmalara göre, panüveit; anterior üveitten sonra en sık karşılaşılan ikinci üveit grubu olup %26,7 oranında görülmektedir. Behçet hastalığı ve idiyopatik panüveit bu durumun önde gelen iki nedenini oluşturmaktadır (31).

2.1.4 Üveitin Etiyolojisi

Üveit etiyolojisi çoğunlukla idiyopattır ancak travmatik, sistemik inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyöz süreçlerle de ilişkilidir. İdiyopatik üveit vakaları, üveit vakalarının %48 ile 70'ini oluşturmaktadır (24).

JIA, SpA'lar, inflamatuvar bağırsak hastalığı genellikle anterior üveite; multipl skleroz, sarkoidoz intermediate üveite neden olurken; VKH, lösemi, lupus, Behçet hastalığı ve multipl skleroz posterior üveite neden olabilir. Behçet hastalığı panüveit ile

de ortaya çıkabilen bir hastalıktır (32). Sistemik hastalıklardan JİA ve sarkoidoz görme prognozu en kötü olanlardır ve bilateral görme kaybının en sık nedenlerindendir (33).

Enfeksiyöz süreçlerin tüm üveit vakalarının yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak altta yatan nedenler coğrafi olarak farklılık gösterebilmektedir. Enfeksiyöz nedenler arasında virüsler (HSV, VZV, CMV), bakteriler (sifiliz, tüberküloz vb.) veya parazitler/solucanlar (toksoplazmoz, Lyme Hastalığı, toksokara, Bartonella sp.) veya diğer atipik enfeksiyonlar yer almaktadır (34, 35). Üveanın posterior kısmı enfeksiyondan anterior kısmına göre daha sık etkilenmektedir (25).

Birçok çalışma, otoimmün üveitin patogeneğinde T lenfositlerin rolünü doğrulamıştır. Farklı hayvan modellerinde deneysel otoimmün üveit üzerine yapılan in vivo çalışmalar, aktive edilmiş T hücrelerinin retina antijen proteinleri ile reaksiyona girdiğini; farelerde ve sıçanlarda kronik üveiti indüklediğini ifade etmiştir (36, 37). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı, interlökin IL-17, IL-21, IL-10, interferon C (IFN-C) gibi düzenleyici sitokinlerin seviyelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) aynı zamanda üveit gelişmesinde rol aldığı ifade edilmiştir (38).

2.2 Üveitin Romatolojik Hastalıklarla İlişkisi

2.2.1 Spondiloartropatiler (SpA)

SpA, birbiri ile benzer özellikler içeren fakat fenotip olarak farklı özellikleri olan kronik, inflamatuvar romatizmal bir hastalık grubudur. Bu grup ankilozan spondilit (AS), enteropatik spondiloartrit (Enterik SpA), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), undiferansiye spondiloartrit (uSpA), juvenil spondiloartrit (juvenil SpA) gibi hastalıkları içermektedir (39).

ASAS (Assessment in Spondylo Arthritis International Society) tarafından belirgin semptomun aksiyel veya periferik olmasına göre aksiyel SpA (aksSpA) ve periferik SpA (pSpA) olarak sınıflandırmaları tanımlanmıştır (40-43).

Aksiyel SpA; radyografik (r-axSpA) ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) olarak 2 kategoriye ayrılmakta olup nr-axSpA direkt radyografide sakroiliak eklemden inflamasyon bulguları olmayan fakat manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

ile aktif sakroiliit belirtileri gösteren SpA olarak tanımlanır. Bu hastaların bir kısmında ilerleyen zamanlarda klasik ankilozan spondilit olarak adlandırılan radyografik sakroiliit gelişebilmektedir (44).

Aksiyel tutulum sakroiliak eklem ve omurgada tutulum sonucu inflamatuvar ağrı ile karakterize olup; periferik tutulum asimetric oligoartrit, daktilit, entezit ile karakterizedir. Bu hastalıklarda eklem dışı tutulum olarak anterior üveit, HLA-B27 pozitifliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriazis görülebilir. AAU, SpA'ların en sık görülen eklem dışı bulgusudur. Diğer nedenlerin yanı sıra SpA, non-enfeksiyöz AAU'nun sık görülen bir nedenidir ve önemli sayıda SpA vakasında AAU, daha önce teşhis alamamış bir SpA'nın tanınmasına yol açar. AAU hastalarının yaklaşık %40'ında tanı konmamış SpA vardır (45). Bu nedenle, AAU'lu hastaların SpA semptomları ve laboratuvar özellikleri açısından taranması tavsiye edilir. Ayrıca SpA'nın eklem dışı bir özelliği olan üveit de takip ve tedaviyi yönlendirmektedir. AAU ve SpA birlikteliği güncel literatürde iyi tanımlanmıştır (46). Ayrıca yapılan çalışmalar anterior üveiti olan hastaların yarısında HLA-B27 geninin pozitif olduğunu ve HLA-B27 pozitif hastaların yarısından fazlasının temelinde SpA bulunduğunu bildirmektedir (47).

AS veya ReA hastalarının %20-40'ında AAU gelişirken, PsA hastalarının %7-16'sında ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların %2-9'unda AAU gelişebilir. PsA veya inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili üveit kadınlarda daha sık görülmektedir (48, 49). Bununla birlikte, göz tutulumu olmayan SpA hastaları üveit varlığı açısından düzenli sorgulanmalıdır. Kızarıklık, ağrı veya fotofobi dahil semptomatik oküler tutulumu olan tüm SpA hastaları bir göz doktoruna yönlendirilmelidir (15).

2.2.1.1 Ankilozan Spondilit (AS)

Ankilozan spondilit, omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen; ankiloza yol açan inflamasyonla karakterize radyografik bir aksiyal spondiloartrittir (r-axSpA) (50, 51).

AS, SpA grubundaki hastalıklar arasında en yaygın görülenidir. AS hastalarında %25-40 oran ile en yaygın görülen ekstraartiküler tutulum üveitlerdir. Üveit genelde akut rekürren non-granulamatöz şeklinde görülmekte olup genelde iki göz aynı anda tutulmamaktadır (52). HLA-B27 pozitif bir kişide AAU ve AS bir arada görülme sıklığı %0,4 iken, HLA B27 negatif kişilerde AS ve AAU bir arada görülme sıklığı %0,02'dir.

Vakaların çoğunda izole anterior üveit tespit edilir fakat HLA-B27 pozitif üveit vakalarının %17'sinde arka segment etkilenimi de gözlemlenebilir (32).

Tablo 2. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri (53)

Klinik kriterler
1. 3 aydan uzun süredir egzersizle düzelen ancak istirahatla düzelmeyen bel ağrısı ve sertlik
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre azalma
Radyolojik kriterler
1. İki taraflı evre 2 ya da 4 sakroiliit
2. Tek taraflı evre 3 ya da 4 sakroiliit

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), aksiyel spondiloartriti olan hastalarda bel ağrısını ve tutukluluğunu azaltmada etkilidir ve bu nedenle bu hastalar için ilk basamak tedavi olarak önerilir. NSAİİ'lerin etkililiği açısından net bir fark bulunmamakla birlikte, AS ve nr-axSpA olan hastalarda benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (54). Konvansiyonel hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (cDMARD); biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların (bDMARD) aksine spondiloartritin aksiyel belirtilerinin tedavisinde genellikle etkili değildir, ancak bu ajanlardan sülfasalazin periferik eklem tutulumu olduğunda etkili olabilmektedir (55, 56). Birçok ülkede AS için onaylanmış beş tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) inhibitörü bulunmaktadır: İnfliksimumab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab. Bu TNF inhibitörlerinden herhangi biri ile tedavi, NSAİİ'lerle tedavinin başarısız olduğu aktif ankilozan spondilitli hastalarda C-Reaktif Protein (CRP) seviyelerinde, sakroiliak eklemlerde veya omurgada MR ile saptanabilen inflamasyonda etkili bir iyileşmeye yol açar (57-59). AS teşhisi için 1984 yılında geliştirilen Modifiye New York (NY) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2). Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konulur (53, 60). Daha sonrasında hastaların daha erken dönemde tanı alabilmeleri için ASAS tarafından sınıflama kriterleri belirtilmiştir (Tablo 3) (43, 61).

Tablo 3. ASAS Aksiyel Spondiloartrit Kriterleri (62)

45 yaşından önce başlayan ve 3 aydan fazla süren bel ağrısı olan hastalarda	
Görüntülemelerde Sakroileit + ≥ 1 SpA bulgusu	HLA-B27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu
Görüntülemelerde sakroileit: 1) MRG’de aktif (akut) inflamasyon 2) Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	SpA bulguları : 1) İnflamatuar bel ağrısı 2) Artrit 3) Entezit 4) Üveit 5) Daktilit 6) Psöriazis 7) Crohn/Kolit 8) NSAİİ ‘lere iyi yanıt 9) SpA için aile öyküsü 10) HLA-B27 11) CRP yüksekliği

2.2.1.2 Psöriatik Artrit (PsA)

PsA; eklem hasarı ile seyreden, psöriazis ile ilişkili kronik inflammatuar bir artrittir (63). Psöriazisli hastaların yaklaşık %30’una varan oranlarda, özellikle şiddetli psöriasis veya tırnak ya da kafa derisi tutulumu olanlarda PsA gelişebilir (64, 65). PsA’nın genel popülasyondaki prevalansı %0,1 ile %1 arasında değişebilmektedir (66). PsA’da distal interfalangal (DİF) eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, spondiloartrit şeklinde çeşitli tutulum şekilleri gözlenebilir (67). PsA’ya bağlı üveitin yaygınlığı, klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları konusunda yapılan çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. PsA’da üveit prevalansı %7 ile %18 arasında değişmekte olup (68), PsA’daki üveit ağırlıklı olarak anterior yerleşimlidir, fakat posterior tutulum da görülebilmektedir ve üveit bilateral, sinsi başlangıçlı olup kronik seyretmektedir (49).

2.2.1.3 Reaktif Artrit (ReA)

ReA, SpA hastalık grubuna ait olup, günümüzde terim olarak Reiter sendromu yerine reaktif artrit tercih edilmektedir (69). ReA, inflamatuvar bel ağrısı, alt ekstremitelerde oligoartrit tutulumu ve ekstraartiküler semptomların görüldüğü bir SpA'dır (70). ReA'a, ürogenital veya gastrointestinal sistemden gelişen bir enfeksiyon sebep olmaktadır (71).

Yersinia, Salmonella, Shigella ve Campylobacter, E.coli, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pnömoni enfeksiyöz ajanlardan bazılarıdır (72, 73). Enfeksiyonun belirtilerinin ortaya çıkışı ile artrit belirtilerinin görülmesi arasındaki zaman dilimi sebebiyle enfeksiyon etkeni üretilemeyebilir, bu nedenle tanı için serum antikorlarını ölçen testler kullanılabilir. ReA tanısı için tek bir altın standart yoktur. Resmi olarak tanınmış ve doğrulanmış kriterler bulunmamaktadır (70). Genellikle genç yetişkinleri etkiler. ReA'da HLA-B27 pozitifliği görülse de tanıda kullanılmamaktadır (74). Konjonktivit, ReA hastalarında en yaygın görülen göz bulgusudur ve ReA hastalarında keratopati, korneal ülser, üveit gelişebilir.

2.2.1.4 Enteropatik Spondiloartrit (Enterik SpA)

Enterik SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olan bir SpA türüdür. Eklem tutulumu, inflamatuvar bağırsak hastalığının en sık görülen ekstra-intestinal belirtisidir. Hastaların %20'sinde, eklem tutulum semptomları inflamatuvar bağırsak hastalığı belirtilerinden önce gelmektedir (75, 76). İnflamatuvar bağırsak hastalığında aksiyel tutulum oranı %2 ila %16 arasında; periferik tutulum oranı %0,4 ila %34,6 arasında değişiklik göstermektedir (74, 75). Enterik SpA'nın en yaygın göz bulgusu AAU'dur. Chron hastalığında daha yaygın olduğu belirtilmektedir (48, 77, 78).

2.2.1.5 Undiferansiye (Farklılaşmamış) SpA (uSpA)

Undiferansiye SpA; AS, ReA, PsA, Enterik SpA gibi kategorilere uymayan SpA hastalık grubunun bir türüdür (79).

2.2.1.6 Juvenil Spondiloartropati (Juvenil SpA)

Juvenil SpA; çocukluk çağında görülen genelde alt ekstremit eklemlerinde oligoartiküler tip artrit tutulumu ile başlayabilen; HLA-B27 pozitifliği, aksiyel iskelet tutulumu, entezit, anterior üveit ile seyreden SpA grubuna ait bir hastalıktır (80).

2.2.2 Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı; oral ülserler, genital ülserler ve üveit üçlüsü ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (81). Behçet hastalığı mukokutanöz ve oküler lezyonların yanı sıra eklemleri, gastrointestinal sistemi, vasküler sistemi ve merkezi sinir sistemini de tutabilir (82-84). Behçet hastalığı ile HLA geni arasında bir ilişki vardır ve HLA-B51 geni, Behçet hastalığı prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda daha sık görülmektedir (83, 85). Behçet hastalığı genellikle 20-40 yaş arasında görülmektedir (86).

Göz, Behçet hastalığında en sık etkilenen organ olup; üveit en sık görülen göz tutulum şeklidir (87, 88). Behçet hastalarında %80 oranında üveit gelişebilmektedir (89). Göz tutulumu genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 5 yıl içinde gelişmektedir fakat vakaların %10'unda ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (90). Behçet hastalığının göz tutulum prognozu kötü seyirli olup %25'e varan oranda körlük meydana gelebilmektedir (91). Erkekler kadınlara göre daha sık etkilenebilmekte ve üveit özellikle 15-25 yaş arası genç erkeklerde daha şiddetli seyredebilmektedir (92).

Üveit unilateral veya bilateral olabileceği gibi izole anterior üveit, anterior ve intermediate üveit, izole posterior üveit veya panüveit ile seyredebilir. Tipik formu kronik, tekrarlayan, bilateral non-granulamatöz bir panüveittir (93, 94). Arka segmenti ön kamaraya göre daha sık ve şiddetli etkiler (15). Ataklar sırasında, görme keskinliğinde belirgin azalmalar ortaya çıkmakta olup bulguların gerilemesiyle belirgin bir iyileşme gözlenmektedir fakat tekrarlayan her atakta gözde kalıcı hasar oluşma riskinden dolayı tedavi ile önlenmeye çalışılmalıdır (95).

Behçet üveiti, tedavi edilmezse görme kaybına yol açabilmektedir (91). Sistemik kortikosteroidlerin tek başına görme kaybı oranını azalttığı fakat uzun vadeli prognozu değiştirmede yeterince etkili olmadığı görülmüştür (91). Erken immünsüpresif tedavi yaklaşımları arasında azatiyoprin, mikofenolat gibi antimetabolitler; siklosporin, takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri yer almaktadır (82, 96). Ancak biyolojik ajanlar, özellikle TNF- α inhibitörlerinin; infliximab ve adalimumab gibi ilaçların Behçet hastalığı üveitinin tedavisinde özellikle başarılı olduğu gözlenmiştir (97, 98).

2.2.3 Sarkoidoz

Sarkoidoz, etyolojisi bilinmeyen, multisistemik kronik bir hastalık olup non-kazeifiye granülomlar ile karakterizedir (99). Sarkoidozun sistemik bulguları arasında bilateral hiler lenfadenopati, yaygın pulmoner tutulum, deri lezyonları, göz ve karaciğer gibi organ tutulumları bulunmaktadır (100). Sarkoidoz genellikle genç yetişkinleri etkiler ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (99).

Sarkoidozlu hastaların yaklaşık %20'sinde başlangıçta üveit, göz kuruluğu, optik nörit, göz kapağı iltihabı gibi birçok göz hastalığı görülmektedir (99). Sarkoidozda en sık karşılaşılan göz bulgusu üveittir ve bu hastaların %20-50'sinde meydana gelmektedir (101). En sık görülen göz tutulumu granümatöz üveittir ve olguların yaklaşık %25'inde panüveit şeklindedir. Akut sarkoidoz vakalarında genellikle tek taraflı göz tutulumu görülürken, hastalık kronikleştikçe çift taraflı tutulum ortaya çıkar (99). Sarkoidoz üveitinde tipik olarak lokal sineşiler, iris nodülleri, konjonktivada granülom ve kornea endotelinde belirgin keratik presipitatlar görülür. Koroid veya dış retinada sarımsı gri nodüler lezyonlar görünebilir ve vitreus hücreleri veya “kartopu” opasiteleri mevcut olabilir. Klinik muayenede perivasküler kılıf olarak görülen yamalı retinal periflebit de belirgin gözlenebilir (102). Optik nörit, band keratopati, katarakt, glokom ve retinal vaskülit komplikasyonlarından birkaçıdır. Göz bulguları genellikle asemptomatik olduğundan sarkoidoz düşünüldüğünde rutin olarak göz muayenesi yapılması önerilir (103). Konjonktival granülomlardan insizyonel biyopsi, özellikle başlangıçta sarkoidoz üveiti ile başvuran hastalarda sarkoidoz tanısının doğrulanması açısından önerilmektedir (15).

2.2.4 Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE)

SLE, bağ dokusunun kronik otoimmün multisistemik bir hastalığıdır (104). SLE'nin etyolojisi idiyopatik, genetik, hormonal veya çevresel olabilir. Choudhary ve ark. SLE'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğünü ifade etmişlerdir (105). Erken evrelerinde hem kalıtsal hem de kazanılmış bağışıklık sistemleri söz konusu olup, T ve B hücrelerinin aktivasyonuna yol açmaktadır ve sonuç olarak proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi mevcuttur (106). SLE tanısı zordur ve sistemik veya oküler olabilen bir dizi test ve bulgu gerektirir. SLE tanısı konulanların yaklaşık üçte birinde, hafif tutulumdan görmeyi tehdit eden durumlara kadar değişen oküler belirtiler görülür.

SLE'nin oküler belirtileri arasında keratokonjunktivitis sikka, üveit ve arka segment patolojik değişiklikleri yer alır (106). SLE'nin arka segmentindeki patolojik değişiklikler gibi gözdeki semptomlarının ve sistemik olarak gözlenebilen diğer semptomlarının SLE tanısının yanı sıra tedavisine de katkısı olmaktadır (107).

2.2.5. Sjögren sendromu (SS)

SS; esas olarak gözyaşı, tükürük ve ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ile seyreden; ilerleyici, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok faktörlü, sistemik otoimmün bir hastalıktır (108). Literatürde rapor edilen SS insidansı, %0.04 ile %0.001 arasında değişmektedir ve en sık olarak dördüncü ve beşinci dekada ortaya çıktığı; ancak her yaş grubundan insanı etkileyebileceği belirtilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (109). Sjögren sendromunda görülen lakrimal gland disfonksiyonu gözyaşı film tabakasının aköz bileşenini etkileyerek kuru göz hastalığına neden olabilmektedir (108). Lakrimal ve tükürük bezlerinin hipofonksiyonu, lenfositik infiltrasyon nedeniyle gelişen asiner ve duktal epitel hücrelerinin yıkımından kaynaklanmaktadır. Sjögren sendromlu hastalarda kuru göz hastalığının yanı sıra önemli ekstra glandüler bulgular arasında kornea ülserasyonu, steril stromal nekroz, üveit ve sklerit bulunur. Bu bulgular, hastaların 1/3'lük kısmında sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir (110). Bu sebeple, SS'deki gözle ilgili değişikliklerin araştırılması, hastanın morbiditesini azaltmak, hastalığın daha erken aşamada teşhis edilmesine olanak sağlamak ve olası komplikasyonların önlenmesi bakımından büyük önem taşımaktadır.

2.2.6 Romatoid Artrit (RA)

RA, dünya genelinde %1 prevalansa sahip olup simetrik eklemlerde sinovyal inflamasyon ile seyreden otoimmün inflamatuvar bir artrittir (111, 112).

RA'nın göz belirtileri incelendiğinde ön segmentin, arka segmente göre daha sık etkilendiği gözlenmektedir ve kuru göz, episklerit, sklerit üveite göre daha sık görülmektedir (113).

Klinik gözlemler, modern biyolojik tedavilerdeki gelişmelerle birlikte RA'da kornea erimesi ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonların azaldığını göstermektedir (114). Bazı otoimmün romatizmal hastalıklarda göz tutulumunun sıklığı kesin değildir. SS gibi bazı bağ doku hastalıkları (BDH) genelde kuru gözlerle ortaya çıksa da, RA ve

ilişkili BDH'ler ve vaskülit spektrumunda oküler komplikasyonların prevalansı daha fazla araştırmayı gerektirmektedir (115).

2.2.7. Vogt-Koyanagi-Harada Sendromu (VKH)

VKH; sıklıkla nörolojik, işitsel, tegumenter bulgular dahil olmak üzere diğer sistemik bozukluklarla ilişkili olan, bilateral, kronik, yaygın granülomatöz panüveit ile karakterize sistemik, otoimmün bir hastalıktır (116). VKH, Japonya'da Behçet hastalığından sonra üveitin ikinci önde gelen nedenidir ve koyu pigmentli ırkları, özellikle de Hispanikleri ve Asyalıları etkileme eğilimindedir (117). VKH, özellikle HLA-D lokusu ve DR4 aleli ile güçlü bir HLA sınıf II ilişkisine sahiptir (118). Mevcut veriler, VKH'de üvea, deri, iç kulak ve merkezi sinir sisteminde ortak olan melanositik antijenlere karşı T yardımcı hücre aracılı bir otoimmün saldırı olduğunu göstermektedir (119).

2.2.8. Juvenil idiyopatik artrit (JIA)

JIA, 16 yaşından küçük bir çocukta en az bir eklemde olan artrit en az 6 hafta boyunca devam ettiği bir grup kronik çocukluk çağı artropatisini topluca ifade eden bir terimdir (120). Üveit, juvenil idiyopatik artritli çocukların yaklaşık %10'unu etkiler ve kızlar arasında güçlü bir prevalansa sahiptir (%80) (121). Çocuklarda üveitin altında yatan en sık hastalık JIA'dır (122). JIA, çocukluk çağında anterior üveit ile ilişkili en sık görülen hastalıktır (123).

Pozitif ANA, JIA'da en sık görülen serolojik anormalliktir ve ANA-pozitif, RF-negatif JIA'lı oligoartritlik hastalarda üveit riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (124). Tipik olarak kronik anterior üveit şeklinde ve sinsi başlangıçlı olup 3 aydan uzun süre devam etmektedir. Hastaların çoğunda JIA başlangıcından 4-7 yıl sonra üveit gelişmektedir. JIA ile ilişkili üveitli hastalarda ön kamaranın kronik inflamasyonu; bant keratopati, posterior sineşi, katarakt oluşumu, sekonder glokom, kistoid maküla ödemi gibi komplikasyonlara neden olabilir (125).

JIA ile ilişkili üveitin prognozunun kötü olduğu ve komplikasyon oranının yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Erken tanı uzun vadeli prognoz açısından önemlidir. Yetişkinlerdeki göz içi inflamasyonun aksine, JIA ilişkili üveit hastalarında nadiren semptom ortaya çıkar (120, 126).

2.2.9 HLA-B27 İlişkili Üveit

HLA-B27 ilişkili AAU, üveitin en yaygın tanımlanabilir bir nedenidir ve HLA-B27 antijeni ile ilişkili olarak ortaya çıkan ön kamaranın inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (12). AAU'lu vakalarda HLA-B27 pozitifliği yaklaşık %50 civarında olup tekrarlayan AAU'lu olgularda bu oranın %70 civarında seyretmekte olduğu ifade edilmiştir (127). Oküler özelliği ön kamaradaki fibrin ve hipopyon da dahil olmak üzere aköz sıvıya önemli miktarda hücrel ve protein ekstrasvazasyonu ile karakterize, tek taraflı, non-granümatöz üveit şeklindedir. Nüksler yaygındır ve karşı gözde meydana gelebilir. HLA-B27 pozitif AAU'lu hastaların %49 ila 84'ünde ilişkili bir sistemik hastalık mevcuttur (12). Bu nedenle AAU'nun altta yatan sistemik bir hastalığın belirtisi olabileceğini bilmek önemlidir. AAU hastalarında ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene HLA-B27 dahil uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır. HLA-B27 ilişkili AAU çeşitli oküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Yaygın ön segment komplikasyonları arasında arka sineşi, katarakt oluşumu, oküler hipertansiyon, glokom ve kronik anterior üveit yer alır. Arka segment komplikasyonları da görme bozukluğuna neden olabilir; inflamasyonun kontrolü ve görmenin korunması için sistemik immünsüpresif tedavi, pars plana vitrektomi dahil olmak üzere agresif tıbbi ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir (128).

2.3 Tedavi

Tedavinin amacı inflamasyonu kontrol etmek, hastalığın uzun vadeli komplikasyonlarını en aza indirmek ve görme kaybını önlemektir. Çoğu durumda inflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol altına almak için kortikosteroid tedavisiyle başlayan bir yaklaşım izlenmektedir. Kortikosteroidler topikal olarak, lokal enjeksiyonla, intraoküler enjeksiyonla veya sistemik olarak verilebilir. Başlangıçtaki inflamasyonu baskılamada başarılı olmalarına rağmen, kortikosteroidler tedavi edici değildirler ve kronik kullanımda yan etkilere sebep olabilmektedirler. İyi bilinen oküler yan etkiler arasında katarakt, glokom, santral seröz retinopati ve herpes simpleks virüsünün aktivasyonu yer almaktadır (129). Kortikosteroidler hem anti-inflamatuar hem de immünsüpresif özelliklere sahip sentetik bileşiklerdir. Anti-inflamatuar etkilerini nötrofiller üzerinden; inflamasyon bölgesine göçün azaltılması, vasküler endotele adezyonun azaltılması ve bakterisidal aktivitenin azaltılmasıyla gösterirler. İmmünsüpresif özelliklerini ise; monositler, makrofajlar, T ve B lenfositlerin üzerindeki etkileriyle, yani

kronik inflamasyon için hayati önem taşıyan sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe ederek gösterirler (130).

Uygulanan spesifik tedavi üveitin klinik seyrine ve lokalizasyonuna bağlı değişebilmektedir. Akut üveitli hastalarda kısa süreli tedavi daha agresiftir ve yüksek dozda kortikosteroidlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kronik veya tekrarlayan üveiti olan hastalar için, yan etkileri azaltmak amacıyla daha düşük bir ilaç dozu kullanılarak inflamasyonu kontrol altına alacak tedavi planı gerekmektedir (131). Kronik üveitli hastaların uzun süreli tedavisi, komplikasyon tipine göre belirlenmekte olup çoğu hastada genelde benzerdir.

Anterior üveit genellikle prednizolon asetat (%1) gibi topikal kortikosteroidlerle tedavi edilmektedir. Uzun süreli topikal kortikosteroidler kronik anterior üveit tedavisinin temelini oluşturur. Damlaların dozu inflamasyonun yoğunluğuna göre değişebilmektedir. Skopolamin (%0,25), siklopentolat (%1) gibi ajanlar gözbebeğini kontrol eden kasların spazmına bağlı olan ağrıyı hafifletebilir ve ayrıca gözbebeğinin işlevine müdahale edebilecek arka sineşi oluşumunu da önleyebilmektedirler (15). Primer olarak lensin posterior kısmındaki üveit genellikle topikal ilaçlara yanıt vermez. İntermediate, posterior üveit ve panüveitin başlangıç tedavisi seçenekleri arasında triamsinolon (subkonjonktival, subtenon veya peribulbar) gibi bir kortikosteroidin ve/veya oral kortikosteroidlerin periyodik enjeksiyonu ile tedavisi yer almaktadır. İntraoküler kortikosteroid enjeksiyonu daha fazla oküler komplikasyon riski taşır ancak daha hızlı bir şekilde fayda sağlamaktadır (129). Oküler inflamasyonu kontrol altına almak için düzenli periyodik enjeksiyonlara ve immünomodülatör tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda kortikosteroid intravitreal implantlar düşünülmelidir. İmplantlar sistemik toksisiteye neden olmaz ve bazı hastalarda, özellikle de tek taraflı üveiti olan ve immünsüpresyon gerektiren sistemik hastalığı olmayan hastalarda etkili olabilmektedir (15).

Kortikosteroid tedavisini azaltamayan hastalar, kronik kortikosteroid kullanımının yan etkilerinden kaçınmak için alternatif tedavi açısından değerlendirilmelidir (132). Hastanın kronik veya tekrarlayan aktif inflamasyonu devam ediyorsa, immünsüpresif ajanlarla (ISA) tedavisi gerekmektedir (132). Makula ödemi immünsüpresif tedavi için en yaygın endikasyon olup, genellikle görme keskinliği 6/12'nin altına düşmüşse veya hasta görme bozukluğu yaşıyorsa önerilmektedir (133).

Uzun süredir devam eden makula ödemi ve görme bozukluğu olan hastalarda veya görme kaybının nedeninin kolayca tespit edilmesinin mümkün olmadığı hastalarda, görme kaybının geri dönüşümlü olup olmadığının belirlenmesi için genellikle immünoşüpresif tedavi denenmesi önerilmektedir (134).

İmmünoşüpresif tedaviler genellikle günde 10 mg'dan fazla prednizon oral kortikosteroid tedavisi gerektiren bilateral üveit hastaları için düşünülmektedir (135). Etkili olabilecek tedaviler arasında metotreksat, azatioprin veya mikofenilat mofetil gibi antimetabolitler; siklofosfamid ve klorambusil gibi alkileyici ajanlar; siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri bulunmaktadır. Daha az agresif üveit formları tipik olarak metotreksat, azatioprin veya mikofenolat mofetil gibi ilaçlarla tedavi edilmekteyken, daha agresif vakalarda siklofosfamid veya kalsinörin inhibitörlerinden biri gerekebilmektedir. Dirençli üveit vakalarında, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri; infliximab veya adalimumab gibi ek ilaçların eklenmesi gerekebilir (136). Literatürde Rituksimab gibi anti-CD 20 tedavisinin dirençli üveitte, özellikle de JIA ile ilişkili üveitin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (137).

Antimetabolitler

Azatioprin, metotreksat ve son zamanlarda mikofenolat mofetil üveit tedavisinde kullanılan antimetabolitlerdir. Metotreksatın kortikosteroidlere dirençli üveiti etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir (138). Metotreksatın özellikle kortikosteroidlerle kombinasyon halinde oküler inflamasyonun kontrolünde etkili olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (139, 140). Metotreksat tedavisi tipik olarak oral veya subkutan olarak uygulanan haftalık 10-15 mg'lık bir dozla başlar ve klinik cevaba göre haftada maksimum 30 mg'a kadar titre edilebilmektedir (132). Diğer bir seçenek olan azatioprinin, randomize bir klinik çalışmada; Behçet hastalığının oküler belirtilerini kontrol etmede etkili olduğu bildirilmiştir (141). Azatioprinin özellikle kortikosteroid dirençli JIA ile ilişkili iridosiklit ve intermediate üveit tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir (142). Mikofenolat mofetilin, metotreksata dirençli sklerit veya JIA ile ilişkili üveit hastalarında inflamasyonu kontrol ettiği gözlenmiştir (143). Mikofenolat mofetil ile tedavi, 2 hafta boyunca günde iki kez 500 mg'lık başlangıç dozuyla başlar ve tolere edilirse günde iki kez 1 g'lık terapötik doza yükseltilir (138). Antimetabolitlerle immünoşüpresif tedavi, hasta en az 1 yıl boyunca kortikosteroidsiz remisyona ulaşana kadar sürdürülmelidir (15).

Alkilleyici ajanlar

Siklofosfamid, Wegener granülo-matozuna (Granülamatöz Polianjitis) sekonder üveit ve oküler inflamasyon, poliarteritis nodosa, periferik ülseratif keratit ve RA'da nekrotizan sklerit ve tekrarlayan polikondritte birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (144, 145). Ayrıca SLE ve Crohn hastalığı ile ilişkili üveitli hastalarda inflamasyonu kontrol ettiği de gösterilmiştir (146). Siklofosfamid tipik olarak 1-2 mg/kg'lık bir dozda oral olarak veya 0.75-1 g/m² vücut yüzey alanı başlangıç dozunda intravenöz olarak uygulanır ve 3-4 haftalık aralıklarla klinik cevaba göre titre edilir (138). İdame doz belirlendikten sonra günlük oral tedavi veya infüzyonlar 4 haftalık aralıklarla tekrarlanır ve kortikosteroidsiz remisyondan sonra 1 yıl daha devam edilir. Tedaviye dirençli üveitlerde aşamalı yaklaşımda klorambusil başarıyla kullanılmış ancak yan etki endişeleri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır.

T Hücre İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus, kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Çeşitli oküler inflamatuvar durumlar için kullanılır. Tedavi günde bir kez 2.5 mg/kg/günlük oral dozla başlar ve klinik cevaba göre 50 mg'lık artışlarla maksimum 5 mg/kg/gün dozuna kadar titre edilir. Kortikosteroidsiz remisyon sonrası tedaviye 1 yıl devam edilir. Siklosporinin, tedaviye dirençli üveiti olan hastalarda inflamasyonu kontrol ettiği gösterilmiştir (147). Nussenblatt ve ark. tarafından, non-enfeksiyöz posterior üveit ve intermediate üveitli 56 hastayla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada (148) siklosporinin etkinliğinin oral kortikosteroidlere benzer olduğunu bulmuşlardır. 3 yıl boyunca 40 hastada siklosporini, prednizolon ve klorambusil ile karşılaştıran bir başka çalışmada siklosporinin prednizolon ve klorambusile üstün olduğunu bulmuştur (149). Takrolimusun etkinliğini ve optimal tedavi süresini tanımlamak için daha az veri mevcut olmasına rağmen, çalışmalar takrolimusun kortikosteroid dirençli üveit tedavisinde hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi daha az yan etki insidansı ile siklosporin kadar etkili olduğunu bulmuştur (150).

Tümör Nekroz Faktörü İnhibitörleri

TNF- α , bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunu düzenler ve diğer sitokinlerin üretimini modüle ederken, hücrel apoptozun düzenlenmesinde de yer alır. Behçet hastalığı ile ilişkili üveiti olan hastaların serum ve göz sıvısındaki TNF- α seviyelerinin,

hastalığın aktif fazında remisyon dönemine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (151). TNF- α inhibitör tedavisi ile non-enfeksiyöz anterior üveitin uzun süreli nüks oranında azalma olduğu gözlenmiştir (%93,1). TNF inhibitörü ajanlar; c-DMARD'lara dirençli üveitli hastalarda birinci basamak biyolojik ilaçlar olarak rol oynamaktadırlar (152, 153).

TNF- α inhibitör tedavisi genellikle iyi tolere edilir, ancak potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviye başlamadan önce, latent enfeksiyonun reaktivasyon riski sebebiyle tüberküloz tarama prosedürleri yapılmalıdır (154). Tedavi sırasında enfeksiyon riskinin arttığı, invaziv fırsatçı enfeksiyonlar ve sepsis de dahil olmak üzere enfeksiyonların arttığı bilinmekte olup; bu tedaviyi alan hastalarda otoimmün, demiyelinizan ve lenfoproliferatif hastalıklar da gözlenmiştir (152).

Adalimumab

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal immüoglobulin G1 antikordur. Adalimumab kortikosteroide dirençli veya kortikosteroid tedavisine karşı kontrendikasyon gösteren non-enfeksiyöz intermediate, posterior veya panüveitli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (155).

İnfliximab

İnfliximab; dolaşımda ve hücre membranında bulunan TNF- α 'ya bağlanabilen, biyolojik aktivitesini nötralize eden insan-fare kimerik bir monoklonal antikordur. İnflksimab RA, AS, PsA, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve plak psöriasisin yetişkinlerde tedavisi için onaylanmıştır (156).

İnfliximab ve Adalimumab tedavi rejimlerinin karşılaştırmalı verileri, non-enfeksiyöz üveit hastalarının yönetiminde bir ilacın diğerinden üstünlüğünü belirtmemiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada infliximab ve adalimumab arasında belirgin fark bulunmamıştır; her ikisinin de dirençli inflamatuvar üveitte etkili olduğu ifade edilmiştir. Benzer sonuçlar, kistoid makula ödem ve dirençli retinal vaskülitli hastalarda da elde edilmiştir (157-159).

Certolizumab

Certolizumab pegol, TNF- α 'ya yönlendirilmiş rekombinant humanize bir antikorun PEG ile edilmiş Fab fragmentidir. RA, AS, PsA ve plak psöriazis hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (160). Rudwaleit ve arkadaşları, sertolizumabın; plaseboya kıyasla üveit ataklarında bir azalma gösterdiğini göstermiştir. Bu çalışmada, hastaların %28,5'inin görme keskinliğinde bir iyileşme gözlemlendiği ve %57,1'inin görme keskinliğinin stabil kaldığı gözlenmiştir (161-163).

Etanercept

Etanercept, insan çözünür TNF reseptörü p75'in iki ekstraselüler ligand bağlanma alanını insan immünoglobulin G1'in son Fc-fragmenti ile birleştiren bir füzyon proteindir. Etanercept'in NIU'ya yönelik rolü hala tartışmalıdır. İlk makaleler, dirençli üveit için Etanercept'in etkinliğini bildirdikten kısa bir süre sonra, bazı raporlar paradoksal ve pro-inflamatuar etkilerinin üveit ataklarını tetiklediğini bildirilmiştir (164-166).

Golimumab

Golimumab, tamamen humanize edilmiş bir monoklonal antikorudur. Yapılan bir çalışmada Fabiani ve arkadaşları; Behçet üveitinde, 12 aylık takip sonrasında hastaların %87,5'inde intraoküler inflamasyonun tam kontrolünün sağlandığını ifade etmişlerdir. Golimumab'ın ayrıca JIA üveitinde inflamasyon kontrolünde etkinliği gözlenmiştir (164-166).

İnterferonlar

IFN'ler; lökositler, fibroblastlar ve lenfositlerde spesifik hücre dışı uyarıcılara yanıt olarak TLR aktivasyonu ile salgılanan glikoprotein sitokinlerdir. Rekombinant IFN'ler, intermediate ve posterior üveit, panüveit, dirençli üveit, makula ödemi, retinal vaskülit ve multipl sklerozla ilişkili üveit gibi ciddi non-enfeksiyöz üveit formlarının tedavisi için araştırılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalar, IFN'lerin non-enfeksiyöz üveit üzerindeki etkinliğinin azatiyoprin, siklosporin ve infliksimab monoterapisi ile eşit olduğunu göstermiştir (167, 168).

Anti-CD 20 Monoklonal Antikor

Rituximab (RTX), B hücrelerinde eksprese edilen CD20 antijenine karşı yönlendirilen monoklonal bir antikordur ve hodgkin dışı lenfoma, RA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. JIA, TNF inhibitörlerine dirençli üveitler de dahil olmak üzere çoğu agresif, dirençli; görmeyi tehdit eden üveitlerin tedavisinde de etkili olabileceği literatürde belirtilmiştir (137).

Anti-İnterlökin (IL)-6

IL-6; T ve B lenfositler, monositler ve fibroblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. IL-6'nın çok yönlü aktivitesi vardır ve inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (169). Kronik RA, SLE, JIA, Behçet hastalığı dahil pek çok sistemik inflamatuvar hastalıkta IL-6 ekspresyonu gösterilmiştir (170). Yapılan bir çalışmada aktif veya kronik non-enfeksiyöz üveitli hastaların göz sıvılarında, özellikle vitreusta yükselmiş IL-6 seviyelerini bulmuştur ve bu durum, IL-6'nın gözdeki inflamatuvar süreçteki rolünü desteklemektedir (170). IL-6, IL-6 reseptörüne bağlanarak sinyal iletimini tetikler. Tosilizumab, IL-6 tarafından iletilen sinyali engelleyerek hem transmembran hem de çözünür IL-6 reseptörlerini bloke eden bir immünglobulin IgG1 alt sınıfı olan rekombinant humanize bir monoklonal antikordur (169). Çalışmalarda anti-TNF ajanlara dirençli üveitin tedavisinde tosilizumabın etkinliğini gösterilmiştir (170, 171).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2020 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Romatoloji Polikliniği'ne non-enfeksiyöz üveit tanısı ile başvuran 140 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Etik Kurul Kodu 2011-KAEK-2)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-18 yaşından büyük olmak,

-Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göz Hastalıkları veya Dış Merkez Göz Hastalıkları tarafından konulmuş non-enfeksiyöz üveit tanısı ile romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş olmak.

Belirtilen tarih aralığında non-enfeksiyöz üveit tanısı ile tetkik amacıyla yönlendirilen ve Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran 140 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastaların sorgulaması retrospektif olarak incelenmiş olup; sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet); kronik hastalıkları, bilinen romatizmal hastalık, romatolojik hastalık aile öyküsü, klinik sistem sorgulaması, fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri [lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet sayıları, hemoglobin değeri, başvurudaki sedimentasyon ve CRP değerleri, sistemik inflamasyon-immun indeks (SII), Pan immun-inflamasyon değeri (PIIV)], romatolojik tetkikler (ANA, HLA-B27, anti-ds DNA, RF, anti-CCP, p-ANCA, anti-ssA/ c-ANCA, anti-ssA/ anti-ssB, anti-Sm, anti-Ro 52), üveitin laterilizasyon (unilateral/bilateral), anatomik tutulum şekli (anterior, posterior, panüveit), granülamatöz durumu (granülamatöz, non-granülamatöz), başvuru anındaki üveit atak durumu, üveit atak sayısı ve verilen tedavilere dair bilgiler kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinden sistemik inflamasyon-immun indeks (SII) şu formülle hesaplanmıştır; $SII(x10^3) = \text{nötrofil sayısı} (x10^3) \times \text{platelet sayısı} (x10^3) / \text{lenfosit sayısı} (x10^3)$ (172). Pan immun-inflamasyon değeri (PIIV) ise şu formülle hesaplanmıştır;

PIIV ($\times 10^6$) = nötrofil sayısı ($\times 10^3$) x platelet sayısı ($\times 10^3$) X monosit sayısı ($\times 10^3$) / lenfosit sayısı ($\times 10^3$) (173).

Klinik sistem sorgulaması yapılarak uygun görülen tetkikleri istendi. Bu amaçla; SpA yönünden; inflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu, kalça ağrısı, taban-topuk ağrısı, artrit, entezit, enteropati, daktilit, psöriazis varlığı ve öyküsü sorgulandı. Hastaların HLA-B27 ve başvuru anındaki akut faz yanıtları dökümanate edildi.

Behçet Hastalığı tanısı, Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre konuldu (174).

Sarkoidoz tanısı, ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar dışlanarak radyolojik görüntüleme ve biopsi ile konuldu (175).

İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan) ile ifade edildi. Frekans değerler n(%) olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İki den fazla örneklem karşılaştırmalarında anlamlı farklılık olması durumunda Ki-Kare post-hoc z analizi yapıldı. Bağımsız örneklem testi için Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 26 programı kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

A-Çalışmadaki non-enfeksiyöz üveitli hastaların demografik özellikleri

Non-enfeksiyöz üveit teşhisiyle romatoloji bölümüne refere edilen 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 78 (%55,7)'i erkek, 62 (%44,3)'si kadındı. Yaş ortalaması 44,88±14,76 (min:21, max:81), ilk üveit atağı sırasındaki yaş ortalaması 43,63±15,88 (min:19, max:78) idi (Tablo 5). Hastaların aile öyküleri sorgulandığında; 10 (%7,1) hastanın ailesinde romatolojik bir hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların 105 (%75)'inde romatoloji bölümüne ilk refere edildikleri esnada bilinen bir romatolojik hastalık öyküsü yoktu; 10 (%7,1)'unda AS; 23 (%16,4)'ünde Behçet hastalığı; 1 (%0,71)'inde RA; 1 (%0,71)'inde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Bireysel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Değişkenler	Gruplar	n	%
Cinsiyet	Erkek	78	55,7
	Kadın	62	44,3
Aile'de Romatolojik Hastalık Öyküsü	Var	10	7,1
	Yok	130	92,9
Kronik Hastalık	Yok	109	77,85
	Var	31	22,14
Bilinen RH	Yok	105	75,0
	Ankilozan Spondilit	10	7,1
	Behçet Hastalığı	23	16,4
	Ailevi Akdeniz Ateşi	1	0,71
	Romatoid Artrit	1	0,71

n: Sayı, %: Yüzdelik RH: Romatoloji bölümüne ilk refere edildikleri esnada tanı konulmuş bir romatolojik hastalık öyküsü

Tablo 5. Hastaların Bireysel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Değişkenler	Ort(min-max)	SS	Medyan	Çeyrekler Arası Açıklık
Yaş	44,88 (21-81)	14,76	43	21,75
İlk Üveit Atak Yaşı	43,63 (19-78)	15,88	42	24,5

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama

Hastaların 31'inde kronik hastalık mevcut olup; toplam hasta sayısının %22,14'ünü oluşturmaktadır. En sık rastlanan kronik hastalıklar hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı şeklinde olup çoğu hastada birden fazla kronik hastalık mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Kronik Hastalıklara Göre Hastaların Dağılımı

Kronik Hastalık	n	%
Yok	109	77,75
DM	3	2,14
HT	5	3,57
KBY	1	0,71
KAH	2	1,42
DM+HT	1	0,71
DM+HL	1	0,71
DM+HT+KBY	1	0,71
HT+KAH	1	0,71
HT+KBY	1	0,71
DM+HT+HL+KAH	1	0,71
Hipotiroidi	1	0,71
Astım	2	1,42
DM+HT+Hipotiroidi	1	0,71
HT+Hipotiroidi+Astım	1	0,71
DM+Astım	1	0,71
Psöriazis	1	0,71
Polsitemi Vera	1	0,71
Solid Organ Malignitesi	1	0,71
Glokom	1	0,71
KAH+Hipertiroidi	1	0,71
BPH+Hepatosteatoz	1	0,71
LDH+SVH	1	0,71
Parkinson	1	0,71

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HL: Hiperlipidemi, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, SVH: Serebrovasküler Hastalık, LDH: Lomber Disk Hernisi n: Sayı, %: Yüzdelik

B- Non-enfeksiyöz üveit tanılı hastaların üveit atak özelliklerine göre değerlendirilmesi

Hastaların %53,6'sında romatoloji polikliniği başvurusu sırasında aktif üveit atağı vardı. Hastaların %74,3'ünde unilateral tutulum, %25,7'sinde bilateral tutulum olduğu görüldü. Hastaların %59,2'sinde anterior üveit, %18,5'inde posterior üveit, %22,1'inde panüveit mevcuttu. Hastaların %93,5'inde non-granülomatöz üveit, %6,4'ünde granülomatöz üveit mevcuttu. Başvuru anında hastaların %54,3'ünün ilk üveit atağıydı, %27,9'unun 2-5 üveit atağıydı ve %17,9'unun ise 5 ve üzeri atağıydı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Üveit Özelliklerine Göre Tanımlayıcı Özellikleri

Değişkenler	Grup	n	%
Başvuru Esnasındaki Toplam Geçirdiği Atak Sayısı	1	76	54,3
	2-5	39	27,9
	>5	25	17,9
Romatoloji Başvuru Sırasında Aktif Atak	Var	75	53,6
	Yok	65	46,4
Üveit Laterilazasyonu	Unilateral	104	74,3
	Bilateral	36	25,7
Üveit Lokalizasyonu	Anterior	83	59,2
	Posterior	26	18,5
	Panüveit	31	22,1
Granülomatöz Üveit	Granulamatoz	9	6,4
	Non-Granulamatoz	131	93,5

n: Sayı, %: Yüzdelik

Anterior lokalizasyonunda olan 72 hastada unilateral, 11 hastada bilateral üveit; posterior lokalizasyonda olan 15 hastada unilateral, 11 hastada bilateral üveit; panüveit lokalizasyonda olan 17 hastada unilateral, 14 hastada bilateral üveit gözlenmiştir. Lateralizasyon ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.001$). Unilateral vakaların çoğu anterior lokalizasyonunda gözlenmiştir. Anterior lokalizasyonda olan 78 hastada non-granulamatoz, 5 hastada granulamatoz üveit; posterior lokalizasyonda olan 25 hastada non-granulamatoz, panüveit lokalizasyonda

olan 28 hastada non-granülamatöz üveit gözlenmiştir. Üveit lokalizasyonları ile üveit atak sayısı ve granülamatöz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri p=0,265, p=0,652) (Tablo 8).

Tablo 8. Üveit Lokalizasyonları İle Diğer Üveit Özelliklerinin Dağılımları Ve İstatistiği

Değişkenler	Gruplar	Üveit Lokalizasyonu			p
		Anterior n(%)	Posterior n(%)	Panüveit n(%)	
Üveit	Unilateral	72 (%86,7) ^a	15(%57,7) ^b	17(%54,8) ^b	<0,001
Laterilazasyonu	Bilateral	11 (%13,3) ^a	11(%42,3) ^b	14(%45,2) ^b	
	Var	5 (%6)	1 (%3,8)	3 (%9,7)	
Granülamatoz					0,652
Üveit	Yok	78 (%94)	25 (%96,2)	28 (%90,3)	
Başyuru	1	50 (%60,2)	11(%42,3)	15 (%48,4)	0,265
Esnasındaki	2-5	19 (%22,9)	8(%30,8)	12 (%38,7)	
Toplam	>5	14 (%16,9)	7(%26,9)	4(%12,9)	
Geçirdiği Atak Sayısı					

Ki-kare testi, post-hoc (z testi) analiz yapılmıştır. Her üst simge harfi (a,b), sütun oranları birbirinden p 0,05 düzeyinde önemli ölçüde farklılık olmayan lokalizasyon kategorilerinin bir alt kümesini belirtir. **n**: Sayı, **%**: Yüzdelik, **p**<0,05

Üveit tanılı hastaların %40'ı idiopatik olarak değerlendirildi. Hastaların %37,1'i SpA tanısı; %20,7'si Behçet hastalığı tanısı; %1,42'si Sarkoidoz tanısı almıştır. SpA'lar bu hastalar arasında en yaygın olan romatolojik hastalık olarak gözlemlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Üveit Tanılı Hastaların Romatolojik Hastalık Tanılarına Göre Dağılımları

	Değişkenler	n	%
Tanı	Spondiloartropatiler	51	37,1
	Behçet	31	20,7
	Sarkoidoz	2	1,42
	İdiopatik	56	40

n: Sayı, **%**: Yüzdelik

Spondiloartropati tanısı alanların alt gruplarının dağılımı gösterilmekte olup buna göre; 35 hasta AS, 13 hasta HLA-B27 ilişkili üveit, 1 hasta nr-axSpA, 1 hasta PsA, 1 hasta periferik Spa tanısı almıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Spondiloartropati Tanısı Alan Hastaların Alt Gruplarının Dağılımları

Değişkenler	n	%
Spondiloartropatiler	Ankilozan Spondilit	35 68,6
	HLA-B27 ilişkili üveit	13 25,4
	Non-Radyografik Aksiyel Spondiloartropati	1 1,96
	Periferik Spondiloartropati	1 1,96
	Psöriatik Artrit	1 1,96

n: Sayı, %: Yüzdelik

Spa hastalarının %90,2'si anterior lokalizasyonda bulunmaktadır. Behçet hastalarının %58,1'i panüveit lokalizasyonda, %25,8'i posteior lokalizasyonda bulunmaktadır. Behçet hastalığı tanısı alan hastaların panüveit lokalizasyonunda sıklıkla görüldüğü ve SpA'ların daha çok anterior lokalizasyonda olduğu dikkat çekmektedir. Sarkoidoz tanısı alan 2 hastanın biri anterior, diğeri de posterior lokalizasyonda gözlemlendi. Ancak, bu grup sayısı oldukça azdır. Romatolojik hastalık tanısı almayan grupta, hastaların çoğunluğu anterior lokalizasyonda bulunmaktadır (%55.4), ardından posterior (%25) ve panüveit (%19.6) lokalizasyonları gelmektedir. Üveit lokalizasyonu ile romatolojik hastalık tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.001$). Bu da, üveit lokalizasyonunun belirli romatolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Üveit Tanılı Hastaların Tanılarının Üveit Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

Grup		Üveit Lokalizasyonu			p
		Anterior n(%)	Posterior n(%)	Panüveit n(%)	
Tanı	Spondiloartropatiler	46 (%90,2) ^a	3 (%5,9) ^b	2 (%3,9) ^b	<0,001
	Behçet Hastalığı	5 (%16,1) ^a	8(25,8) ^b	18 (%58,1) ^b	
	İdiopatik	31 (%55,4) ^a	14(%25) ^a	11 (%19,6) ^a	

Ki-kare testi post-hoc (z testi) analiz yapılmıştır. Her üst simge harfi (a,b), sütun oranları birbirinden p 0,05 düzeyinde önemli ölçüde farklılık olmayan lokalizasyon kategorilerinin bir alt kümesini belirtir.

n: Sayı %: Yüzdelik p<0,05

SpA ve Behçet hastalarında granülamatöz üveit gözlenmemiş olup, bu hastalık gruplarının granülamatöz üveit ile sıkı bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Sarkoidoz tanısı alan 2 hastada granülamatöz üveit saptanmıştır. İdiopatik hasta grubunda granülamatöz üveit oranı %12,5, non-granulamatöz üveit oranı %87,5 olarak gözlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Üveit Tanılı Hastaların Tanılarının Granülamatöz Üveit Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	Grup	Granulamatöz Üveit	
		Var n(%)	Yok n(%)
Tanı	Spondiloartropatiler	0(%0)	51 (%100)
	Behçet Hastalığı	0(%0)	31(%100)
	Sarkoidoz	2 (%100)	0 (%)
	İdiopatik	7(%12,5)	49 (87,5)

n: Sayı, %: Yüzdelik

C- Non-enfeksiyöz üveit tanılı hastaların klinik semptom ve bulgularının dağılımları

Bütün hastalara ayrıntılı bir romatolojik değerlendirme yapıldı. En sık görülen semptom ve bulgular sırasıyla; bel ağrısı (%18,6), artralji (%18,21), sabah tutukluğu (%8,91), oral aft (%7,75), taban/topuk ağrısı (%2,32), genital aft (%2,32) gibi bulguları. Diğer semptom ve fizik muayene bulguların dağılımları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Semptom ve Fizik Muayene Bulguları

Semptom ve fizik muayene bulguları	n	%
Yok	68	26,35
Bel Ağrısı	48	18,6
Atralji	47	18,21
Sabah Tutukluluğu	23	8,91
Kalça Ağrısı	8	3,1
Taban Topuk Ağrısı	6	2,32
Entezit	2	0,77
Daktilit	0	0
Oral Aft	20	7,75
Genital Aft	6	2,32
Papülopüstüler Lezyon	5	1,93
Eritema Nodosum	2	0,77
Paterji	5	1,93
Artrit Öyküsü	2	0,77
Fotosensitive	2	0,77
Malar Raş	1	0,38
Düşük Öyküsü	2	0,77
Ağız Kuruluğu	4	1,55
Göz Kuruluğu	4	1,55
Sırt Ağrısı	1	0,38
Psöriazis	1	0,38
Derin Ven Tromboz Öyküsü	1	0,38

n: Sayı, %: Yüzdelik

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayıları, hemogloblin düzeyi normal referans aralıklarındaydı. Hastaların SII düzeyi ortalama 811,83; PIIIV düzeyi 448,57 olarak hesaplanmıştır. CRP düzeyi $2,81 \pm 5,49$ mg/L olarak hesaplanmıştır. Sedimentasyon düzeyi $16,16 \pm 13,81$ mm/sa olarak hesaplanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Üveit Tanılı Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Bulguları

Değişkenler	Ort	SS	Minimum	Maximum	Medyan	Çeyrekler Arası Açıklık
Lökosit Sayısı	8,53	2,97	3,61	28,47	7,89	3,38
Nötrofil Sayısı	5,52	2,59	1,94	21,18	4,94	2,36
Lenfosit Sayısı	2,21	0,86	0,68	6,08	2,14	0,98
Monosit Sayısı	0,60	0,23	0,06	1,30	0,56	0,27
Hemoglobin	14,32	1,82	9,60	17,60	14,6	2,82
Trombosit düzeyi	272,08	76,85	86,00	480,00	267,5	111,25
SII	811,83	742,30	194,40	5999,37	606,21	548,15
PIIV	448,57	363,64	95,37	3048,15	341,62	392,57
Başvurudaki CRP düzeyi	2,81	5,49	0,00	31,60	0,6	2,7
Başvurudaki Sedim düzeyi	16,16	13,81	1,00	56,00	12	17

SS: Standart Sapma, Ort.: Ortalama, SII:Sistemik inflamasyon-immun indeks , PIIV:Pan immün-inflamasyon değeri

CRP ve sedimantasyon değerleri referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde hastaların %76,4'ünün sedimantasyon değerleri normal bulunmuştur. Hastaların %71,4'ünün CRP değerleri normal bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Üveit Tanılı Hastaların Başvurudaki CRP e Sedimantasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup	n	%
Başvurudaki CRP	Yüksek	34	24,3
	Normal	100	71,4
	Bakılmamış	6	4,3
Başvurudaki Sedimantasyon	Yüksek	27	19,3
	Normal	107	76,4
	Bakılmamış	6	4,3

n: Sayı, %: Yüzdelik

Hastaların 46'sında HLA-B27 pozitif saptanmış olup bu hastalardan 41 tanesine SpA tanısı konulmuştur. ANA testi 119 hastada istenmiş olup istenen hastaların %22,6'sında pozitif saptanmıştır. Yapılan diğer romatolojik tetkiklerde anlamlı bulgu saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Üveit Tanılı Hastaların Başvurudaki Romatolojik Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Laboratuvar Bulguları		n	%
ANA	Negatif	92	77,3
	Pozitif	27	22,6
HLA-B27	Negatif	65	58,5
	Pozitif	46	49,5
Anti-ds DNA	Negatif	55	98,2
	Pozitif	1	1,7
RF	Normal	101	95,2
	Pozitif	5	4,7
Anti-CCP	Negatif	93	100
	Pozitif	0	0
p-ANCA/ c-ANCA	Negatif	47	100
	Pozitif	0	0
Anti-ssA/ Anti-ssB	Negatif	39	100
	Pozitif	0	0
Anti-Sm	Negatif	38	97,4
	Pozitif	1	2,5
Anti-Ro 52	Negatif	38	97,4
	Pozitif	1	2,5

ANA: Anti nükleer antikor, **ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, **Anti-CCP:** Anti sitrülünize siklik peptid, **Anti ds-DNA:** Çift sarmallı DNA antikor, **Anti-SS A:** Anti-Sjögren Sendromu antikoru, **c-ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor sitoplazmik tip, **HLA B27:** İnsan lökosit antijeni B27 alt tipi, **p-ANCA:** Anti nötrofil sitoplazmik antikor perinükleer tip, **RF:** Romatoid faktör, **Anti-Sm:** Smith antikorlarına karşı antikor, **Anti-Ro 52:** Ro proteini (Ribonükleoprotein) ailesinin 52 kD'lık alt birimi olan Ro 52'ye karşı gelişen otoantikor, **n:** Sayı, **%:** Yüzdelik

D-Çalışmada non-enfeksiyöz üveitte verilen tedavilerin değerlendirilmesi

Üveit tanısı alan hastaların %59,29'una topikal tedavi verilmiştir; %12,86'sına intravitreal steroid tedavi verilmiştir; %45,71'ine sistemik tedavi verilmiştir. Sistemik tedavide verilen ilaçların %39,17'sini Sistemik Steroid, %29,89'unu Azatioprin, %21,64'ünü Adalimumab, %4,12'sini İnfliximab, %2,06'sını Metotreksat, %2,06'sını Siklosporin, %1,03'ünü tosilizumab oluşturmaktadır (Tablo 17, 18).

Tablo 17. Hastaların Verilen Tedavi Çeşidine Göre Dağılımı

Topikal Tedavi	n	%
Var	83	59,29
Yok	57	40,71
İntravitrea Steroid Tedavisi	n	%
Var	18	12,86
Yok	122	87,14
Sistemik Tedavi	n	%
Var	63	45,71
Yok	77	54,29

n: hasta sayısı %: yüzdelik

Tablo 18. Sistemik Tedavide Verilen İlaçların Dağılımı

Sistemik Tedavide Verilen İlaçlar	n	%
Sistemik Steroid	38	39,17
Azatioprin	29	29,89
Adalimumab	21	21,64
İnfliximab	4	4,12
Metotreksat	2	2,06
Siklosporin	2	2,06
Tosilizumab	1	1,03

n: ilaç sayısı , %: Yüzdelik

E- Romatolojik hastalık tanısı alan hastaların özelliklerinin değerlendirilmesi

Tablo 19’da romatolojik hastalık tanısı almayan hastalar ve tanı alan hastalar grubu ile yaş, sedimantasyon, CRP, SII ve PIIV değerleri karşılaştırılmıştır. Romatolojik hastalık tanı alan ve almayan grup ile yaş, sedimantasyon, CRP, SII, PIIV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,304$; $p=0,105$; $p=0,409$; $p=0,814$; $p=0,844$). Bu belirteçlerin romatolojik hastalığın teşhisi üzerinde belirleyici olmadığı öne sürebilir.

Tablo 19. Romatolojik Hastalık Tanısı Almayan Ve Alan Gruplar Arasındaki Bazı Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Romatolojik Hastalık Tanısı Almayanlar	Romatolojik Hastalık Tanısı Alanlar	p
Yaş	46,87±16,81	43,55±13,16	0,304
Sedimantasyon	13,56±12,12	17,76±14,6	0,105
CRP	2,3±5,2	3,08±5,66	0,409
SII	762,99±611,28	843,22±817,52	0,814
PIIV	440,76±290,87	453,59±405,17	0,844

Mann-Whitney U testine göre anlamlılık düzeyleri; $p<0,05$

Kadınların %58,1’i, erkeklerin %61,5’i romatolojik hastalık tanısı almıştır. Cinsiyet açısından romatolojik hastalık tanısı alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,677$). Lokalizasyon, lateralizasyon açısından romatolojik hastalık tanısı alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p değerleri sırasıyla $p=0,275$; $p=0,069$). Romatolojik hastalık tanısı alan ve almayan gruplar arasında aile öyküsü, artralji, bel ağrısı ve sabah tutukluluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,503$, $p=0,280$, $p=0,087$ ve $p=0,326$). Romatolojik hastalık tanısı almayan 49 hastada non-granülamatöz üveit, 7 hastada granülamatöz üveit görülmektedir. Romatolojik hastalık tanısı alan 82 hastada non-granülamatöz üveit, 2 hastada granülamatöz üveit görülmektedir. Granülamatöz/non-granülamatöz grubu ile

romatolojik hastalık tanı alan/almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p=0,017) (Tablo 20).

Tablo 20. Romatolojik Hastalık Tanısı Alan Ve Almayan Gruplar Arasındaki Bazı Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup	Romatolojik Hastalık Tanısı Almayanlar	Romatolojik Hastalık Tanısı Alanlar	p
Cinsiyet	Kadın	26(%41,9)	36(%58,1)	0,677
	Erkek	30(%38,5)	48(%61,5)	
Lokalizasyon	Anterior	31(%37,3)	52(%62,7)	0,275
	Posterior	14(%53,8)	12(%46,2)	
	Panüveit	11(%35,5)	20(%23,8)	
Laterilazasyon	Unilateral	37(%35,6)	67(%64,4)	0,069
	Bilateral	19(%52,8)	17(%47,2)	
Granüloamatöz Durumu	Granulamatoz	7(%77,8)	2(%22,2)	0,017
	Non-Granulamatoz	49(%37,4)	82(%62,6)	
Aile Öyküsü	Var	3(%30)	7(%70)	0,503
	Yok	53(%40,8)	77(%59,2)	
Artralji	Yok	39(%43,3)	51(%56,7)	0,280
	Var	17(%34)	33(%66)	
Bel Ağrısı	Yok	41(%44,1)	52(%55,9)	0,087
	İnflamatuvar	8(%26,7)	22(%73,3)	
	Mekanik	7(%53,8)	6(%46,2)	
	Miks	0(%0,00)	4(%100)	
Sabah Tutukluluğu	Yok	47(%42)	65(%58)	0,326
	30 Dakikadan Az	6(%42,9)	8(%57,1)	
	30 Dakika ve Daha Fazla	3(%21,4)	11(%78,6)	

Ki-kare testine göre anlamlılık düzeyleri **n**: Sayı, **%**: Yüzdelik , p<0,05

5. TARTIŞMA

Üveit, temel olarak göz içi inflamasyon ile tanımlanan enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz oküler bozuklukların geniş bir spektrumunu ifade eder. Maküler ödem, epiretinal membranlar, glokom ve katarakt gibi üveitin yapısal komplikasyonları, görme bozukluğu ile bağlantılı olduğundan hastalığın yönetimi önem arz eder (176). Epidemiyolojik veriler, üveitin tanısı çalışmaları sırasında klinisyenler için önemli veriler sunar. Üveitin anatomik paterni ve etiyolojisi, etnik, çevresel ve genetik faktörler nedeniyle coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (177). Ek olarak artan coğrafi bölgesel göçler nedeniyle, üveitin anatomik ve etiyolojik paternleri statik olmaktan ziyade dinamik olarak kabul edilir (178). Ayrıca, literatürde çoğunlukla oftalmoloji bölümleri tarafından bildirilen epidemiyolojik bulguların, sevk edilen romatoloji merkezlerinin üveit deneyimini yansıtmayabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, bu çalışmada romatoloji bölümüne başvuran non-enfeksiyöz üveit vakalarının retrospektif epidemiyolojik verileri sunuldu. Ortalama yaş 44,8 iken hastaların çoğunluğunda anterior ve unilateral üveit bulguları mevcuttu. Etiyolojik nedenlere göre değerlendirildiğinde ise üveitin en sık nedeni %40 ile idiopatik, %37,1 ile SpA, %20,7 ile de Behçet hastalığı idi.

Non-enfeksiyöz üveitin cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üveitli yetişkin yaş grubu hastalarda kadın hasta sıklığı erkek hastalara göre daha yüksek olarak bulundu (179). Thorne ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılan prevalans çalışmasında, non-enfeksiyöz üveitli yetişkin hastaların %56,7'si kadın %43,3'ü erkekti (180). Asya ve Pasifik bölgesinde yapılan bir derlemeye göre ise cinsiyet dağılımında non-enfeksiyöz üveit kadınlarda daha sık görülmektedir. Çin'de tüm yaş gruplarının dahil edildiği 10.500 kişilik seride kadın/erkek oranı 1,19 olarak bulundu. Güney Kore'de de Çin'e benzer şekilde kadın/erkek oranı 1,18 olarak bulundu (181). Ülkemizde non-enfeksiyöz üveit tanısı ile romatoloji kliniğine yapılan başvuruların incelendiği çalışmada erkek hastaların oranı %52,8 kadın hastaların oranı ise %47,2 olarak bulundu (182). Bayrak ve arkadaşları Kocaeli ilinde tek merkezde çocuk hastaların demografik verilerini sundukları makalesinde erkek oranı %57 olarak bulundu (183). Bizim çalışmamızda ise erkek oranı

%55,7 iken kadın oranı %44,3 idi. Çalışmamız ülkemizde yapılan çalışmalar ile benzer cinsiyet oranlarına sahiptir.

Non-enfeksiyöz üveit etyolojisi henüz netleştirilememiş olsa da genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bu hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Genom analizine dayanarak yapılan çalışmalarda birçok şüpheli gen ortaya konmuştur. Behçet hastalığı, akut anterior üveitin ve koriyoretinopatinin, MHC sınıf I alelleri ile ilişkisi bulundu. Ayrıca sarkoidozda ise MHC sınıf II'ye özgü aleller ile ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların non-enfeksiyöz üveit aile öyküsü %7,1 idi. Hem romatolojik hastalıkların genetik yatkınlığı ve non-enfeksiyöz üveitin genetik temeli açısından bu aile öyküsü anlamlı olabilir (184).

Çalışmamızda kliniğimize başvuran hastaların %40'ında herhangi bir romatolojik hastalık tespit etmedik ve idiopatik üveit olarak saptandı. Hastaların %37,1'ine SpA; %20,7'sine Behçet Hastalığı ve %1,42'sine sarkoidoz tanısı koyuldu. Non-enfeksiyöz üveitin nedenlerini araştıran çalışmaları incelediğimizde etnik köken ve çeşitli hastalıkların bazı coğrafi bölgelerde endemik olması nedeniyle farklı sonuçlar olduğunu gördük (181). Wong ve arkadaşları Yeni Zelanda'da 3. basamak sağlık kuruluşuna refere edilen üveit hastalarını inceledi. 851 non-enfeksiyöz üveit hastasının 329 (%39)'unun HLA-B27 ilişkili, 290 (%34)'ının idiopatik, 57 (%7)'sinin sarkoidoz, 18 (%2)'inin Behçet hastalığı ve diğer hastaların çeşitli nedenlerden olduğunu buldu (185). Abaño ve arkadaşları da benzer şekilde Filipinler'de 3. basamak sağlık kuruluşuna refere edilen üveit hastalarını inceledi. 443 non-enfeksiyöz üveit hastasının %73'ü idiopatik, %2 si Behçet hastalığı iken diğer hastalıklarla ilişkili kısmı daha düşük orandadır (186). Bu çalışmalardan görüldüğü gibi dünyanın çeşitli yerlerinde üveite neden olabilecek hastalıkların prevalansının yüksek olması non-enfeksiyöz üveit nedenlerinin farklı çıkmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde ülkemizin farklı coğrafi bölgelerinin olması ve farklı etnik grupları bir arada bulunması ile de çeşitli romatolojik hastalıklar bazı bölgelerimizde daha sık gözükmemektedir. Örneğin Behçet hastalığı prevalansı Ordu ilimizde yapılan çalışmada %0,37 iken Edirne kırsalında yapılan bir çalışmada ise %0,02 olarak bulunmuştur (187). Yukarıda bahsedilen örnekler ışığında literatürde non enfeksiyöz üveitin nedenlerinin oransal dağılımı ile ilgili kesin bulgulara ulaşmak mümkün değildir.

Çalışmamızda hastaların %74,3'ü unilateral üveit atağı geçirirken %25,7'si bilateral atak ile kliniğimize başvurdu. Literatürü incelediğimizde bilateral veya unilateral tutulumun farklılık gösterdiği görüldü. Bir çalışmada romatoloji birimine yönlendirilen non enfeksiyöz üveit tanılı hastaların yarısında bilateral tutulum olduğu gözlemlendi (188). Bahsedilen çalışmanın hasta kompozisyonu çalışmamızdan farklı idi. Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, Serpiginöz koroidit gibi hastalar bu çalışmada mevcuttu ve bu hastalıklara sahip grupta bilateral tutulum oranı %100 idi. Hastalık dağılım farkı çalışmamızda mevcut olan lateralizasyon tutulum farkını açıklayabilir. Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada ise non-enfeksiyöz üveit tanılı hastaların %67'sinde bilateral tutulum mevcuttu. Bu çalışma ise tamamen pediatrik popülasyonda yapılmış olup büyük kısmı JİA ve idopatik hasta grubundan oluşmaktadır (189). Mevcut literatür ile olan farklılığımızın aydınlatılması için daha geniş kohort çalışmaları yapılabilir.

Çalışmamızdaki hastaları üveit lokalizasyonuna göre incelediğimizde %59,2'sinde anterior üveit, %18,5'inde posterior üveit, %22'sinde panüveit mevcuttu. Dünya genelinde yapılan çalışmaları incelediğimizde yukarıda bahsettiğimiz nedenlerden ötürü üveit lokalizasyonu bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Thorne ve arkadaşlarının çalışmasında non-enfeksiyöz üveitli 4278 hastanın 3904'ü (%81) anterior lokalizasyonda iken geri kalanlarda yüksek oranda panüveit olmak üzere diğer üveit çeşitleri mevcuttu (180). Chung ve arkadaşları tüm üveit hastalarının lokalizasyonlarını değerlendirdiği çalışmasında 240 hastanın %47,9'unun anterior üveit %4,2'sinde intermediate üveit ve %47,9'unda posterior üveit tespit etti (190). Wakabayashi ve arkadaşları ise çalışmalarında 189 hastanın %29,6'sında anterior üveit; %6,9'unda intermediate üveit; %31,2'sinde posterior üveit ve %30,7'sinde panüveit tespit etti (191). Türkiye'de gerçekleştirilen 3 çalışmada ise bu anterior üveitin oranı %42-52,75 arasında değişmektedir. Ülkemizde sıklık olarak anterior üveiti panüveit ve posterior üveit takip etmekte olup oranları sırasıyla %20,5-28,1 ve %12,7-26,6 olarak bulundu(192-194). Non-enfeksiyöz üveit tanısı olan hastalarda lokalizasyon verilerini incelemediğimizde de tüm üveit vakaları ile benzer şekilde anterior üveitli hastaların daha sık olduğunu gördük. Lopalco ve arkadaşları İtalya'da 3. basamak romatolojiye sevk edilen non-enfeksiyöz üveit tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerini sundukları çalışmasında unilateral ve bilateral üveitli hasta sayısı eşitti. Ayrıca bu çalışmada yer alan 278 hastanın %54,1'inde anterior üveit mevcuttu (188). Ülkemizde gerçekleştirilen non-enfeksiyöz üveit tanısı ile

romatoloji kliniğine yönlendirilen hastaların değerlendirildiği tez çalışmasında %75 hastada unilateral tutulum %25 hastada bilateral tutulum mevcuttu. Bu çalışmada anterior üveit %78,8 posterior üveit %5,8 panüveit şeklinde tutulum %15,4 idi (195). Çalışmamız üveit lokalizasyonu açısından literatür ile uyumlu veriler sunmaktadır.

Rathinam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada non-granümatöz üveitin, %73,6 oranı ile üveit vakalarının çoğunluğu oluşturduğunu buldu (196). Sadece non-enfeksiyöz üveit vakalarının değerlendirildiği ülkemizde gerçekleştirilen bir tez çalışmasında non-granümatöz üveit oranı %88,5 olarak bulundu (195). Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunu SpA ve Behçet hastaları oluşturmaktadır. Behçet hastalığında göz tutulumu akut başlangıçlı spontan remisyona giren non-granümatöz üveitle karakterizedir (197). Benzer şekilde SpA hastalarında da non-granümatöz anterior üveit sıklıkla görülmektedir (198). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak non-granümatöz üveit oranı (%93,5) anlamlı yüksek olarak bulundu.

HLA-B27 ile akut anterior üveit arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişki derlemelerde %40 - %82,5 arasında değişmektedir ve üveitli hastalarda nadir olmayacak şekilde yüksektir (199). Bizim çalışmamızda 13 hastada HLA-B27 ile ilişkili üveit tespit ettik. Ayrıca anterior üveit SpA da en sık görülen eklem dışı bulgudur. Meta analizlerde %21 - %33 arasında değişmektedir (200). Çalışmamızda da üveitli SpA hastalarının yaklaşık %90,2'sinde anterior üveit mevcuttu. SpA'nın yüksek oranda HLA-B27 birlikteliği bu durumu açıklar. SpA hastalarında üveit, vakaların çoğunda anterior (%91) ve tek taraflıdır (%87) görülür. Hastaların %9'unda bilateral göz tutulumu ve %4 oranında ise posterior tutulum görülür (201). SpA hastalarında üveit prevalansı yaşla artmaktadır. SpA hastalarının yalnızca %12'sinde hastalığın ilk 5 yılı içinde üveit alevlenmesi görülürken, uzun süredir SpA tanısı olan bireylerin %43'ünde üveit görülmüştür (201). Bu durum çalışmamızdaki AS hastalarının ağırlıklı olmasını açıklar. Çünkü AS, non radyografik SpA'nın ileri evrelerinde meydana gelir (201). Ayrıca bu durumu destekleyen literatür çalışmaları da mevcuttur. 2236 AS ve 1242 non-radyografik SpA hastasını içeren bir meta analizde AS'de üveit prevalansının %23 non-radyografik SpA hastalarında ise %16 olduğu gösterildi (200). Çalışmamızda SpA alt gruplarında yeterli hasta sayımız yoktu bu nedenle diğer SpA alt gruplarında üveit lokalizasyonu için kesin yorum yapılamadı.

Göz tutulumu Behçet hastalığının kardinal bulgularından biridir ve ülkemizde genç erişkinlerde görülen üveitin en önemli nedenlerinden biri Behçet hastalığıdır (32). ABD’de ise bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada Behçet hastalığı üveit vakalarının % 0,4’ünü oluşturmakta iken bu oran Japonya’da %20’lere ulaşmaktadır (202). Ayrıca üveit ile kliniğe başvuran hastalarda da yüksek oranda Behçet hastalığı çıkabilmektedir. Lopalco ve arkadaşlarının çalışmasında non-enfeksiyöz üveitli hastaların yaklaşık %15’inde Behçet hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastaların %40’ı posterior üveit, %30’u panüveit, %23’ü anterior üveit ve kalan kısmı da intermediate üveit idi (188). Behçet hastalığında üveit sıklığının araştırıldığı farklı serilerde olguların %30-53’ünde posterior üveit, %44-80’inde panüveit geliştiği gösterilmiştir (203). Ülkemizdeki panüveit vakalarının %50’den fazlasının nedeni Behçet hastalığıdır (197). Bizim çalışmamızda da Behçet hastalarının yaklaşık %58’inde panüveit mevcuttu.

Çalışmamızda idiopatik üveiti olan hastaların %55’inde anterior üveit, %25’inde posterior üveit ve %19,6’sinde panüveit mevcuttu. Lopalco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık %50’sinde anterior üveit, %25’inde posterior üveit, %16’sında panüveit mevcuttu. Diğer hastalarda ise intermediate üveit mevcuttu (188). Bizim çalışmamızda ise intermediate üveiti olan idiopatik üveitli hasta yoktu. Türkiye gerçekleştirilen tez çalışmasında idiopatik üveitli hastalarda anterior üveit sıklığı %71,4, panüveit sıklığı %17,9 ve posterior üveit sıklığı ise %10,7 idi (195). Çalışmamız ve diğer literatür arasında kısmen farklılık olmasının nedeni; çalışmanın farklı bölgelerde ve etnik yapı itibarıyla farklı bireyleri barındırması olabilir.

Çalışmamızda CRP ve sedimentasyon değerleri yüksek olan hasta oranı sırasıyla %24,3 ve 19,3’tür. Groen-Hakan ve arkadaşlarının çalışmasında non-enfeksiyöz üveitli hastaların %44’ünde artmış CRP ve %34’ünde artmış sedimentasyon değerleri bulundu (204). Bu çalışma ile mevcut çalışmamızda oransal olarak CRP ve sedimentasyon yüksekliği farkının bulunması çalışmamızda bazı hastaların akut üveit atağı sonrası kliniğimize başvuruları olabilir. Mevcut literatür üveitin sistemik inflamatuvar yanıt içerdiğini işaret etmektedir (205). Hu ve arkadaşları SII’i, NLR ve PLR’nin kinetiğini tek bir parametrede birleştiren üçüncü bir hücrel immün inflamasyon belirteci olarak tanıttı (206). Yine Yang ve arkadaşları tarafından kanser hastalarında inflamasyona dayalı

prognostik belirteç olarak da kullanılabileceği ortaya kondu (207). SII'ya benzer şekilde PIIIV de yeni bir biyobelirteç olarak hayatımıza girdi. Bu belirtecin uzun dönemde inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (208). Ayrıca bu değer kanser hastalarında kötü prognoza da işaret edebilir (209). Satış, RA hastalarında SII'nın inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmasını yayınladı (210). Benzer şekilde Gezer ve arkadaşları da RA hastalarında tedavi sonrası SII değerlerinde anlamlı değişim olduğunu bildirdi (211). Başka bir romatolojik hastalık olan AS'de de Wu ve arkadaşları SII değerlerinde aktif hasta grubunda artış olduğunu gözlemledi (212). Çalışmamızda SII ve PIIIV değerleri romatolojik hastalık tanısı alan ve almayan gruplar arasında karşılaştırıldı fakat iki grup arasında anlamlı bir fark bulunulmadı. Mevcut literatürle olan bu farklılık, çalışmamızın kısıtlılıklarından kaynaklı olabilir.

Non-enfeksiyöz üveit tedavi yönetimi oftalmolog ve romatolog tarafından beraber yürütülmelidir. Non-enfeksiyöz üveit kortikosteroide iyi yanıt verse de uzun dönem kullanımında potansiyel ciddi advers etkileri mevcuttur. Bu nedenle lokal kortikosteroid tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Bazen intravitreal enjeksiyonlar da uygulanabilir. Düşük doz sistemik kortikosteroid kullanımı veya sistemik immünmodülatörler de kullanılabilir. Son seçenek olarak da biyolojik ajanlar non-enfeksiyöz üveit tedavisinde kullanılmaktadır (213). Çalışmamızda üveit tanısı alan hastaların %59,29'una topikal tedavi verilmiştir. Yaklaşık %13 hastada ise intravitreal steroid tedavi seçeneği kullanılmıştır. İntravitreal steroid tedavisinin göz içi basıncında artma ve erken katarakt oluşumu gibi komplikasyonları mevcuttur ve daha az tercih edilir (213). Çalışmamızdaki hastaların %45,71'ine sistemik tedavi verildi. Hastaların bir kısmına da azatioprin ve adalimumab gibi immünsüpresör ajanlar başlandı. Uygulanan farklı tedavilere bakıldığında, hastalarımızın çoğunluğunun topikal tedavi aldığı görülmektedir. Göz içi inflamasyonunun ağırlıklı olarak anterior üveiti içerdiği düşünüldüğünde bu durum şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Literatüre göre düşük hasta sayısı ile çalışmamızı yürüttük. Hastalarımızın bazıları romatoloji polikliniğine üveit atağı remisyon döneminde başvurdu ve bu durum hastaların şikayetlerinin zamanla değişebileceğini düşündürür. Çalışmamızın güçlü yönü ise romatoloji pratiğine non-enfeksiyöz üveit hastaların epidemiyolojisi ile katkı sağlamaktır.

6.SONUÇLAR

Üveitin tanısı, hem sistemik hastalıklarla ilişkili farklı üveit türleri hakkındaki bilgilerin artması hem de tanısal tekniklerin gelişimi sonucunda zaman içinde sürekli olarak değişmektedir. Non-enfeksiyöz üveit klinikte sık karşılaşılabilen bir tablo olmakla beraber sistemik romatolojik hastalıkların oküler semptomu olarak görülmektedir. Dolayısıyla üveit yönetiminde hem oftalmologlar hem de romatologlar beraber rol oynamalıdır.

Non-enfeksiyöz üveitin epidemiyolojinin büyük kısmını romatolojik hastalıkların oluşturabileceğinin farkında olunulmalıdır ve romatolojik bir perspektiften hastalar taranmalıdır. Çalışmamızdaki hastaların %37,1'i SpA hastası, %20,7'si Behçet hastalığı ve %1,42'si Sarkoidoz hastası idi. Geri kalan hastalarımız ise idiopatikti. Ayrıca hastaların çoğunda anterior üveit mevcuttu. Sonuç olarak non-enfeksiyöz üveit tanısı ve ayırıcı tanısında rol oynayabilecek sistemik hastalıkların klinik özellikleri bilinmeli ve üveit yönetiminde gerekli tedaviler uygulanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Lowder CY, Char DH. Uveitis. A review. *West J Med.* 1984;140(3):421-32.
2. Nirbhavane P, Sharma G, Sharma R, Katare OP. Steroidal nanoformulations for the treatment of uveitis: potential, promises and future perspectives. *International Ophthalmology.* 2024;44(1):58.
3. Thorne JE, Skup M, Tundia N, Macaulay D, Revol C, Chao J, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(5):e331-9.
4. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):263-70.
5. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, Skup M. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2016;123(3):655-62.
6. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients--epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(2):118-26.
7. Bonnet C, Brézin A. [Uveitis: Diagnosis and work-up]. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(2):145-51.
8. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1846-53.
9. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):487-505.
10. Mafee MF, Karimi A, Shah J, Rapoport M, Ansari SA. Anatomy and pathology of the eye: role of MR imaging and CT. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15(1):23-47.
11. Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med.* 2016;16(2):125-36.
12. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):364-88.
13. Kaburaki T, Fukunaga H, Tanaka R, Nakahara H, Kawashima H, Shirahama S, et al. Retinal vascular inflammatory and occlusive changes in infectious and non-infectious uveitis. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2020;64(2):150-9.
14. Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S. Pathogenesis of Non-Infectious Uveitis Elucidated by Recent Genetic Findings. *Frontiers in Immunology.* 2021;12.
15. Pan J, Kapur M, McCallum R. Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(1):409.
16. Prete M, Guerriero S, Dammacco R, Fatone MC, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4:17.
17. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):591-4.
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
19. Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine.* 2015;82(5):308-14.
20. Whitley W, Sheppard J. The basics of uveitis: the fundamental management of this painful condition involves careful patient evaluation and aggressive control of inflammation. *Review of Optometry.* 2011 2011/08/15/:74+.
21. Kabat A. *Clinical Ocular Pharmacology.* 2008.
22. Herbort CP. Appraisal, work-up and diagnosis of anterior uveitis: a practical approach. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(4):159-67.

23. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
24. Harthan JS, Opitz DL, Fromstein SR, Morettin CE. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin Optom (Auckl)*. 2016;8:23-35.
25. Mustafa M, P.Muthusamy, Hussain SS, Shimmi S, Mm.Sein. Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment. *The Journal of Pharmacy*. 2014;4:42-7.
26. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(3):209-33.
27. Kestelyn PG. An eye on inflammatory eye disease. *Acta Clin Belg*. 2005;60(5):270-5.
28. Davis JL, Mittal KK, Nussenblatt RB. HLA in intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol*. 1992;23:35-7.
29. Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(2):137-42.
30. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223-36.
31. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(5):285-93.
32. Salbaş E, Ketenci S. Üveitlere Romatolojik Yaklaşım. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019;2:150-9.
33. Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):332-6.
34. Hovakimyan A, Cunningham ET, Jr. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2002;15(3):327-32.
35. Thean JH, Hall AJ, Stawell RJ. Uveitis in Herpes zoster ophthalmicus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(6):406-10.
36. Shao H, Liao T, Ke Y, Shi H, Kaplan HJ, Sun D. Severe chronic experimental autoimmune uveitis (EAU) of the C57BL/6 mouse induced by adoptive transfer of IRBP1–20-specific T cells. *Experimental Eye Research*. 2006;82(2):323-31.
37. Shao H, Lei S, Sun SL, Kaplan HJ, Sun D. Conversion of Monophasic to Recurrent Autoimmune Disease by Autoreactive T Cell Subsets1. *The Journal of Immunology*. 2003;171(10):5624-30.
38. Guo D, Li J, Liu Z, Tang K, Song H, Bi H. Characterization of microRNA expression profiling in peripheral blood lymphocytes in rats with experimental autoimmune uveitis. *Inflammation Research*. 2015;64(9):683-96.
39. Dougados M, Landewé R. Spondyloarthritis pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. 2009:92-115.
40. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
41. Braun J, Sieper J. Classification, diagnosis, and referral of patients with axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):477-85.
42. Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S132-5.
43. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
44. Figen YARGUCU ZİHNİ GK. Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartrit Kavramı. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2015;8(1):38-43.
45. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(11):1990-5.

46. Yaşar Bilge N, Kalyoncu U, Atagündüz P, Dalkılıç E, Pehlivan Y, Küçükşahin O, et al. Uveitis-related Factors in Patients With Spondyloarthritis: TReasure Real-Life Results. *Am J Ophthalmol.* 2021;228:58-64.
47. Feltkamp TE, Ringrose JH. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10(4):314-8.
48. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(1):61-4.
49. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):67-70.
50. Generali E, Bose T, Selmi C, Voncken JW, Damoiseaux J. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):935-41.
51. Xiong Y, Cai M, Xu Y, Dong P, Chen H, He W, Zhang J. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2022;13:996103.
52. Seda ALTINER GK. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2016;9(2).
53. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
54. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.
55. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D. Defining an optimal referral strategy for patients with a suspicion of axial spondyloarthritis: what is really important? Response to: 'Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice?' by van Hooft et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):e69.
56. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
57. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230-6.
58. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46.
59. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-12.
60. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008;35(2):305-9.
61. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
62. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
63. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
64. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70.

65. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-65.e19.
66. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.
67. ark. SDv. Psöriyatik Artrit; Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2016;9(1).
68. Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes Have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1533-43.
69. Fiessinger M LE. Classic Papers in Rheumatology: Bull Mem Soc Med*/ Hop Paris 1996. 2030-69 p.
70. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):546-9.
71. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;15(3):232-53.
72. Loch H, Krogfelt KA. Comparison of rheumatological and gastrointestinal symptoms after infection with *Campylobacter jejuni/coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(5):448-52.
73. Townes JM, Angulo FJ. Reactive Arthritis after Enteric Infections in the United States: The Problem of Definition. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(2):247-54.
74. ŞİMŞEK İ. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2015;8(1).
75. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2449-55.
76. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408.
77. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):802-25.
78. Bañares AA, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, González F, et al. Bowel inflammation in anterior uveitis and spondyloarthropathy. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(6):1112-7.
79. Burgos-Vargas R. Undifferentiated spondyloarthritis: A global perspective. *Current Rheumatology Reports*. 2007;9(5):361-6.
80. Karaçayır N GYD. Entezit ilişkili artrit ve spondiloartropatiler. *Çocukluk Çağında Artrit*. 2024.
81. Behcet H. Über rezidiverende aphthose durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. 1937.
82. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(4):223-60.
83. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1284-91.
84. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):297-350.
85. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783-9.
86. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823-33.
87. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373-80.
88. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):298-306.

89. International Study Group for Behçet's D. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
90. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.
91. Mamo JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1970;84(4):451-2.
92. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, et al. Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B* 5101. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(4):406-9.
93. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793-809.
94. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease- a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178-88.
95. Uçar D ÖY. Behçet göz tutulumu2020. 35-42 p.
96. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):67-79.
97. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(5):592-8.
98. Taylor SR, Singh J, Menezes V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):1059-66.
99. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(5):648-55.
100. Behbehani R, Sergott RC, Frohman L. Foggy vision. *Survey of Ophthalmology*. 2005;50(3):285-9.
101. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):840-9.
102. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(3):297-301.
103. Hegab SM, al-Mutawa SA, Sheriff SM. Sarcoidosis presenting as multilobular limbal corneal nodules. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35(6):323-6.
104. Luboń W, Luboń M, Kotyla P, Mrukwa-Kominek E. Understanding Ocular Findings and Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Update Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12264.
105. Choudhary MM, Hajj-Ali RA, Lowder CY. Gender and Ocular Manifestations of Connective Tissue Diseases and Systemic Vasculitides. *Journal of Ophthalmology*. 2014;2014:403042.
106. Sonkodi B, Marsovszky L, Csorba A, Balog A, Kopper B, Nagy ZZ, Resch MD. Neural Regeneration in Dry Eye Secondary to Systemic Lupus Erythematosus Is Also Disrupted like in Rheumatoid Arthritis, but in a Progressive Fashion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10680.
107. Aldhefeery N, Alhadhood N, Alkadi A. Bilateral Retinal Vasculitis as Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus with Secondary Antiphospholipid Syndrome. *Am J Case Rep*. 2023;24:e942085.
108. Takagi Y, Nakamura H, Origuchi T, Miyashita T, Kawakami A, Sumi M, Nakamura T. IgG4-related Mikulicz's disease: ultrasonography of the salivary and lacrimal glands for monitoring the efficacy of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):773-5.
109. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(3):284-91.
110. Akpek EK, Mathews P, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, et al. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 2015;122(1):56-61.
111. Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000;57(3):225-34.
112. Aydemir Gülöksüz EG KG. Romatoid artrit patogenezi2020.

113. Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol*. 2020;40(2):503-10.
114. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021;48(1):25-34.
115. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zehner M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042-50.
116. Pan D, Hirose T. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome: Review of Clinical Features. *Seminars in ophthalmology*. 2011;26:312-5.
117. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):682-7.
118. Zhang XY, Wang XM, Hu TS. Profiling human leukocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(5):567-72.
119. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1980;90(1):69-75.
120. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180-91.
121. Foeldvari I. Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):271-7.
122. Päävönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):84-8.
123. Cunningham ET, Jr. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8(4):251-61.
124. Leak AM, Ansell BM, Burman SJ. Antinuclear antibody studies in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child*. 1986;61(2):168-72.
125. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(5):489-502.
126. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):281-90.
127. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;302(7836):994-6.
128. Bayen H, Bayen MC, De Curzon HP, Espinasse-Berrod MA, Manderieux N, Furia M, Campinchi R. [Involvement of the posterior eye segment in HLA B27(+) iridocyclitis. Incidence. Value of surgical treatment]. *J Fr Ophtalmol*. 1988;11(8-9):561-6.
129. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, Thorne JE. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916-26.
130. Agarwal M ZM. Intraocular inflammation. Manfred Zierhut CP, Shigeaki Ohno, Fernando Orefice, Narsing A. Rao, editor: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. 273 p.
131. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, Fernando Arevalo J, Diaz-Llopis M. Update on the Principles and Novel Local and Systemic Therapies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. *Inflammation & Allergy - Drug Targets (Discontinued)*. 2013;12(1):38-45.
132. Durrani K, Zakka FR, Ahmed M, Memon M, Siddique SS, Foster CS. Systemic therapy with conventional and novel immunomodulatory agents for ocular inflammatory disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(6):474-510.
133. Lightman S. Use of steroids and immunosuppressive drugs in the management of posterior uveitis. *Eye (Lond)*. 1991;5 (Pt 3):294-8.
134. McCluskey PJ, Towler HM, Lightman S. Management of chronic uveitis. *Bmj*. 2000;320(7234):555-8.

135. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
136. Miserocchi E, Modorati G, Foster C. New Treatments in Noninfectious Uveitis 2012. 1-166 p.
137. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1390-4.
138. Foster CS VA. Diagnosis and treatment of uveitis. 1st ed 2002. 177–214 p.
139. Pascalis L, Pia G, Aresu G, Frongia T, Barca L. Combined cyclosporin A-steroid-MTX treatment in endogenous non-infectious uveitis. *J Autoimmun.* 1993;6(4):467-80.
140. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1411-5.
141. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.
142. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500-9.e2.
143. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1416-21, 21.e1.
144. Fauci AS, Doppman JL, Wolff SM. Cyclophosphamide-induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. *Am J Med.* 1978;64(5):890-4.
145. Fosdick WM, Parsons JL, Hill DF. Long-term cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1968;11(2):151-61.
146. Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, Fernandes AP, Khamashta MA, Hughes GR. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(8):481-7.
147. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(3):576-84.
148. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G, Jr., Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138-46.
149. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, Harris W. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
150. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):634-41.
151. Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, Soykan E, Bicer T, Ozkan SS, Karakaya J. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(6):998-1003.
152. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121(3):785-96.e3.
153. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Jr., Brézín AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-73.
154. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2229-37.
155. Hoy SM. Adalimumab: A Review in Non-Infectious Non-Anterior Uveitis. *BioDrugs.* 2017;31(2):135-42.

156. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):903-12.
157. Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1522-30.
158. Lejoyeux R, Diwo E, Vallet H, Saadoun D, Tezenas du Montcel S, Bodaghi B, et al. INFLIXIMAB and ADALIMUMAB in Uveitic Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(7):991-6.
159. Fabiani C, Sota J, Rigante D, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Efficacy of adalimumab and infliximab in recalcitrant retinal vasculitis inadequately responsive to other immunomodulatory therapies. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2805-9.
160. Gaggiano C, Sota J, Gentileschi S, Caggiano V, Grosso S, Tosi GM, et al. The current status of biological treatment for uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(8):787-811.
161. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):838-44.
162. Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Guerriero S, Vitale A, Silvestri E, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behcet's disease with different organ involvement: A multicenter retrospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2017;27(6):1031-5.
163. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maiz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):167-72.
164. Smith BJ, McMillan VM, Newton JS. Corticosteroid-sparing effect of etanercept in idiopathic panuveitis resistant to immunosuppressive therapy. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(3):175-8.
165. Raffener B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Case Rep Med*. 2014;2014:471319.
166. Manzano RP, Carvounis PE, Albin TA, Holz ER. Etanercept monotherapy induces complete resolution of cystoid macular edema in a patient with intermediate uveitis. *Retin Cases Brief Rep*. 2007;1(4):261-3.
167. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):95-101.
168. Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, Gurelik G, Aktas Z, Hasanreisoglu B. Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Refractory Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):71-5.
169. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227-36.
170. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, Halim MS, Hassan M, Plaza C, et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9(1):17.
171. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, Pelegrín L. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2627-32.
172. Atalay F, Kars A, Topal K, Yavuz Z. Systemic immune inflammation index in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(4):621-4.
173. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY, Song JJ, Park YB, Lee SW. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129(2):88-93.
174. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.

175. ABAKAY Ö. Sarkoidoz Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2014;2(3):379-86.
176. Dunn JP. Uveitis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2015;42(3):305-23.
177. Amin RM, Goweida M, Bedda A, Kamel A, Radwan A. Clinical Patterns and Causes of Intraocular Inflammation in a Uveitis Patient Cohort from Egypt. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(6):859-67.
178. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):561-7.
179. Joltikov KA, Lobo-Chan A-M. Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. *Frontiers in medicine*. 2021;8:695904.
180. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, Ganguli A. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(11):1237-45.
181. Hsu Y-R, Huang JC-C, Tao Y, Kaburaki T, Lee CS, Lin T-C, et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye*. 2019;33(1):66-77.
182. Öztürk E. Üveit ile Prezente Olan Hastalarda Romatolojik Hastalık Prevalansı. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
183. Bayrak YE, Şahin N, Önder Tokuç E, Sönmez HE, Karabas L. Üveit İle Başvuran Hastaların Demografik ve Klinik Verileri: Tek Merkez Deneyimi. *Acta Medica Nicomedia*. 2024;7(1):52-6.
184. Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S. Pathogenesis of non-infectious uveitis elucidated by recent genetic findings. *Frontiers in immunology*. 2021;12:640473.
185. Wong A, McKelvie J, Slight C, Sims J. Land of the Long White Cloud: The Spectrum of Uveitis at a Tertiary Referral Center in New Zealand. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(sup1):S115-s21.
186. Abañó JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, Lopez J. Review of epidemiology of uveitis in Asia: pattern of uveitis in a tertiary hospital in the Philippines. *Ocular immunology and inflammation*. 2017;25(sup1):S75-S80.
187. Akkoç N. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. *RAED dergisi*. 2010;2:1-8.
188. Lopalco G, Venerito V, Sota J, Rigante D, Guerriero S, Orlando I, et al. Epidemiological profile of non-infectious uveitis from the rheumatologist's perspective: a survey from two tertiary referral centres in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):68-73.
189. Ozdel S, Baglan E, Gungor T, Yazılıtaş F, Cakıcı EK, Ozdal PC, Bulbul M. Comparison of pediatric patients with noninfectious idiopathic uveitis and noninfectious uveitis associated with an underlying systemic disease: from a referral center in Turkey. *Postgraduate Medicine*. 2021;133(4):444-8.
190. Chung Y, Yeh T, Liu J. Endogenous uveitis in Chinese--an analysis of 240 cases in a uveitis clinic. *Japanese journal of ophthalmology*. 1988;32(1):64-9.
191. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocular immunology and inflammation*. 2003;11(4):277-86.
192. Şengün A, Karadağ R, Karakurt A, Sarıcaoğlu MS, Abdik O, Hasırıpı H. Original article causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2005;13(1):45-50.
193. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Özyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic epidemiology*. 2008;15(5):285-93.
194. ÖZDAL MPÇ, Yazıcı A, Tüfek M, Öztürk F. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(2):337-42.
195. CEYLAN MC. Non-enfeksiyöz Üveit Tanısı ile Romatoloji Kliniğine Yönlendirilen Hastaların Etiyolojik Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2022.

196. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(3):173-83.
197. Ketenci S, Salbaş E. Üveitlere Romatolojik Yaklaşım. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi.* 2019;2(3):150-9.
198. Bolletta E, Macchioni P, Citriniti G, Mastrofilippo V, Aldigeri R, De Simone L, et al. Clinical Features and Prevalence of Spondyloarthritis in a Cohort of Italian Patients Presenting with Acute Nongranulomatous Anterior Uveitis. *J Immunol Res.* 2022;2022:6632081.
199. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L, editors. Clinical features and complications of the HLA-B27-associated acute anterior uveitis: a metaanalysis. *Seminars in ophthalmology*; 2017: Taylor & Francis.
200. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):196.
201. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2020;12:1759720X20951733.
202. Mounir Bashour M, PhD, CM, FRCSC, FACS. Corneal Foreign Body Medscape. Medscape. 2018.
203. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation.* 2012;20(5):324-35.
204. Hakan-Groen F, Eurelings L, van Laar J, Rothová A. Relevance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in patients with active uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2018.
205. Kim M, Park Y-G, Park Y-H. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2021;259(7):1985-92.
206. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22.
207. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(18):3295-302.
208. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):14662.
209. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(11).
210. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J.* 2021;47(4):553-7.
211. Gezer HH, Pehlivan O. Systemic immune-inflammation index and other inflammatory parameters in patients receiving biological or targeted synthetic DMARDs for inflammatory rheumatic disease. *Marmara Medical Journal.* 2022;35(3):316-22.
212. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2021;35(9):e23964.
213. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):438-45.