DOI: 10.4274/tjo.09581
Turk J Ophthalmol 2016;46:77-82

Derleme / Review

Juvenil İdiyopatik Artrit ile İlişkili Üveit Tedavisi

Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis

Merih Oray, İlknur Tuğal-Tutkun
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Pediatrik yaş grubunda üveit, zamanında ve uygun tedavi edilmez ise körlüğe kadar varan komplikasyonlar ile ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Juvenil idiyopatik artrit (JİA) ile ilişkili üveit, kronik sinsi seyirli, ciddi oküler komplikasyonlara ve görme kaybına neden olabilen ön üveit ile karakterizedir. JİA tanısı alan hastalarda oküler komplikasyon gelişmeden erken tanı için periyodik göz muayenesi yapılması gerekmektedir. Erken tanı ve uygun immünomodülatuvar tedavi uzun dönemde iyi görsel prognoz açısından çok önemlidir. Tedavide amaç, ilaç kesildikten sonra kalıcı remisyon elde edebilmek için hastaya uygun tedavi yaklaşımını hasta bazında planlayabilmektir. Önemli bir nokta da olası yan etkiler nedeniyle sistemik immünomodülatuvar tedavi almakta olan hastalar yakın takip altında tutulmalıdır. Lokal ve sistemik kortikosteroid ajanlar tedavinin önemli bir bölümünü oluştursa da potansiyel ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımdan kaçınılmaktadır. JİA ile ilişkili üveit tedavisinde kortikosteroid dışı uzun süreli tedavi seçenekleri arasında antimetabolitler ve klasik tedaviye dirençli olgularda biyolojik ajanlar bulunmaktadır. İmmünomodülatuvar tedavi içinde birinci tercih çocukluk çağında etkinlik ve güvenilirliği iyi bilinen, uzun vadede kanser riskini arttırmayan bir ajan olan metotreksattır. Azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin metotreksata alternatif olabilen veya metotreksat ile kombine kullanılabilen klasik immünomodülatuvar ajanlardır. Antimetabolit veya kombinasyon tedavisine yeterli cevap alınamayan olgularda başta tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü infliksimab ve adalimumab olmak üzere farklı biyolojik ajanlar kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler: Üveit, juvenil idiyopatik artrit, antimetabolitler, biyolojik ajanlar

Summary

Pediatric uveitis may be a serious health problem because of the lifetime burden of vision loss due to severe complications if the problem is not adequately treated. Juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated uveitis is characterized by insidious onset and potentially blinding chronic anterior uveitis. Periodic ophthalmologic screening is of utmost importance for early diagnosis of uveitis. Early diagnosis and proper immunomodulatory treatment are essential for good visual prognosis. The goal of treatment is to achieve enduring drug-free remission. The choice of therapeutic regimen needs to be tailored to each individual case. One must keep in mind that patients under immunomodulatory treatment should be monitored closely due to possible side effects. Local and systemic corticosteroids have long been the mainstay of therapy; however, long-term corticosteroid therapy should be avoided due to serious side effects. Steroid-sparing agents in the treatment of JIA-associated uveitis include antimetabolites and biologic agents in refractory cases. Among the various immunomodulatory agents, methotrexate is generally the first choice, as it has a well-established safety and efficacy profile in pediatric cases and does not appear to increase the risk of cancer. Other classic immunomodulators that may also be used in combination with methotrexate include azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclosporin A. Biologic agents, primarily tumor necrosis factor alpha inhibitors including infliximab or adalimumab, should be considered in cases of treatment failure with classic immunomodulatory agents.
Keywords: Uveitis, juvenile idiopathic arthritis, antimetabolites, biologic agents

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Merih Oray, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 407 17 53 E-posta: emerih@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 29.06.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.09.2015

Giriş

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen özellikle pediatrik yaş gurubunda üveit, körlüğe kadar varan komplikasyonlar ile ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında insidansı ve morbiditesi yüksek olduğu için eklem dışı tutulum bölgeleri içinde göz tutulumu ayrı bir öneme sahiptir. Çocukluk çağında eklem ve göz tutulumunun birlikte görüldüğü romatizmal hastalıkların başında juvenil idiopatik artrit (JİA) gelmektedir.[1,2,3,4,5]

Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen tüm üveit olgularının %6'sı pediatrik yaş grubundadır ve bunların neredeyse %80'i JİA ile ilişkilidir.[6,7] Ülkemizden bildirilen çocukluk çağı üveit serilerine bakıldığında JİA ve Behçet hastalığı en sık saptanan sistemik hastalıklar olmakla beraber JİA insidansı %3,3-30,4 arasında değişkenlik göstermektedir.[8,9,10,11]

JİA, 16 yaşından önce başlayan kronik artrit ile karakterize bir hastalık olmakla beraber çocuklarda görülen en sık artrit nedenidir. Kız çocuklarında daha sık gözlenir ve kız/erkek oranı 3/2 olarak bildirilmektedir. Hastalığın International League of Associations of Rheumatology (ILAR) sınıflamasına göre 7 alt grubu bulunmaktadır ve üveit sıklığı ve tipi bu alt gruplarda değişkenlik gösterir. JİA ile ilşkili üveit hastalarının yaklaşık %78-90'ında oligoartiküler (≤4 eklem tutulumu) tutulum vardır ve bunların %90'ı antinükleer antikor (ANA) pozitiftir. Hastaların %7-14'ünde poliartiküler (≥5 eklem tutulumu) ve %2-6'sında ise sistemik tutulum (sistemik semptomlarla beraber eklem tutulumu) gözlenmektedir. JİA hastalarında ortalama üveit başlama yaşı 6-8 olarak bildirilmektedir. Hastaların çoğunluğunda üveit, artrit başlangıcından sonraki 4-7 yıl içerisinde ortaya çıkar. Fakat olguların yaklaşık %6'sında üveit artritten önce başlar ve ancak artrit tanısı anında göz muayenesi yapılır ise fark edilir.[12,13,14,15,16] Bu nedenle JİA tanısı alan tüm hastalara muhakkak oftalmolojik muayene yapılması ve hastalığın tipine göre belli aralıklarla tarama yapılması önem teşkil etmektedir. Oligoartiküler veya poliartiküler tutulum olan JİA hastalarında artrit başlama yaşı ≤6, artrit süresi ≤4 yıl veya ANA pozitifliği mevcut ise 3 ayda bir göz muayenesi yapılması önerilmektedir. Üveit riskinin daha az olduğu hastalarda ise tarama aralıkları 6 ve 12 ay olmalıdır.[17] Gözlerde kızarıklık, ağrı, ışığa hassasiyet gibi semptomların olmaması, çocukların kendilerini ifade edememesi ve hastalığın kronik seyirli olması nedeniyle tanı gecikebilmekte ve başvuru anında hastalarda bant keratopati, katarakt, glokom veya hipotoni gibi ciddi görme kaybına neden olabilecek komplikasyonlar gözlenebilmektedir.[1,18,19,20] Aköz hümörde protein düzeyinin göstergesi olan bulanıklık (flare) sürekli yüksek seyreden hastalarda komplikasyon riski yüksektir. Erken üveit başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, ANA pozitifliği, artrit ve üveit başlangıcı arasındaki sürenin kısa olması, oligoartiküler tutulum ve başvuru anında oküler komplikasyon mevcudiyeti kötü prognoz için risk faktörleridir. Ayrıca artrit tutulumu erken çocukluk çağında başlayan olgularda kronik ağır üveit gözlenme riski yüksektir. Öte yandan ileri yaşta artrit gelişen olgularda ise tekrarlayan akut ön üveit atakları gözlenir ve bu hastalarda prognoz daha iyidir.[18,21] Pediatrik yaş grubundaki bu hastaların oküler komplikasyonlar gelişmeden önce erken tanısı ve uygun tedavisi iyi görsel prognoz açısından önem arz etmektedir.

JİA ile ilişkili üveit olgularında tipik olarak iris ve silier cisim tutulumu ile karakterize ön üveit gözlenir ve sıklıkla bilateral tutulum vardır. Hastalarda mevcut artrit ve üveit seyri farklı olabileceği için her iki tutulumun aktivitesi ayrı ayrı değerlendirilmeli ve tedavi pediatrik romatolog ile iş birliği içinde hastaya göre düzenlenmelidir. Literatürde konu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma sonucu pediatrik üveit hastalarında belli bir tedavi algoritmasından söz edilebilir.[6,7,22]

Kortikosteroid

Üveit tedavisinde kortikosteroidler çok önemli bir yer tutsa da özellikle çocukluk çağında ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımdan kaçınılmaktadır. JİA ile ilişkili üveit tedavisinde kortikosteroid dışı uzun süreli tedavi seçenekleri arasında antimetabolitler, alkilleyici ajanlar ve biyolojik ajanlar bulunmaktadır. Ciddi yan etkileri olabilen bu ajanların pediatrik yaş grubunda potansiyel riskleri çok iyi değerlendirilmeli ve hastalar multidisipliner yaklaşım içerisinde eş zamanlı pediyatrik romatolog ile yakın takip edilmelidir.[6,7,23,24]

Oküler komplikasyon (bant keratopati başlangıcı, posterior sineşi, katarakt, maküla ödemi) gelişmeden erken tanı almış hafif ön üveiti olan hastalarda topikal kortikosteroid ve midriyatik ajanlar birinci basamak tedavisi olarak başlanabilir. Prednizolon asetat (Predforte®), deksametazon (Maxidex®, Dexasine®), florometolon (Flarex®, FML®) ve loteprednol etabonat (Lotemax®) ülkemizde kullanılmakta olan oftalmik kortikosteroidlerdir. Bunlar arasında prednizolon asetat ve deksametazon en potent topikal kortikosteroid ajanlardır ve üveit tedavisinde klinik pratiğimizde ilk tercih ettiğimiz preparatlardır. Topikal kortikosteroid kullanım sıklığı enflamasyon şiddetine göre hasta bazında değerlendirilmelidir. Özellikle çocuk hastalarda topikal kortikosteroid kullanımı süresince göz içi basıncı takibi önem arz etmektedir. Hasta yakın takip edilmelidir ve tedavi cevabı iyi ise topikal kortikosteroid damlalar yavaş yavaş azaltılıp kesilebilir. Fakat yeterli cevap alınamaz ise veya topikal tedavi azaltılırken rekürrens gelişir ise lokal kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir veya tedaviye kısa süreli sistemik kortikosteroid eklenebilir. İntravitreal, peribulber veya subtenon depo kortikosteroid (triamsinolon asetonid) enjeksiyonları sonrasında özellikle çocuk yaş grubu hastalarda sıklıkla göz içi basıncı yükselmesi ile karşılaşmaktayız. Son yıllarda kullanıma giren intravitreal deksametazon implant (Ozurdex®, Allergan Inc, Irvine, CA, ABD) ile pediatrik olgularda çoğunlukla göz içi basıncında anlamlı artış gözlenmediği için lokal kortikosteroid enjeksiyonu gereken durumlarda tercih edilebilir.[25,26] Fakat bu implantın da bazı olgularda ciddi göz içi basıncı yükselmesine neden olabileceği unutulmamalıdır; bu nedenle olgu seçiminde dikkatli olunması önem arz etmektedir.[27]

Sistemik tedavide yükleme dozu olarak 1-2 mg/kg oral prednizolon (Deltacortril® tablet) veya eşdeğeri metil-prednizolon (Prednol® tablet) ile başlanabileceği gibi hızlı

ve potent etki isteniyor ise 30 mg/kg intravenöz pulse metil-prednizolon (Prednol® ampul) tercih edilebilir. Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı veya lokal steroid enjeksiyonu katarakt, glokom gibi oküler yan etkilere neden olabileceği gibi uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı da çocukluk çağında adrenal süpresyona ve epifizlerin erken kapanmasına bağlı büyüme-gelişme geriliğine, kilo alımı, hiperglisemi, enfeksiyon ve osteoporoz gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.[28] Eğer ki tanı anında oküler komplikasyon olmayan hastada kortikosteroid tedavisi azaltılmaya gidildiğinde rekürrens gözlenir ise veya kortikosteroid tedavi ile göz içi basıncı yükselmesi gözleniyor ise zaman kaybetmeden en kısa sürede immünomodülatuvar tedaviye geçilmelidir. Öte yandan tanı anında hastanın en az bir gözünde en az bir komplikasyon var ise sistemik kortikosteroid tedavi ile beraber immünomodülatuvar tedavi başlanması gerekmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir husus da oral nonsteroid anti-enflamatuvar ajanlar JİA hastalarında eklem tutulumunda etkili olsa da bu ajanların üveit tedavisinde etkisi yoktur.[29]

Antimetabolitler, T-hücre İnhibitörleri ve Alkilleyici Ajanlar

İmmünomodülatuvar tedavi içinde birinci tercih çocukluk çağında etkinlik ve güvenilirliği iyi bilinen, uzun vadede kanser riskini arttırmayan bir ajan olan metotreksattır.[1,6,7,12,13,30,31] JİA ile ilişkili üveit hastalarının yaklaşık %60-82'sinde metotreksat tedavisi ile düzelme gözlenmektedir.[1,6,31,32] Metotreksat tedavisine erken başlanır, tedavi 3 yıldan uzun süre devam ettirilir ve tedavi kesilmeden önce 2 yıldan uzun inaktivite dönemi elde edilir ise tedavi kesildikten sonra rekürrens riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.[32] Metotreksat tedavisi 10-15 mg/m^2 haftada bir kez oral olarak başlanır ve 6-8 haftada bir etkinlik durumuna göre doz arttırılabilinir, 30 mg/m^2/hafta dozuna dek güvenle tolere edilebilir.[7,33] JİA hastalarında üveit remisyonu için gereken doz genellikle artrit tedavisi için verilen dozdan daha yüksektir ve doz ayarlaması çocuğun kilosuna göre olduğu için büyüme evresindeki çocuklarda kilo takibi de yapılmalıdır. Hastalar oral tedaviyi tolere edemiyor ise veya üveit kontrol altına alınamıyor ise biyoyararlanımın daha iyi olduğu parenteral tedaviye geçilebilir. Metotreksat tedavisinin potansiyel yan etkileri arasında kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve interstisyel pnömoni bulunmaktadır. Metotreksat, folik asit analoğu olduğu için yan etkileri önlemek amacıyla tedaviye folik asit kullanımı da eklenmelidir.[31] Metotreksat tedavisi esnasında görülebilen diğer bir istenmeyen etki ise aversiyondur. Çocuklarda sıklıkla tedavi günü oral veya enjeksiyon doz uygulaması yapılmadan önce karın ağrısı, bulantı hatta kusma görülebilir ve bu bulgular çocukta yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkileyebilmektedir. Bu durumda tedavide ısrar edilmemesi ve alternatif ajanların gündeme getirilmesi önemlidir.

JİA ile ilişkili üveitler inatçı enflamasyona neden olabilir.[6] Samson ve ark.'nın[34] yapmış olduğu bir çalışmada JİA ile ilişkili rekürren veya kronik üveiti olan 21 hastanın %59'unda üveit metotreksat ile kontrol altına alınmış olup %41'inde devam eden enflamasyon olduğu gözlenmiştir. Metotreksat tedavisinin yetersiz kaldığı durumda başka immünomodülatuvar ajanlara veya kombine tedaviye geçilebilir. Azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin metotreksata alternatif klasik immünomodülatuvar ajanlardır. Azatioprin hem erişkinlerde hem çocuklarda etkili bir ajan olmasına karşın gastrointestinal yan etkileri nedeniyle pediatrik yaş grubunda çok tercih edilmez.[35,36] Daha iyi tolere edilen başka bir antimetabolit ajan olan mikofenolat mofetil, pürin sentezini inhibe eder ve metotreksat tedavisine dirençli hastalarda tedavi alternatifi olabilir.[37] T hücre aktivasyonunu engelleyen, kalsinörin inhibitörü olan siklosporin A'nın tek başına kullanımının JİA ile ilişkili üveitte etkinliği kısıtlıdır.[6] Sıklıkla metotreksat ile kombine tedavide kullanılmaktadır.[38] Siklosporin 3-5 mg/kg/gün olarak kullanılabilir.[39] Daha nadir olarak kullanılan T hücre inhibitörleri tacrolimus ve sirolimustur. Fakat özellikle pediatrik yaş grubunda bu ajanların kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu ajanlar da hipertansiyona ve nefrotoksisiteye neden olabilecekleri için hastalar yakın takip edilmelidir.[7]

Antimetabolit veya kombinasyon tedavisine yeterli cevap alınamayan olgularda geçmişte alkilleyici ajanlar kullanılmakta idi.[6,30] Siklofosfamid ve klorambusil bu grupta bulunan ajanlardır. Enflamasyonu baskılamada etkili olmalarına karşın pansitopeni ve uzun vadede malignite gelişimi, gonadal disfonksiyon ve infertilite gibi ciddi potansiyel yan etkileri vardır.[40,41] Biyolojik ajanların oküler enflamasyon tedavisinde kullanıma girmesiyle alkilleyici ajanların pediatrik olgularda kullanımı terk edilmeye başlanmıştır.

Biyolojik Ajanlar

Proenflamatuvar sitokinlere bağlanarak enflamasyonu baskılayan monoklonal antikor olan biyolojik ajanlar arasında oküler enflamasyonu baskılamada en etkili olan ajanlar tümör nekroz faktör (TNF)-alfa inhibitörü infliksimab ve adalimumabtır. Bu ajanlar tek başlarına kullanılabilindiği gibi aynı zamanda klasik immünomodülatuvar tedavi ile kombine de kullanılabilinir.[7]

Şimerik fare/insan monoklonal antikoru infliksimab, 5-20 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde 2 haftada bir yükleme dozundan sonra her 4 haftada bir uygulanır.[42] Antişimerik antikor gelişimini önlemek için sıklıkla beraberinde düşük doz antimetabolit tedavi de verilmektedir.[43] Kliniğimizde klasik tedaviye dirençli 20 pediatrik üveit olgusunda uygulamış olduğumuz infliksimab tedavisi ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hatta glokom, katarakt gibi ciddi oküler komplikasyonları olan olgularda preoperatif infliksimab tedavisi ile enflamasyonun baskılanması sonucu cerrahiden başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat uzun dönem takipte 4 hastada 10-36 aylık tedavi süresinde tedaviye direnç geliştiği gözlenmiştir.[44]

Tamamıyla hümanize monoklonal antikor olan adalimumab ise 7 veya 14 gün ara ile 20-40 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Vazquez-Cobian ve ark.[45] ile Biester ve ark.[46]

yapmış oldukları 2 farklı klinik çalışmada pediatrik üveitlerin sırasıyla %80,8 ve %88'inde adalimumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. İnfliksimab ile başlangıçta etki süresi daha hızlı olsa da adalimumab ile anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon gelişme riski olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca adalimumab ve infliksimab etkinliğinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda remisyon sağlamada adalimumabın biraz daha etkili olduğu gösterilmekle beraber bazı çalışmalarda arada anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir.[47,48] Metotreksat ile adalimumab kombinasyonu ile tek başına adalimumab tedavisini karşılaştıran halen devam etmekte olan klinik çalışma bulunmaktadır.[49]

Diğer bir anti-TNF ajan olan etanerceptin ise JİA'nın diğer romatolojik tutulum odaklarında etkili olduğu halde JİA ile ilişkili üveit tedavisinde yeterli etkiyi gösteremediği ve hatta yeni üveite neden olarak relapslara yol açtığı bildirilmiştir.[50,51,52,53] Yine aynı grupta bulunan golimumab ve certolizumab pegolün ise üveit tedavisinde etkinliği ile ilgili bilgilerimiz olgu sunumları ile sınırlı olup bu ajanların etkinliği ile ilgili randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır.[54,55]

Anti-TNF tedavisine dirençli pediatrik üveit olgularında başka immün hücreleri hedef alan biyolojik ajanlar kullanılabilinir. Bu ajanlar arasında proenflamatuvar sitokin interlökin (İL)-6 inhibitörü tocilizumab, anti CD-20 monoklonal antikoru rituksimab, İL-1 antagonisti anakinra, T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eden sitotoksik T lenfosit antijen-4 füzyon proteini abatacept ve İL-2 reseptör antagonisti daclizumab bulunmaktadır. Bu ajanların da JİA ile ilişkili dirençli üveit olgularında enflamasyonu baskılamada etkili olduğu bazı küçük olgu serilerinde gösterilmiştir.[22,56,57,58,59,60]

Cerrahi Tedavi

Medikal tedavi yanında JİA ile ilişkili pediatrik üveit olgularında takip esnasında gelişen bant keratopati, katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar için cerrahi tedavi de gerekebilmektedir. Bu durumda çok dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta ise cerrahinin başarısı oküler enflamasyonun medikal tedavi ile tam olarak baskılanmasına bağlıdır.[23]

Bant Keratopati

Bant keratopati, kornea epiteli ve Bowman tabakası arasında kalsiyum birikimi ile karakterizedir. Sıklıkla limbusta saat 3 ve 9 kadranları hizasında başlangıç gösterir. JİA ile ilişkili üveitlerde görme tehdidine neden olabilen önemli komplikasyonlardan birisidir. Üç yüz yirmi yedi hastayı içeren geniş bir seride hastaların %34,1'inde tanı anında bant keratopati olduğu gösterilmiştir.[21] Görme tehdidine neden olduğu zaman cerrahi olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile şelasyon uygulanabilir. Najjar ve ark.'nın[61] kalsifik bant keratopati tedavisinde EDTA ile şelasyonun uzun dönem sonuçlarını bildirdiği çalışmada etkili bir yöntem olmakla beraber üveitik gözlerde rekürrens oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle ciddi görme tehdidi olan veya ambliyopi riski olan gözlerde uygulanması önerilmektedir.

Katarakt Cerrahisi

Pediatrik olgularda katarakt cerrahisi, skleral rijiditenin az olması ve bant keratopati, posterior sineşi gibi mevcut oküler komplikasyonlar nedeniyle zorluk teşkil edebilir. Nitekim son yıllarda perioperatif enflamasyonun iyi kontrol altına alınması ile beraber modern cerrahi teknik ve enstrümanlar sayesinde mükemmel görsel sonuçlar elde edilmektedir. Yıllarca katarakt cerrahisi esnasında intraoküler lens (İOL) implantasyonu tartışmalı bir konu olmuştur. Son yıllara kadar JİA ile ilişkili pediatrik üveit olgularında cerrahi sonrası İOL çevresinde ciddi enflamatuvar membran oluşumu nedeniyle İOL implantasyonunun kotrendike olduğu ortak görüş idi.[62,63] Ancak son yıllarda yapılan olgu serilerinden elde edilen veriler bu görüşün aksini göstermektedir.[64,65] Sijssens ve ark.'nın[64] yapmış olduğu çalışmada postoperatif komplikasyon gelişimi açısından 19 afakik ve 29 psödofakik göz arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber psödofakik gözlerde görme keskinliğinin postoperatif yedinci yıla kadar anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Glokom Cerrahisi

Üveitik gözlerde glokom, periferik anterior sineşi nedeniyle aköz dışa akım blokajı, aköz içi protein yoğunluğunun artışına bağlı dışa akımın azalması, trabeküler enflamasyon ve sekonder hasar gibi çeşitli mekanizmalarla oluşabilir.[66,67] Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi müdahale gerekebilir. Özellikle pediatrik üveit olgularında filtran glokom cerrahisinin yoğun postoperatif enflamasyon ve fibrozis nedeniyle etkinliğinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir.[67,68,69] Glokom drenaj implant cerrahisi ve gonyotomi pediatrik üveit olgularında uygulanan diğer cerrahi yöntemlerdir.[70,71,72,73,74] Unutulmaması gereken bir nokta glokom cerrahisinin başarılı olabilmesi için preoperatif enflamasyon kontrolü çok önemli bir faktördür.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak JİA ile ilişkili üveit tanısı ve tedavisi zor bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Komplikasyon gelişmeden erken tanı koyulması ve immünomodülatuvar tedavinin geciktirilmemesi uzun dönemde iyi görsel prognoz açısından çok önemlidir. Akılda bulundurulması gereken diğer bir nokta da oligoartiküler tutulum olan hastalarda üveit gözlendiği zaman artrit bulguları inaktif olabilir, ancak bu dönemde tedavi üveit aktivitesine göre planlanmalıdır. Tedavide amaç, ilaç kesildikten sonra kalıcı remisyon elde edebilmek için hastaya uygun tedavi yaklaşımını hasta bazında planlayabilmektir. Hastalığa bağlı enflamasyonun ve uygulanan tedavi yöntemlerinin oluşturabileceği oküler komplikasyonlar ile beraber immünomodülatuvar tedavi ile ortaya çıkabilecek olası sistemik komplikasyonlar yakından takip edilmeli ve gerekirse anında tedavi edilmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları
Konsept: Merih Oray, İlknur Tuğal Tutkun, Dizayn: Merih Oray, İlknur Tuğal Tutkun, Veri Toplama veya İşleme: Merih Oray, İlknur Tuğal Tutkun, Analiz veya Yorumlama: Merih Oray, İlknur Tuğal Tutkun, Literatür Arama: Merih Oray, İlknur Tuğal Tutkun, Yazan: Merih Oray.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. J Ophthalmology. 2003;135:867-878.
2. Cuningham ET Jr. Uveitis in children. Ocul Immunol Inflamm. 2000;8:251-261.
3. 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;21:180-191.
4. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns of uveitis of childhood. Ophthalmology. 1996;103:375-383.
5. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6:259-269.
6. Foster CS. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Curr Opin Ophthalmol. 2003;14:395-398.
7. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. F1000Prime Rep. 2014;6:41.
8. Kadayıfçılar S, Eldem B, Tumer B. Uveitis in childhood. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2003;40:335-340.
9. Metindoğan S, Akova YA, Güngör SG, Baskın E. Pediatrik üveit olgularında etiyoloji ve klinik özellikler. Turk J Ophthalmol. 2009;39:393-398.
10. Ozdal PC, Sen E, Yazici A, Ozturk F. Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey. J Ophthal Inflamm Infect. 2012;2:13-19.
11. Soylu M, Özdemir G, Anli A. Pediatric uveitis in Southern Turkey. Ocul Immunol Inflamm. 1997;5:197-202.
12. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. Surv Ophthalmol. 2003;48:489-502.
13. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: a pediatric rheumatology perspective. Am J Ophthalmol. 2003;135:879-884.
14. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. Arthritis Rheum. 1986;29:797-800.
15. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, Breda L, Rigante D, Cimaz R, Zulian F. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. Acta Ophthalmol. 2012;90:91-95.
16. Zierhut M, Michels S, Stübiger N, Besch D, Deuter C, Heiligenhaus A. Uveitis in children. Int Ophthalmol Clin. 2005;45:135-156.
17. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 2006;117:1843-1845.
18. Vitale AT, Graham E, de-Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21:478-485.
19. Madigan WP, Raymond WR, Wroblewski KJ, Thebpatiphat N, Birdsong RH, Jaafar MS. A review of pediatric uveitis: Part II. Autoimmune diseases and treatment modalities. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2008;45:202-219.
20. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2014:22:414-423.
21. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the systemic immunosuppressive therapy for eye diseases study. Ophthalmology. 2013;120:186-192.
22. 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). Rheumatol (Oxford). 2011;50:1390-1394.
23. Tugal-Tutkun İ. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında göz tutulumu. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2008;4:139-143.
24. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term folllow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. Ocul Immunol Inflamm. 2009;17:104-108.
25. Taylor SR, Tomkins-Netzer O, Joshi L, Morarji J, McLoone E, Lightman S. Dexamethasone implant in pediatric uveitis. Ophthalmology. 2012;119:2412.
26. Sella R, Oray M, Friling R, Umar L, Tugal-Tutkun I, Kramer M. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for pediatric uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1777-1782.
27. Kumari N, Parchand S, Kaushik S, Singh R. Intractable glaucoma necessitating dexamethasone implant (Ozurdex) removal and glaucoma surgery in a child with uveitis. BMJ Case Rep. 2013:2013.
28. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol. 2001;33:289-294.
29. Fiorelli VM, Bhat P, Foster CS. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18:116-120.
30. Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. Cur Opin Ophthalmol. 2005;16:281-288.
31. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. Rheumatol (Oxford). 2013;52:825-831.
32. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol. 2011;151:217-222.
33. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 1998;41:381-391.
34. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. Ophthalmology. 2001;108:1134-1139.
35. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Br J Ophthalmol. 2011;95:209-213.
36. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA,Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Suhler EB. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. Am J Ophthalmol. 2009;148:500-509.
37. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after metotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. Ophthalmology. 2008;115:1416-1421.
38. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Eye (Lond). 2009;23:1192-1198.
39. Galego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, Arevalo JF, Diaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013;12:38-45.
40. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. Expert Opin Emerg Drugs. 2011;16:309-322.
41. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, Thorne JE, Jabs DA, Levy-Clarke GA,Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Foster CS. Cyclophosohamide for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2010;117:356-365.
42. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of Infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2013;40;1749-1755.
43. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2013;13:361-376.
44. Ayranci O, Tugal-Tutkun I, Kasapcopur O. Infliximab treatment for refractory childhood uveitis. 9th International Congress IOIS 2007 abstract no: OP10-05.
45. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman JA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. J Pediatr. 2006;149:572-575.
46. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol. 2007;91:319-324.

47. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, Bresci C, Lorusso M, Lepore L, Cimaz R. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. Arthritis Care Res. 2011;63:612-618.
48. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, Bracaglia C, Shardlow A, Parentin F, Cimaz R,Simonini G, Falcini F, Corona F, Viola S, De Marco R, Breda L, La Torre F, Vittadello F, Martini G, Zulian F. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. J Rheumatol. 2013;40:74-79.
49. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A,Woo P, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Trial Management Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate fort he treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). Trials. 2014;15:14.
50. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, Espada G, Horneff G, Bica B, Olivieri AN, Wierk A, Saurenmann RK. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. J Rheumatol. 2007;34:1146-1150.
51. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Vangelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. Ophthalmology. 2013;121:785-796.
52. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44:1008-1011.
53. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. Br J Ophthalmol. 2007;66:548-550.
54. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2014;22:90-95.
55. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. Mediators Inflamm. 2013;2013:286857.
56. Muselier A, Bielefeld P, Bidot S, Vinit J, Besancenot JF, Bron A. Efficacy of tocilizumab in two patients with anti-TNF-alpha refractory uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2011;19:382-383.
57. Tappeiner C, Heinz C, Gasner G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? J Rheumatol. 2012;39:1294-1295.
58. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, Cimino L, Zannin ME. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:821-825.
59. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11:216.
60. Sen HN, Levy-Clarke G, Faia LJ, Li Z, Yeh S, Barron KS, Ryan JG, Hammel K, Nussenblatt RB. High-dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. Am J Ophthalmol. 2009;148:696-703.
61. Najjar DM, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. EDTA chelation for calcific band keratopathy: results and long-term follow-up. Am J Ophthalmol. 2004;137:1056-1064.
62. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. Surv Ophthalmol. 1990;34:253-267.
63. Holand GN. Intraocular lens implantation in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis: an unresolved management issue. Am J Ophthalmol. 1996;122:255-257.
64. Sijssens KM, Los LI, Rothova A, Schellekens PA, van de Does P, Stilma JS, de Boer HJ. Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Br J Ophthalmol. 2010;94:1145-1149.
65. Lam LA, Lowder CY, Baerveldt G, Smith SD, Traboulsi EI. Surgical management of cataracts in children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. Am J Ophthalmol. 2003;135:772-778.
66. Sung VC, Barton K. Management of inflammatory glaucomas. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:136-140.
67. Ladas JG, Yu F, Loo R, Davis JL, Coleman AL, Levinson RD, Holland GN. Relationship between aqueous humor protein level and outflow facility in patients with uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:2584-2588.
68. Stavrou P, Murray PI. Long-term follow-up of trabeculectomy without antimetabolites in patients with uveitis. Am J Ophthalmol. 1999;128:434-439.
69. Towler HM, McCluskey P, Shaer B, Lightman S. Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. Ophthalmology. 2000;107:1822-1828.
70. Hill R, Ohanesian R, Voskanyan L, Malayan A. The Armenian Eye care project: surgical outcomes of complicated pediatric glaucoma. Br J Ophthalmol. 2003;87:673-676.
71. O'Malley Schotthoefer E, Yanovitch TL, Freedman SF. Aqueous drainage device surgery in refractory pediatric glaucomas: Long-term outcomes. J AAPOS. 2008;12:33-39.
72. Ozdal PC, Vianna RN, Deschenes J. Ahmed valve implantation in glaucoma secondary to chronic uveitis. Eye (Lond). 2006;20:178-183.
73. Freedman SF, Rodriguez-Rosa RE, Rojas MC, Enyedi LB. Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis. Am J Ophthalmol. 2002;133:617-621.
74. Ho CL, Wong EY, Walton DS. Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis. Arch Ophthalmol. 2004;122:838-844.