



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINA SEKONDER ÜVEİTİ OLAN HASTALARDA İNFLİKSİMAB
SONRASI KLİNİK SONUÇLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Foad ALİZADEGAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINA SEKONDER ÜVEİTİ OLAN HASTALARDA İNFLİKSİMAB
SONRASI KLİNİK SONUÇLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Foad ALİZADEGAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özgür YALÇINBAYIR

BURSA - 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER TABLOSU	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ	1
EPİDEMİYOLOJİ	2
ETYOLOJİ/PATAFİZYOLOJİ	3
TANI	4
SİSTEMİK TUTULUM – OKÜLER TUTULUM	5
OKÜLER GÖRÜNTÜLEME	6
TEDAVİ	7
AMAÇ/GEREÇ VE YÖNTEM	11
BULGULAR	15
TARTIŞMA	23
KAYNAKLAR	29
TABLO LİSTESİ	34
TEŞEKKÜRLER	35
ÖZGEÇMİŞ	36

ÖZET

Amaç: Tedaviye dirençli, göz tutulumu olan ve konvansiyonel tedaviye dirençli olan Behçet olgularında infliksimab (İFX) tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen ve İFX tedavisi uygulanan ve en az 6 ay takip edilen 32 olgunun (55 gözü) geriye dönük olarak değerlendirmeye alındı. Tedaviye başlamadan önce oftalmolojik ve fizik muayenesi yapılan olguların 1-3 ve 6. aydaki enflamasyon kontrolü, anatomik ve fonksiyonel başarıları değerlendirildi.

Sonuçlar: Olgularımızın 21'i (%65,6) erkek, 11'i (%34,4) kadın olup yaşları ortalama $33,6 \pm 9$ yıl idi. Olguların İFX başlanmadan önceki tedavi süresi ortalama 38 ± 23 ay olup İFX sonrası takip süresi ise ortalama 37 ± 20 aydı. İFX öncesi 35 gözde (%63,6) vasküler tutulum ve 15 gözde (%27,2) maküler ödem mevcut idi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) İFX tedavisi öncesinde ortalama $0,8 \pm 0,55$ logMAR iken tedavi sonrasında 1.ay, 3.ay 6.ay ve 12.ayda sırasıyla $0,7 \pm 0,54$ ($p=0,12$), $0,5 \pm 0,54$ ($P<0,001$), $0,4 \pm 0,62$ ($P<0,001$), $0,4 \pm 0,44$ ($P<0,001$), ve son kontrolde $0,3 \pm 0,6$ logMAR'a yükseldi ($P<0,001$). İFX öncesi üveit atağı sıklığı ortalama $1,32 \pm 0,67$ (atak/yıl) iken, İFX sonrası 6. ayda atak sayısı ortalama $0,29 \pm 0,37$ (atak/yıl) oldu ($p=0,01$). İFX başlanmadan önceki dönemde 53 göze (%96,3) yüksek doz oral kortikosteroid ve 15 göze (%27,2) iv pulse steroid tedavisi uygulanmış iken, İFX tedavisi sonrasında bu tedaviler sırasıyla 17 göz (%31) ve 5 göz (%9) için uygulandı ($p=0,01$). Çalışmadaki olgulardan 40 gözün tedavisinde (%72,7) İFX'a ek olarak immünsupresif tedavisi uygulandı. 2 olguda tedavi sırasında 8 haftadan önce atak görülmesi nedeniyle infüzyon aralıkları kısaltıldı. 3 olguda gelişen yan etkiler nedeniyle İFX tedavisi sonlandırıldı ve

başka tedaviye geçildi. Takipler esnasında 3 hastanın 5 gözünde İFX dâhil tüm immüsupresif tedaviler kesilebilmiştir.

Tartışma: İnfliksimab, Behçet üveti tedavisinde etkin bir ajandır. Dirençli olgularda görsel ve anatomik düzelme sağlamaktadır. Ancak optimal tedavi süresi tam bilinmeyen bu ajanın kullanımı ile ciddi yan etkiler gelişebileceği de göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalđı, üveit, İnfliksimab, anti tümör nekroz faktör-alfa.



SUMMARY

Purpose: To evaluate the efficacy of infliximab (IFX) therapy in patients with Behçet uveitis patients who are resistant to conventional treatment.

Material-Method: This retrospective study included 55 eyes of 32 patients who had a minimum of 6 months of follow-up under IFX treatment. Complete ophthalmological and physical examinations were made before the initiation of the therapy and at the 1-3 and 6 month of follow-up. Herein data on the control of inflammation, anatomical and functional success is being presented.

Results: The study group included 11 (%34,4) female and 21 (%65,6) male patients with a mean age of $33,6\pm 9,0$ years. Mean follow-up of the patients in the pre-IFX era was $38,0\pm 23,0$ months. Thirty five eyes (%63,6) had vascular involvement whereas 15 eyes (%27,2) had macular edema at that period.

Best corrected visual acuity (BCVA) before the commencement of IFX increased from $0,8\pm 0,55$ logMAR to $0,7\pm 0,54$, $0,5\pm 0,54$, $0,4\pm 0,62$, $0,4\pm 0,44$ logMAR on the 1st, 3rd, 6th and 12nd month of follow-up respectively ($p<0.01$). The final BCVA was $0,3\pm 0,60$ logMAR ($p<0.01$). The mean frequency of uveitis attacks before the IFX therapy decreased from $1,32\pm 0,67$ (per year) to $0,29\pm 0,37$ (per year) in the 6 th month of follow-up ($P: 0,01$) In the period prior to infliximab administration, 53 eyes (%96,3) received high-dose oral corticosteroids and 15 eyes (%27,2) received iv pulse steroids. (%27,2) ($p = 0.01$). Besides infliximab, adjuvant immunosuppressive agents were used in 40 eyes (%72,7). Infusion intervals were shortened to 4 weeks only in 2 cases due to uncontrolled uveitis attacks. Infliximab therapy was discontinued in 3 cases due to side effects. Throughout the follow-up, immunosuppressive treatments including IFX could be terminated in 3 eyes of 5 patients.

Conclusion: Infliximab is an effective agent in the treatment of Behçet uveitis. It provides visual and anatomical improvement in resistant cases. In certain cases, all immunosuppressive therapies, including IFX, could be terminated. However, it should be taken into consideration that serious side effects may occur with the use of this medication.

KeyWords: Behçet's disease, uveitis, infliximab, anti tumor necrosis factor-alpha.



GİRİŞ

Arka segment tutulumlu non-enfeksiyöz üveit dünya çapında görme kaybının önde giden sebeplerinden biridir (1-2). Uygun tedavi ve yaklaşımla önlenilecek ciddi görme kaybı ile giden bu duruma yol açan hastalıklar arasında sarkoidoz, multifokal koroidit, birdshot koryoretinopati gb pek çok tablo bulunsa da yaşadığımız coğrafyada Behçet hastalığı (BH) bu konuda akla gelen ilk hastalıktır (3).

Behçet hastalığı (BH) 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından hipopiyonlu iridosiklit, ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserasyonların triadı ile bildirilmiş önemli bir halk sağlığı sorunudur (4). Hastalık günümüzde multisistemik özelliği yanında kronik, tekrarlayan, idiyopatik ve inflamatuvar bir hadise olması ile de tanımlanmaktadır. BH gözü, cildi, genital bölgeyi, eklemleri, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini etkileyebilen tekrarlayıcı vaskülit ile karakterizedir.

İlk olarak Hipokrat tarafından milattan önce 5. yüzyılda "Epidemion" isimli kitabında klinik tablonun tanımlandığı bilinmektedir. Benzer olguların 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovsky ve 1924'te Shigeta tarafından da bildirildiği görülmektedir (5). Hulusi Behçet'in yeni bir viral hastalık olarak düşündüğü ve majör semptomlar olarak değerlendirildiği bulgular, önceleri Behçet'in üçlü semptom kompleksi olarak bilinmiş; 1947'deki uluslararası Dermatoloji kongresinde kabul görmesinden itibaren Behçet Hastalığı adı ile tanınmıştır.

Epidemiyoloji

Yaşlılarda ve çocuklarda daha nadir görülen Behçet hastalığı genellikle 20-30 yaşlarında ve erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Erkek/Kadın oranı Japonya'da 1:1iken, Türkiye'de 5:1 oranındadır (6). Remisyon ve ataklarla seyreden hastalığın aktivitesi genellikle ileri yaşlarda azalmaktadır. BH'nın dünyadaki coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. Prevalansı Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde oldukça düşük değerlerde iken, Akdeniz ve Doğu Asya ülkeleri arasında özellikle "tarihi ipek yolu" boyunca daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de görülme sıklığı ise yapılan iki ayrı alan taramasında Silivri/Fenerköy bölgesinde yapılan çalışmada prevalans 8/10.000 olarak bulunurken, Fatsa/Çamaş'da yapılan çalışmada 37/10.000 olarak belirlenmiştir (7-8).

Hastalığın bazı semptomlarında coğrafi değişkenlikler izlenmiştir. Örneğin Japon hastalarda inflamatuvar ülseratif barsak hastalığı sık iken, ülkemizde %1'den daha az görülmektedir (9). Yine derinin spesifik olmayan hiperreaktivite cevabını yansıtan "paterji" reaksiyonunun pozitifliği Türkiye'de, bazı Akdeniz bölge ülkelerinde yaklaşık 50% den fazla iken, Batı Avrupa ülkelerinde daha az sıklıkta saptanmıştır (10). Yine özellikle Orta ve Uzak Doğu hastalarında HLA-B51 antijen ile hastalık arasındaki ilişki, anlamlı iken Batı Avrupa'da bu bağlamda zayıf ilişki gözlenmiştir (11). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 3. ve 4. dekad olarak bilinmektedir, daha ileri yaşlarda başlangıç oldukça nadirdir. Puberte öncesi ve 40 yaş sonrası başlangıç seyrekdir. Hastalığın erkeklerde daha sık olduğu bilgileri yanında, her iki cinsiyette benzer sıklıkta olduğu bildirilmektedir, ancak genç erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmektedir.

Tablo 1: Türkiye'de yapılan 5 farklı epidemiyolojik çalışmada Behçet hastalığının prevalansı 20-421/100.000 bulunmuştur (7,8,12-14).

		Behçet hastası sayısı	Taranan nüfus>10 yaş	Prevalans n/100.000
1981, Demirhindi	İstanbul	4	4960	80
1988, Yurdakul	Ordu	19	5131	370
2002, İdil	Ankara	16	13,894	115
2003, Azizlerli	İstanbul	101	23,986	421
2004, Çakır	Edirne	1	4861	20

Etyoloji/Patofizyoloji

Behçet hastalığı (BH) etyopatogenezi yapılan birçok çalışmaya rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etyolojisinde genetik nedenlerin rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca bazı coğrafyalarda daha sık görülür olması çevresel faktörlerin de ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda etyolojide çeşitli viral ajanlarla oluşan enfeksiyonlar araştırılmış olup bunun sonucunda mikroorganizmaların sadece hastalığı tetikleyen ve moleküler benzerlik nedeniyle ısı şoku proteinleri gibi self antijenlerle çapraz reaksiyona neden olan faktörler olarak rol oynadıkları ortaya konulmuştur. Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC) bölgesinde yer almakta olan HLA-

B51, MICA, TNF (Tumor Necrosis Factor) gibi genler Behçet hastalığının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-B51 ayrıca hastalığın şiddeti ile de korelasyon göstermektedir ve pozitifliği kötü prognoz nedenleri arasında bildirilmektedir(15). Yapılan araştırmalarda değişik hücrelerden kaynaklanan IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin Behçet hastalarında artış gösterdiği gösterilmiştir. Bu sitokinler nötrofil hiperaktivasyonuna yol açarlar, aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları bazı sitokinlerle hem kendilerini aktive ederler, hem de Th1 hücrelerini uyarırlar. APC, Th1 lenfositler ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BH'da izlenen immün yanıtın temelini oluşturmaktadır (16-17).

HLA-B51'in BH'ı etiyolojisindeki etki mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır fakat yapılan çalışmalara göre HLA-B51 varlığının göz bulgularında kötü prognoz göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Paovic ve ark.'nın (18) 2013 de 99 Behçet hastası üzerinde yaptığı çalışmada 76 oküler tutulumu olan Behçet hastasında HLA-B51 %79 pozitif iken 23 oküler tutulumu olmayan hastada HLA-B51 %43,5 pozitif saptanmıştır. Tezel ve ark.'nın (19) 57 Behçet hastası üzerinde yaptığı çalışmada oküler tutulumu olan olgularda paterji testi pozitifliği ve HLA B51 birlikteliği %63,6 iken, göz tutulumu gelişmeyenlerde bu oran %17,3 olarak bildirilmiştir. Yine Takeuchi ve ark.'nın (20) 2016 da Türkiye den seçilen 1900 Behçet hastası ve 1779 kişi den oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada; HLA-B51 pozitif olan ve homozigot ERAP-1 (The endoplasmic reticulum aminopeptidase-1) haplotipi bulunan olgularda hastalık riski 11 kat artmış olduğu gösterilmiştir.

Tanı

Behçet hastalığı tanısında 1990 yılında Uluslararası Behçet hastalığı Çalışma Grubu tarafından tanımlanmış olan kriterler tüm dünyada genel olarak kabul görecektir şekilde kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre tekrarlayan oral aft olmazsa olmaz bulgudur. Oral afta ek olarak aynı olguda genital

ülser, göz tutulumu, deri lezyonları ve paterji pozitifliği bulgularından herhangi 2'sinin bulunması tanı için yeterli olabilmektedir (21). Ancak Behçet hastalığının geniş bir klinik spektrum içinde seyredildiği tecrübesi düşünülecek olursa bu kriterler dışında kalan Behçet hastalarının olabileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır.

Tablo 2. Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri.

Tekrarlayan oral aftlar	Bir yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör ve majör aftöz veya herpetiform lezyonlar.
Ve aşağıdakilerden ikisi	
Tekrarlayan genital ülser	Aftöz ülser ya da skar varlığı.
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit.
Cilt lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodosum, psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar.
Paterji pozitifliği	Hekim tarafından 24-48. Saatte değerlendirilir.

Sistemik tutulum

BH'nın tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede diğer organların da tutulduğu bir klinik spektruma sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalığın klinik bulguları mukokutanöz, kas ve iskelet, göz, vasküler sistem, merkezi sinir sistemi ve diğer organ tutulumlarını içermektedir. Hastalığın ilk semptomu hemen tüm dünyada oral aftöz ülserler olarak bildirilmiştir. Yine genital ülser ve mukokutanöz lezyonlar da başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu Behçet hastalığında özgü bir

bulgu olsa da coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişebilmektedir (22).

Oküler tutulum

Behçet hastalarının %70'inde oküler bulgular görülmektedir. Erkek hastalarda göz bulguları daha sık ve prognoz daha kötü olabilir. Genellikle göz bulguları cilt bulgularından yaklaşık 3-4 yıl sonra ortaya çıkmasına rağmen hastaların %10-13'ünde ilk bulgu göz tutulumu olabilmektedir (23).

En sık oküler tutulum belirtisi, 2-3 hafta içerisinde tedavisiz de iyileşebilen, tekrarlayıcı bilateral non-granülomatöz karakterde ön üveittir. Ön üveitte periorbital ağrı, konjonktival hiperemi, silier enjeksiyon, ön kamara reaksiyonu, flare, hipopiyon ve keratik presipitatlar, fotofobi ve lakrimasyon görülmektedir. Behçet olgularında görülen hipopiyon, ön kamarada görülebilir püy katmanı oluşmasıdır ve tipik olarak hastanın baş pozisyonuna göre yer değiştirmektedir. Oklüzif vaskülit, diffüz vitrit, retinit ve papillit diğer oküler tutulum belirtileridir. En sık görme kaybı nedeni makula ve optik disk atrofisine bağlı geliştiği bilinmektedir (24).

Torres RM ve ark.'nın (25) 2004 de 17 Behçet hastası (33 göz) üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %100'ünde oral ülser ve %88'inde cilt lezyonları izlenmiştir. Oniksi erkek iken 5'i kadın olgulardan oluşan çalışma grubunda ön üveit tutulumu %59 oranında mevcut iken arka üveit %76 ve panüveit %88 oranında görülmüştür.

Özdal ve ark.'nın. (26) yaptıkları retrospektif bir çalışmada 131 hastanın 257 gözü değerlendirilmiş, olguların %82,9'unda arka segment tutulumu saptanmış iken, bu olguların %87'inde tutulumun iki taraflı olduğu ve %93'ünde vitritis bulunduğu rapor edilmiştir. Olgularda vasküler kılıflanma %23,7, optik disk atrofisi %17,9, makular ödem %11,3, retinal hemoraji %9, makulada skar %8,2, optik diskte solukluk %7,4, retinal ödem %6,6 ve retinal ven dal tıkanıklığı %5,8 oranında tespit edilmiştir. Kalıcı görme hasarının

%54,1'inden optik atrofi sorumlu tutulmuştur. Yine Kitaichi ve ark.'nın (11) 2007 de Göz tutulumu olan 1465 Behçet hastası üzerinde yaptığı çalışmada oral ülser %94,5, cilt lezyonları %69,5 ve genital ülser %61,4 hasta da görülmüştür. EİDGK< 0,1 çalışma gurubundaki kadınlarda %18,9 olarak izlenirken erkeklerde %24,8 oranında tespit edilmiştir.

Oküler görüntüleme

Behçet hastalarında arka segment tutulumunu değerlendirmek için Optikal kohorens tomografi (OCT), Floresein anjiografi (FFA) ve İndosiyenin yeşili anjiografi den (ICGA) yararlanılmaktadır. OCT yüksek çözünürlüklü kesitsel olarak retina kalınlığını ölçen invaziv olmayan bir metottur, aynı zamanda kistoid makula ödemin ve retina sinir lifi tabakası kalınlığının takibinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. FFA göz tutulumu olan hastalarda retina kapillerlerindenki sızıntıyı görüntüleyerek hastalığın erken teşhisinde önemli bir yöntemidir. Olgularda görme keskinliği daha etkilenmeden, FFA'de tespit edilebilir. Behçet hastalarında FFA'de optik diskten ve vaskülit gelişmiş damarlardan sızıntı, göllenme, damar tıkanıklıkları, telenjektazi, iskemik alanlar, disk ve retina neovaskülarizasyonu, damar duvarında boyanma gibi bulgular tespit edilebilmektedir.

Tedavi

Göz bulgularının tedavisinde ana hedefler; akut inflamasyonu baskılamak, nüks sıklığını ve ciddiyetini azaltmak, komplikasyon gelişimi ve kalıcı göz hasarını önlemek, tedavi kesildikten sonra da devam eden kalıcı bir remisyon sağlamak ve görmeyi korumaktır. Yaş, cinsiyet, ırk, sistemik durum ve üveitin prezentasyonu (Anatomik tipi-şiddeti-seyri) gibi hastaya ait faktörler veya hekimin deneyimi, sağlık ve sigorta sistemleri, ülkenin

ekonomik durumu, tedavinin maliyeti gibi hasta bağımsız etkenler tedavi seçimini belirleyen faktörlerdir.

Steroidler genellikle inflamatuvar ataklarda inflamasyonu baskılamak için kullanılırlar. Bununla birlikte steroidlere uzun dönem maruziyet, kabul edilemez yan etkileri beraberinde getirir. Steroid monoterapisi altında rekürrensler yaygındır. Bu nedenlerle hasta uzun dönem tedavide konvansiyonel immunsupresif ajanlar kullanılır (27,28). Yapılan kontrollü çalışmalar Behçet üveitinin tedavisinde Azatiopurin (AZA) ve Siklosporin A (CSA)'nın etkili olduğunu göstermiştir (29-31). Bu iki ilacın sinerjik kullanımı monoterapilerinden daha etkilidir ve bu kombinasyon tedavisi ciddi Behçet üveitli olguların tedavisinde yoğun olarak uygulanmaktadır(32-33). Ancak bazı hastalar bu kombinasyona veya diğer sitotoksik ilaçlara karşı tedaviye tam yanıt vermez. Konvansiyonel tedaviye dirençli olguların yaklaşık %90'ında interferon alfa tedavisine yanıt alınabilmektedir. Ancak bu tedaviye tolere edemeyen veya yanıt alınamayan olgular da mevcuttur (34-35). İnterferon-alfa ilk biyolojik ajan olarak tanımlanmıştır, İmmünomodülatör ve antiviral etkisine sahiptir. İlk 2 hafta her gün, daha sonra haftada 3 defa, üveitin ciddiyetine ve yanıt alınan doza göre 3-6 miü (milyon intemasyonel ünite) arası dozda, sübkutan olarak uygulanır. Özellikle ilk uygulanan periyotta grip benzeri semptomlar olan vücutta kırgınlık, kas eklem ağrısı ve halsizlik yapabilir, geleneksel ağrı kesiciler ile hasta desteklenmeli ve bilgilendirilmelidir. Epilepsi ve/veya ilerleyici merkezi sinir sistem bozukluğunda kontrendikedir, depresif atak tanılı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Dirençli ve vaskülitik üveiti olan olanlarda yararlı olabilir. Tedavi erken veya ani kesilirse relaps riski yüksektir.

Anti TNF- α

TNF- α , Behçet hastalığındaki inflamatuvar zincirin bir parçası olan periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilir. Behçet hastalığının aktif

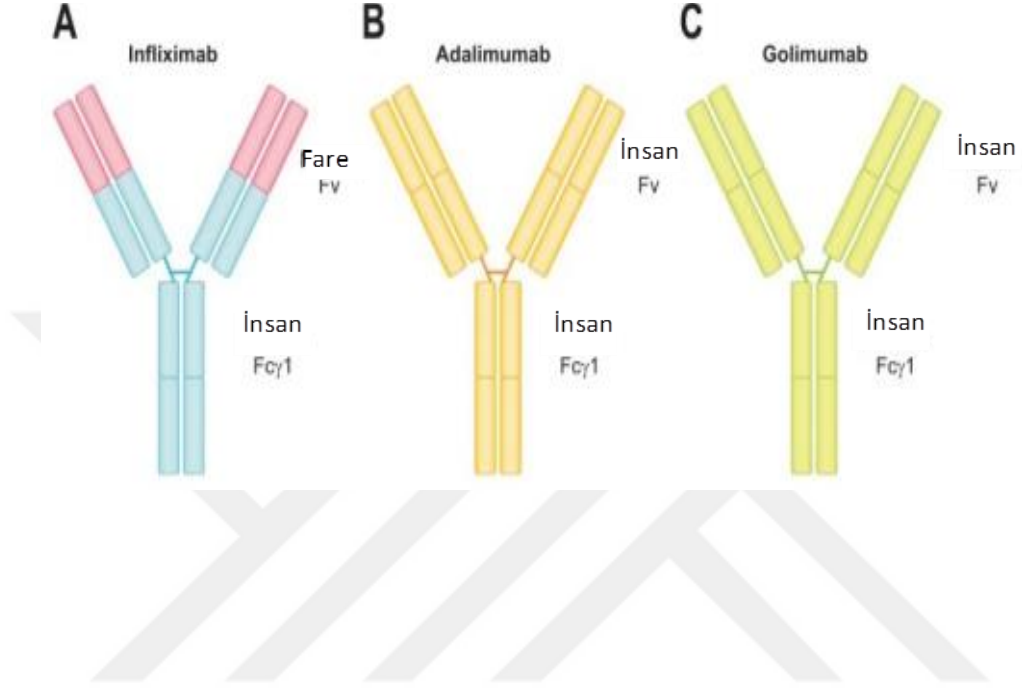
olduğu olgularda hem kanda dolaşan TNF- α , hem de TNF- α 'nın eriyebilen reseptörleri periferik kan ve aköz hümorede yüksek seviyelerde bulunmuştur (36). TNF- α 'nın inflamatuvar süreçteki rolü Misumi ve ark.'nın (37) yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir, bu çalışmada Behçetli hastalarda Anti-TNF- α monoklonal antikoru olan İnfliksimabın tek infüzyonunun 24 saat içinde periferik kanda TNF- α sekrete eden mononükleer hücre sayısında belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine aynı araştırmada artmış TNF- α seviyelerinin klinik bozulmaya eşlik ettiği ve İnfliksimaba yeterli klinik cevabın TNF- α sekresyonunda azalmayla birlikte olduğu da kanıtlanmıştır.

Anti-TNF ajanlar konvansiyonel tedaviye dirençli arka/intermediate ve panüveitlerde en önemli alternatiftir, steroide maruziyeti ve bağımlılığı azaltırlar, ağır olgularda tedavi imkânı sağlar, görme prognozunu iyileştirirler ve kalıcı görme kaybı gelişmeden başlanmalıdır. Bu amaçla dünyada ve ülkemizde kullanıma girmiş 2 adet anti-TNF ilaç bulunmaktadır. Bunlardan İnfliksimab (Remicade) %75 insan ve %25 fare ve Adalimumab (Humira) ise %100 insan monoklonal antikordur. Anti-TNF tedavisinden önce dikkat edilmesi gerekenler hepatit ve tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar, maligniteler, demiyelinizan hastalıklar, paradoksal sarkoid benzeri granülomatozis ve paradoksal psöriasis gibi hastalıkların varlığının saptanması ve önlem alınması, tedavi sırasında ise allerjik reaksiyon, nötralizen antikor gelişimi-etkide azalma ve infüzyon Reaksiyon 'dur. (önleme amaçlı ek imünosupresan verilebilir). İlaç alımı ve kesilmesi sonrası 3 ay içinde canlı aşı yapılmamalıdır.

İnfliksimab insan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren bir kimerik monoklonal antikordur. Transmembran formundaki TNF- α molekülüne bağlanır ve bu molekülün TNF- α reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. İnfliksimab geleneksel olarak 5 mg/kg intravenöz yavaş infüzyon olarak uygulanır. 0.-2. Ve 6.haftalarda ardından hastalığın ciddiyeti ve görme potansiyeline göre 4-6-8 haftalık periyotlar şeklinde uygulanır. Anti-TNF ajanlar hem akut atak hem de idame tedavisi olarak verilebilir. Steroid tedavisinin kademeli olarak

kesilmesini sağlayabilir. Bazı olgularda kombine olarak verilmesi monoterapiye göre daha üstün olabileceği gösterilmiştir(38).

Şekil 1. TNF Antagonistleri



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Behçet hastalığına bağlı arka segment tutulumlu üveit tanısı almış olan olguların geriye dönük taraması ile yapılmıştır. Dosyaları incelenen hastalardan arka segment tutulumlu BH tanısı ile daha önceden konvansiyonel immünmodülatör tedavi (İMT) başlanmış ancak sonradan İFX tedavisine geçilmiş olgular değerlendirilmiştir. Bu hastalar bu makalede İFX grubu olarak ifade edilecektir. İFX grubu içerisinde İFX tedavisinin en az 6 ay uygulandığı olgular ise çalışma grubu olarak sunulmaktadır. Bu çalışmada yukardaki kriterlere uyan, takiplerini aksatmamış 35 hastanın 60 gözüne ait İFX grubu sonuçları sunulmaktadır ancak bu gruptan 32 hastanın 55 gözü en az 6 ay İFX tedavisi almış çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmada arka segment tutulumlu üveit tanısı, BH olarak tanı konulmuş olgularda biyomikroskopik muayenede vitreus hücresi ve inci benzeri vitre presipitatlarına eşlik eden retinit ve/veya retinal ven dal oklüzyonu saptanması halinde klinik olarak konulmuştur. Yine çekilen fundus fluoresein anjiyografide (FFA) optik sinir hiperfloresansına eşlik eden diffüz kapiller kaçak ve/veya vaskülit varlığı da arka segment tutulumlu üveit tanısı konulması için kriter olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışmada konvansiyonel İMT olarak; azatioprin, siklosporin veya mikofenolat gb. farmakolojik ajanlardan birisinin kullanımı veya bu ajanlardan ikisinin kombinasyonu kullanımı kastedilmektedir. Prensip olarak BH tanısı alan olgulardan takiplerinde İMT ile yeterli enflamasyon kontrolü sağlanamadığı klinik olarak veya FFA ile belgelenenlerde, İMT kesilmesini gerektirecek yan etkilere maruz kalanlarda, İMT'ye ek olarak kullanılan kortikosteroidlerin < 10 mg/güne indirilmesinin mümkün olmadığı hastalarda İMT yerine biyolojik ajanlar olan interferon α -2a (IFN) veya İFX tedavisine

geçilmesi uygun görülmüştür. İMT tedavisi sonrasında genellikle kullanılan ilk ajan olan İFN'a intoleransı gelişen hastalarda veya İFN ile istenilen enflamasyon kontrolü sağlanamayan hastalar da ise İFX tedavisine geçiş yapılmıştır. FFA'da yetersiz enflamasyon kontrol kriteri olarak başlangıca göre optik sinir başı hiperfloresansında azalma olmaması ve periferik kapiller kaçağın devam etmesi veya tekrarlaması belirlenmiştir.

Çalışmaya görmeyi olumsuz etkileyebilecek diğer retinal hastalıkları olanlar, düzensiz ve düşük doz (5 mg/kg altında) İFX kullanılan olgular, düzensiz poliklinik takibi olanlar, aktif HBV, HCV, HIV ve fungal enfeksiyonu olanlar hastalar ve tüberküloz öyküsü olan olgular alınmamıştır. Yine, karaciğer, renal, kardiyak veya pulmoner yetmezliği olan ve malignitesi olan olgular çalışma dışında tutulmuştur. Multiple skleroz (MS) şüphesi veya tanısı olan olgular çalışma ya alınmamıştır. Hastalara İFX tedavisine geçirmeden önce tedavinin uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Tüm hastalara İFX tedavisine başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde tüberküloz değerlendirilmesi yapılmış; Purified Protein Derivative of Tuberculin (PPD) testi uygulanmış ve akciğer grafisi çekilmiştir. PPD testi > 10 mm olan hastalarda Göğüs Hastalıklarının uygun gördüğü anti-tüberküloz tedavi başlanmıştır. Tüm hastalar İFX tedavisine başlamadan önce Uludağ Üniversitesi Romatoloji polikliniği tarafından sistemik inceleme yapılmıştır.

Bu çalışmada infliksimab tedavisi 5 mg/kg olarak 0, 2, 6 ve 14 hafta ve her 8 haftada bir uygulanmıştır. Bu şemaya rağmen üveit ataklarında artma olan olgularda İFX tedavi aralığı 4 haftaya çekilerek istenen etkinin elde edilmesi hedeflenmiştir. Olgular İFX infüzyonu öncesi ve infüzyondan sonraki ilk gün muayene edilmiş ve sonraki her 4 haftada bir kontrollere çağırılmıştır. Bunun dışında akut alevlenmesi olan olgularda gerek duyuldukça ek muayeneler yapılmıştır. Çalışma düzeni gereği İFX tedavisi öncesi İMT tedavi döneminde kaç olgunun adjuvan oral metilprednizolonun kullandığı, kaç olguya pulse steroid tedavisi yapıldığı kaydedilmiştir. Yine İFX tedavisi sonrası adjuvan oral metilprednizolonun kullanımı ve pulse steroid kullanımının oranları çıkarılmıştır. Adjuvan oral metilprednizolon tedavisi

olarak en az 2 hafta süreli 16 mg'dan yüksek 1 mg/kg'a eşit doz aralığı tanımlanmış olup, pulse steroid tedavisi olarak en az 3 gün 500-1000 mg/gün intravenöz metilprednizolon verilmesi kastedilmektedir. Öte yandan İFX tedavisinin başlanmasını takiben tolerans gelişmesi için İFX tedavisine ek olarak İMT eklenip eklenmediği de kaydedilmiştir.

Bu çalışmada olguların 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay sonuçları yanında son muayene verilerinin ortalamaları sunulmaktadır. Başlangıç ile son muayene arasındaki süre olgudan olguya değiştiği için 12 ayı geçen takibi olan olguların son muayenesinde elde edilen veriler son muayene başlığı altında sunulmuştur. Her muayenede ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), biyomikroskopik ön segment ve ön vitreus muayenesi, göz içi basıncı ölçümü ve arka vitreus muayenesini de içine alacak kapsamlı funduskopik muayene yapılmıştır. Tüm vizitlerde olguların retinal yapıları optik koherens tomografi (OCT) yardımı ile incelenmiş, kistoid makula ödemi (KMÖ) varlığı açısından değerlendirilmesi yapılmıştır.

Görme keskinliği Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile değerlendirilmiş ve Logarithm of Minimum Angle of Resolution (logMAR) birimleri ile ifade edilmiştir. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) çalışma grubunun belirlediği sınıflama şemasına dayanarak ön segment veya arka segmenti enflamasyonu sınıflandırılmıştır (39). Bu çalışma grubunun belirlediği kriterlere uyularak ön segment hücrelerinde ve/veya vitreus bulanıklığında 2 sıra artış olması veya Grade 3+ dan 4+ ya geçiş aktivite kriteri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yeni retinit gelişimi, önceden bulunmayan vasküler oklüzyon, retinal hemoraji, makula ödemi ya da papillit gelişimi arka segment aktivasyonu olarak kaydedilmiştir. Tedavi süresince olguların yaşadığı yan etkiler sorgulanmış, 2 ay aralarla tam kan sayımı ve biyokimya testleri tekrarlanmıştır. İFX için infüzyon reaksiyonu, infüzyon süresince ortaya çıkan ve infüzyonun bitiminden sonra 2 saat devam eden yan etki olarak tanımlanmıştır. Ciddi enfeksiyon, ciddi vasküler ve/veya nörolojik manifestasyonlar ilaç tedavisinin sonlandırılmasını gerektiren nedenler olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca İFX tedavisinin başlanmasından sonraki takibin 6. ayında hastalardan geçmiş

tedavilerine nazaran İFX tedavisini değerlendirmesi istenmiştir. Hastaların İFX tedavisinden memnun olup olmadığını belirtmesi istenmiş ve elde edilen cevaplar kaydedilmiştir. Ek olarak hastadan İFX tedavisini takip eden dönemde oral aft, genital ülser gb. göz dışı bulgularında iyileşme olup olmadığını cevaplaması istenmiştir.

Bu alışma Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygun şekilde ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izinler alındıktan sonra yrtlmştir. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows yazılıminın 24,0 versiyonu kullanılmıştır. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri log-MAR'a çevrilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiştir. Normal dağılan bağımlı gruplar için Eşleştirilmiş t-testi, normal dağılmayan bağımlı gruplar için ise Freidman ve Wilcoxon testleri uygulanmıştır. Bağımlı kategorik veriler için MC NEYMAR testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uygunluk gösterenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uygunluk gstermeyenlerde ise medyan, minimum ve maksimum değerler ile birlikte raporlanmış anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

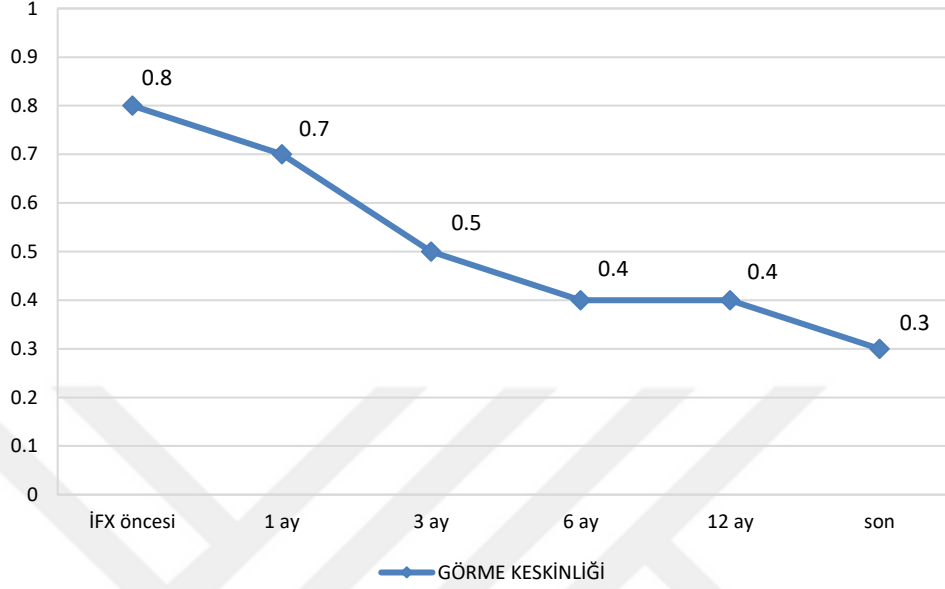
BULGULAR

Bu çalışmaya 35 hastanın 60 gözü dâhil edilmiştir. İFX tedavisi başlanmasını takiben yan etki gelişen 3 hastanın 5 gözü çalışma dışında tutuldu. Bu tez çalışmasında İFX tedavisi başlandıktan sonra en az 6 ay takip edilmiş 32 hastanın 55 gözünün tedavi sonuçları sunulmaktadır.

Hastaların 21'i (%65,6,) erkek, 11'i (%34,4) kadın olup çalışmaya dâhil edilen hastaların %52,8'inde sol göz tutulumu ve %47,2 sinde sağ göz tutulumu izlenmiştir (Tablo 9). Sonuçlarımız incelendiğinde retrospektif ve kesitsel nitelikteki çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $33,6 \pm 9$ yıl olarak saptandı (17-48) ve ortalama tedaviye başlama yaşı $30,3 \pm 9$ yıl idi. Tedavi öncesi takip süresi ortalama 38 ± 23 (6-106) ay olup İFX sonrası ise ortalama takip süresi 37 ± 20 (7-96) ay idi. İFX kullanım süresi ortalama $31,4 \pm 20$ (6-106) ay idi.

İFX tedavisi öncesinde başlangıç EİDGK ortalama $0,8 \pm 0,55$ logMAR iken tedavi sonrasında 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda ortalama EİDGK sırasıyla $0,7 \pm 0,54$, $0,5 \pm 0,54$, $0,4 \pm 0,62$, $0,4 \pm 0,44$ ve son kontrolde $0,3 \pm 0,60$ logMAR'a yükseldi. İstatistiksel olarak incelendiğinde görme açısından ilk ayda anlamlı yükselme elde edilmezken ($p=0.12$); 3-6-12. ayda ve son kontrolde görme seviyelerinde belirgin artış olduğu görülmekte idi (sırasıyla $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$ ve $P<0,001$). Çalışma grubundaki 28 gözde (%51) başlangıç dönemine kıyasla 6. ayda EİDGK de artış izlendi.

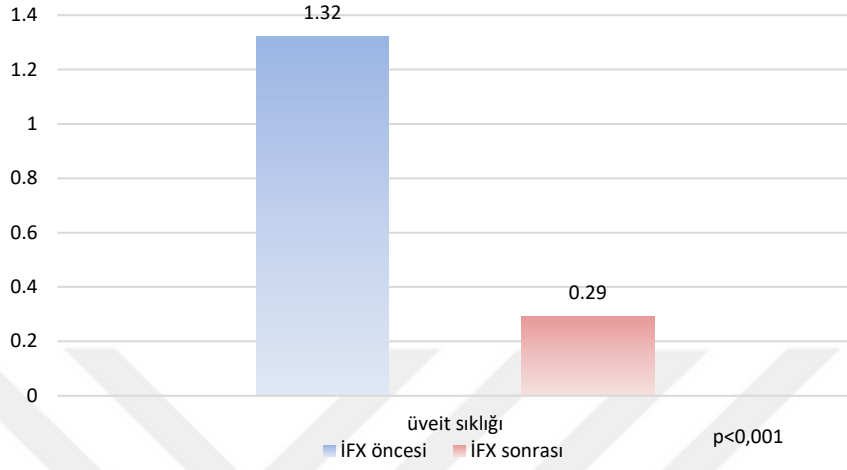
Tablo 3. Görme keskinliği (logMAR)



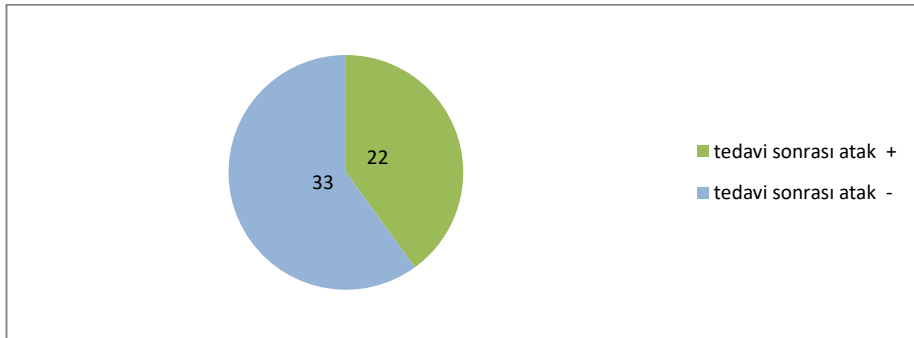
İFX öncesi takip sürecinde olguların üveit sıklığı ortalama $1,32 \pm 0,67$ (0,3-3,3) (atak/yıl) iken, İFX sonrası takiplerde üveit sıklığı ortalama $0,29 \pm 0,37$ (0-1,33) (atak/yıl) seviyesine inmiş idi ($p < 0,05$) (Tablo 4). İFX öncesi takip döneminde tüm gözlerde üveit atağı izlenmiş iken; atak tipi 3 gözde (%5) ön üveit şeklinde iken, 52 gözde (%95) panüveit olarak izlenmiş idi. İFX tedavisi başladıktan sonra 55 gözün 22'sinde (%40) üveit atağı izlendi. Bu atakların 7'si (%31,8) ön üveit niteliğinde olup 15'i (%68,2) panüveit şeklinde tezahür etti. Panüveit saptananlardan 8 hastanın 9 gözünde (%16,3) retinit atakları mevcut idi. Öte yandan çalışma grubundaki 33 gözde (%60) İFX tedavisine geçildikten sonra herhangi bir üveit atağı veya retinit görülmedi. Tedavi sonrası ilk üveit atağı ile İFX tedavisinin başlangıcı arasındaki süre ortalama $12,57 \pm 6,8$ (3-23) ay olarak saptandı.

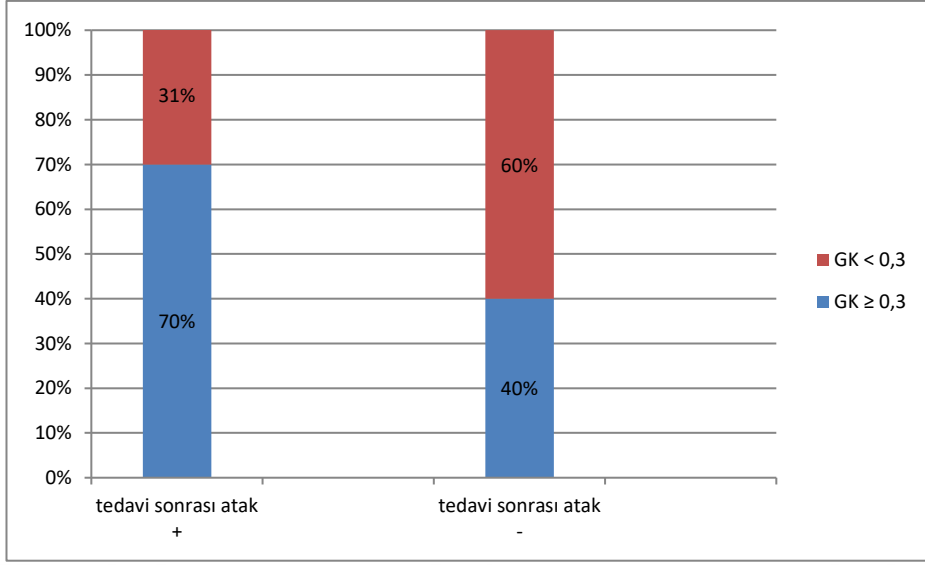
İFX tedavisi başladıktan sonraki takip döneminde üveit atağı geçiren gözlerle atak geçirmeyen gözler kıyaslandığında; üveit atağı geçiren 22 gözün sadece 7'sinde (%31) EİDGK 0,3 logMAR dan iyi iken, İFX sonrası atak geçirmemiş olan 33 gözde EİDGK'nin 0,3 logMAR dan iyi olması oranı %60 ($n=20$) idi ($P < 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 4. Üveit sıklığı



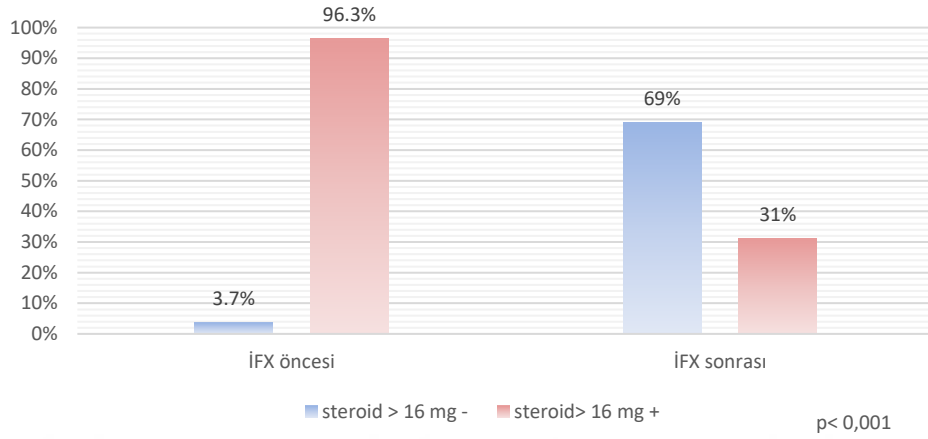
Tablo 5. Tedavi sonrası atak varlığına göre EİDGK



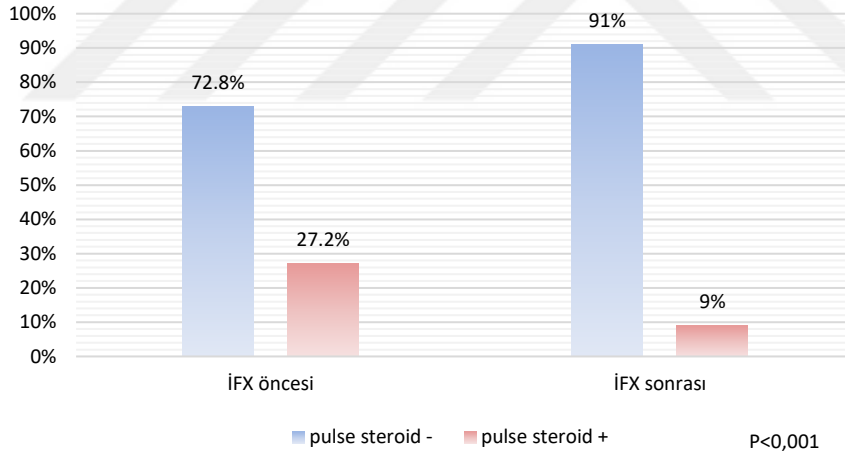


Çalışma grubu incelendiğinde İFX tedavisi başlanmadan önceki takip döneminde 24 gözün (%43,6) tedavisi için İFN kullanıldığı tespit edildi. Yine İFX tedavisi başlandığı esnada çalışma grubundaki 29 (%52,7) gözün tedavisi için İMT'ye ek olarak sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmakta idi. Hastaların dosyası incelendiğinde İFX öncesi takip dönemi içerisinde herhangi bir dönemde 2 haftadan uzun süreli olmak kaydıyla 53 gözde (%96,3) İMT'ye ek olarak >16 mg'dan yüksek dozda oral metilprednizolon kullanılmıştı. İFX sonrası takip döneminde ise >16 mg'dan yüksek dozda oral metilprednizolon kullanımı 17 göze (%31) kullanılmıştı ($p < 0,05$). En az 3 gün süresince 500-1000 mg/gün metilprednizolon kullanımı olarak tanımladığımız pulse steroid tedavisinin İFX öncesi takip döneminde 15 gözde (%27,2) kullanımı söz konusu iken, aynı tedavi İFX sonrası 5 gözde (%9) kullanılmıştı (Tablo 6,7).

Tablo 6. Yüksek doz steroid kullanımı



Tablo 7. Pulse steroid kullanımı

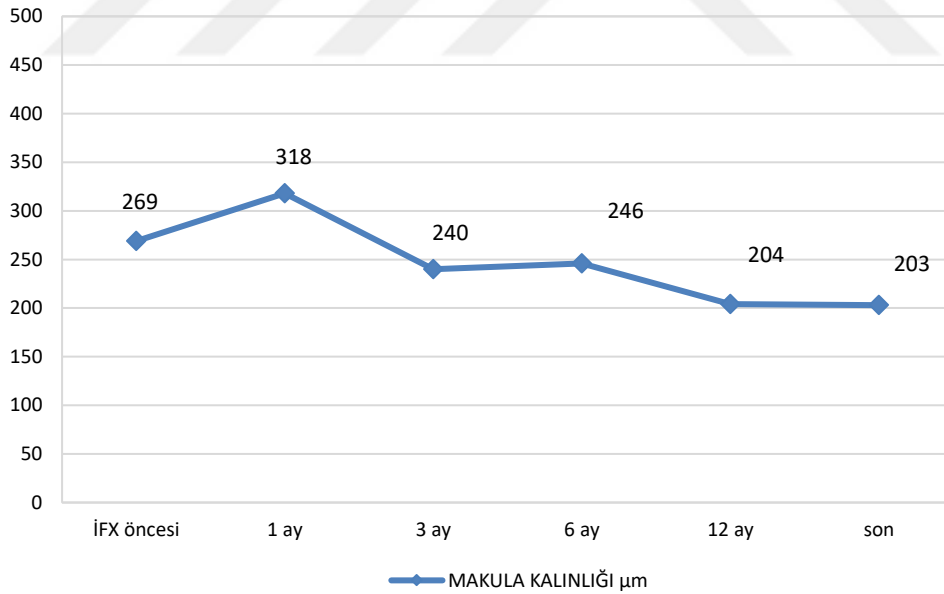


İFX öncesi takip döneminde 23 gözde (%41,8) Dexametasone (DEX) implant enjeksiyonu uygulanmıştı. DEX implant bu gözlerin 10'unda kistoid makula ödemi tedavisi için, 13 gözde enflamasyon kontrolüne katkısı için kullanılmıştı. Bu 23 gözden 2'sine birden fazla DEX implant enjeksiyonu yapılmıştı. İFX sonrası takiplerde DEX implantın 6 göze (%10,9) yapıldığı saptandı. Bu 6 gözden 4'ünde kistoid makula ödemi ve 2'sinde enflamasyon

kontrolü için enjeksiyon yapılmıştı. Bu olguların hiçbirisine birden fazla DEX implant enjeksiyonu uygulanmamıştı. İFX tedavisine alınan gözlerden 40'ının (%72,7) tedavisinde İFX'a direnç gelişimini önlemek için ek İMT verildi. İFX ile birlikte İMT verilen olguların tümünde tercih edilen İMT ajanı azatioprin idi.

Hastaların ortalama makula kalınlığı İFX başlanmadan önceki muayenede $269 \pm 96 \mu\text{m}$ iken, tedavi sonrasında 1.ay, 3.ay ve 6.ay ve 12. ay'da sırasıyla $318 \pm 205 \mu\text{m}$, $240 \pm 89 \mu\text{m}$, $246 \pm 137 \mu\text{m}$, $204 \pm 37 \mu\text{m}$ olarak izlendi. Son kontroldeki makula kalınlığı $203 \pm 68 \mu\text{m}$ idi. Yapılan istatistiksel incelemede sadece son kontrolde makula kalınlığı anlamlı derecede azalmış bulundu($p=0,006$). OCT ile yapılan incelemede İFX sonrası 9 gözde (%16,3) intraretinal kistoid maküler ödem tespit edildi, yukarıda belirtildiği üzere bunlardan 4 göze DEX implant enjeksiyonu yapıldı.

Tablo 8. OCT'de makula kalınlığı (μm)



Tablo 9. Demografik ve klinik özelliklerin özeti

İFX tedavisi başlanan hasta ve göz sayısı	35 hs, 60 göz
6 aydan uzun İFX tedavisi alan hasta ve göz sayısı	32 hs, 55 göz
Cinsiyet (K/E)	11/21
Taraf (sağ/sol)	26/29
Ortalama yaş	33± 9 yıl
Ortalama tedavi başlama yaşı	30,3± 8 yıl
İFX öncesi interferon kullanımı	24 göz (3-6 MIU)
İFX başlandığında KS kullanımı	29 göz (%52,7)
İFX öncesi KS kullanımı (> 16 MG)	53 göz (%96,3)
İFX öncesi pulse KS kullanımı	15 göz (%27,2)
İFX sonrası KS gereksinimi (> 16 MG)	17 göz (%31)
İFX sonrası pulse KS gereksinimi	5 göz (%9,1)
İFX öncesi atak tipi (izole önüveit/panüveit)	3/52 göz
Önceki maküler ödem varlığı	15 göz (%27,2)
Önceki DEX enjeksiyonu	23 göz (%41,8)
Sonraki DEX enjeksiyonu	6 göz (%11)
İFX'a ek İMT varlığı	40 göz (%72,7)
Sonraki atak	22 göz (%40)
Sonraki atak tipi (izole önüveit/panüveit)	7/15
Hasta memnuniyeti	25 hasta (%78,2)
İFX sonrası ekstraoküler düzelme	21 hasta (%65,7)
Antiglokomatöz kullanımı (İFX öncesi/sonrası)	21/9
Remisyonla İFX bırakılması	5 göz (%9,1)
Tüm hastalar içerisinde yan etki gelişenler	6 hs (%17,1)
Yan etki dolayısıyla İFX kesilen hasta sayısı	3 hs (%8,5)

İFX: İnflisimab, İMT: immünmodölatör tedavi, KS: Kortikosteroid, DEX: Deksametzon implant

Hastaların ortalama GİB değeri İFX başlanmadan önceki muayenede 13,3 \pm 5 mmHg iken, tedavi sonrasında 1.ay, 3.ay ve 6.ay ve 12. ay 'da sırasıyla 14,2 \pm 2 mmHg, 13,6 \pm 2 mmHg, 13,5 \pm 2 mmHg, 14,1 \pm 2 mmHg olarak ölçüldü. Son kontroldeki GİB 12,7 \pm 2 idi. Başlangıç dönemine kıyasla sadece son kontroldeki GİB ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi (p=0,006). İFX öncesi takiplerinde 21 göz için antiglokomatöz tedavi kullanılmakta iken, İFX tedavisi başlandıktan sonra çoğu gözde antiglokomatöz tedavi kesilebilecek hale geldiği tespit edildi. İFX sonrası dönemde antiglokomatöz tedavi 9 göze verildi. Çalışmada sunulan 25 gözde (%45,4) İFX tedavisi başlandıktan sonra oküler cerrahi ihtiyacı hâsıl oldu. Bu cerrahiler incelendiğinde 16 göze (%30) fakoemülsifikasyon, 6 göze (%11) fakoemülsifikasyon + trabekülektomi ve 3 göze (%4,4) fakoemülsifikasyon + pars plana vitrektomi uygulandı. Pars plana vitrektomi cerrahisi bir gözde retina dekolmanı, bir gözde endoftalmi ve bir gözde vitre hemorajisi sebep ile uygulandı.

İFX tedavisi ile genellikle olumlu sonuçlar alınsa da bazı hastalarda istenmeyen yan etkiler olduğu gözlemlendi. İFX tedavisinden sonra tüm hasta grubundan 6 hastada (%17,1) yan etkiler izlendi. Yan etki olguların hepsinde nefes darlığı, göğüs ağrısı ve döküntü şeklinde kendini gösteren infüzyon reaksiyonu şeklinde gelişmiş idi. 3 hastada bu şikâyetler dolayısıyla İFX tedavisi kesildi (%8,5). Hasta memnuniyeti sorgulamasında İFX başlanmasından 25 hasta (%78,2) 44 gözde (%80) memnun olduğunu ifade ederken, 7 hasta (%21,8) 11 gözde ise (%20) genel olarak şikâyetlerinin devam etmesinden dolayı yeterince memnun olmadığını ifade etmiştir. Yine hasta sorgulamasında İFX başlandıktan sonra 21 hastada (%65,7) 37 gözde (%67,3) ekstra oküler bulgularda düzelme olduğu anlaşılmakta idi, 11 hastada (%34,3) 18 gözde (%32,7) düzelme elde edilememişti. İFX tedavisini takip eden dönemde 3 hasta 5 gözde (%9,1) klinik ve anjiyografik düzelme sağlanarak İFX bırakıldı.

TARTIŞMA

Kortikosteroidlerin üveit tedavisine girmesinden bu yana 60 yıl geçmesine rağmen, günümüzde dünya çapında tüm körlük olgularının % 15 i halen üveitten kaynaklanmaktadır (1). Bu durum görsel ve sistemik morbiteyi önleyecek doğru tedavinin yeterince uygulanmadığını göstermektedir. Özellikle arka segment tutulumlu non-enfeksiyöz üveitte hedeflenen tedavinin hızlıca enflamasyonu baskılayan, enflamasyona sekonder kalıcı hasarı azaltan, tekrar atak olmasını önleyen nitelikte olması gerekmektedir. 1950 lerde kortikosteroidli göz damlaları ile hayatımıza süren steroid tedavisinin uzun soluklu üveitler için uygun olmadığı aşikardır. Bu nedenle 1952 de nitrojen mustard kullanımı ile başlayan immünmodülatör tedavi (İMT) döneminde pek çok molekül gündeme gelmiştir. Konvansiyonel ajanlar olarak isimlendirilen ve aralarında metotreksat, azatioprin, klorambüsil, siklosporin ve mikofenolat gb. ajanların bulunduğu moleküller uzun yıllar ciddi üveit vakalarında kullanılmıştır.

Günümüzde multipl organ tutulumu ile giden sarkoidoz, juvenil idyopatik artrit gb. hastalıklarda, görmeyi tehdit eden birdshot koryoretinopati, sempatik oftalmi, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, posterior Behçet hst gb. antitelere, bunlar yanında kortikosteroidlerin 3 ay içerisinde 10 mg/günden düşük doza indirilmesinin mümkün olmadığı durumlarda ve kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu veya ciddi yan etkilerinin görüldüğü durumlarda İMT kullanılması gerektiği kabul edilmektedir (40).

Günümüzde arka segment tutulumlu Behçet hastalığı önemli bir halk sağlığı problemi olarak ülkemizde önemini korumaktadır. BH ile ortaya çıkan arka segment tutulumlu üveit tedavisi ile ilgili literatür incelendiğinde farklı uygulamalar olduğu da görülmektedir. Yurtdışı kaynaklı uzman panellerinde anti-TNF ajanlar ilk tercih olarak önerilmektedir (40). Ancak Türkiye’de uygulamanın daha farklı olduğu görülmektedir. Türk hekimlerinin doğru uygulanmış konvansiyonel İMT ile olguların büyük bir kısmında başarılı

sonuçlar elde etmesi, ekonomik kaygılar, Sağlık bakanlığının yönlendirmesi gb. pek çok faktörler sayesinde lkemizde BH tedavisi ile ilgili genellikle basamak tedavisi uygulandığı görülmektedir. Ülkemizde daha önce tedavi bağlanmamığ ve arka segment tutulumlu BH tanısı konulmuğ olgulara ilk basamak tedavisi olarak topikal steroidler ve sistemik steroid tedavisinin bağlandığı bilinmektedir. Bu tedavi ile kontrol altına alınamayan veya steroid tedavisinin yan etkileri görülmeye bağlayan, 3 ay içerisinde <10 mg steroid dozuna inilemeyen olgularda çoğunlukla Azatioprin + Siklosporin kombinasyonu bağlanmaktadır. Bu basamakta istenilen sonuçlar alınamazsa hastalara İFN tedavisi uygulanmaktadır. İFN tedavisi ile kontrol altına alınamayan veya yan etki geliğen olgularda bir üst basamak olarak anti-TNF ilaç kullanımı gündeme gelmektedir. Anti-TNF ajanlar içerisinde hızlı etkinliği nedeniyle İFX lkemizde sıklıkla tercih edilmektedir.

Oküler tutulumu mevcut olan Behçet tedavisinde sitotoksik, alkilleiyici, immünsüpresif ilaçlar ve son yıllarda gündeme gelen biyolojik ajanlar tek bağına ya da kombine olarak kullanılmaktadır. TNF polipeptit yapıda geniğ biyolojik spektrumlu bir hormondur. İnflamatuar bir süreç olan veitte TNF- α merkezi role sahiptir. Anti-TNF ajanlar, biyomühendislik yöntemiyle canlı organizmalardan retilmiğ ajanlardır. Geleneksel tedaviye cevapsız veitleri tedavi etmek için kullanımları gittikçe artmaktadır. Anti-TNF ajanlar son yıllarda özellikle konvansiyonel tedaviye dirençli kronik ve non-infeksiyöz üveitlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar oküler inflamasyonu hızlı ve etkin Şekilde baskırlar, belirgin steroid uzaklağtırıcı etkisi ve iyi tolere edilmesi ile tercih edilen ilaçlar haline gelmiğlerdir. İnfliksimab, TNF- α 'ya karėı IgG yapısındaki kimerik fare/insan monoklonal antikordur ve 2001 yılından beri oküler BH tedavisinde kullanılmaktadır (41,42). Adalimumab ve İFX Anti-TNF ajanlar arasında gözde etkinliği bilinen ve konvansiyonel tedaviye dirençli Behçet hastalığında tercih edilen ajanlardır.

Bu alığma konvansiyonel İMT'ye dirençli göz tutulumu olan BH olgularında İFX tedavisinin etkinliğini değerlendirmektedir. Olguların İMT dönemi ile İFX tedavisi altındaki sonuçları kıyaslandığında; İFX tedavisinin İMT tedavisine nazaran 1. aydan itibaren belirgin görme artığı sağladığı, uzun

sürelî takipte üveit sıklığını belirgin şekilde düşürdüğü görülmektedir. Çalışmaya alınan olguların 61,7% lik kısmında İFX sonrası takiplerde üveit veya retinit görülmemiş olması kayda değerdir. Yine İMT döneminde oldukça yüksek oranda oral steroid (%96,7) ve pulse steroid (%33,3) kullanımı mevcut iken, İFX sonrasında steroid kullanımının belirgin şekilde azaldığı (sırasıyla %30 ve %8,3) ve hastaların çoğunlukla steroidden kurtulabildiği görülmüştür. Yine İFX başlanması ile enflamasyon kontrolü veya kistoid makuler ödem tedavisi için kullanılan DEX implant ihtiyacının belirgin şekilde azaldığı, makula kalınlığının nispeten azaldığı izlenmiştir. İFX tedavisi altında pek çok olgunun cerrahi müdahale geçirmesi bu tedavinin enflamasyon kontrolündeki etkinliğine hekimlerin inancını göstermesi açısından önemlidir. İFX başladıktan sonra 21 hastada (%65,7) ekstra oküler bulgularda düzelme olduğu 3 hasta 5 gözde (%9,1) klinik ve anjiyografik düzelme sağlanarak İFX dâhil tüm immünmodülatör tedavilerin bırakıldığı görülmektedir. Hasta memnuniyet sorgulamasında hastaların büyük çoğunluğunun İFX tedavisine geçilmesinden memnun olduğu anlaşılmaktadır. Bu olumlu sonuçlar yanında 6 hastada infüzyon reaksiyonları yaşanmış bu olgulardan 3'ünde yan etkiler nedeniyle İFX tedavisi sonlandırılmıştır.

Literatürde dirençli Behçet üveiti tedavisinde İFX ile elde edilen sonuçların incelendiği çeşitli çalışmaların olduğu bilinmektedir. Konu ile ilgili ilk çalışmalara baktığımızda Tugal-Tutkun ve ark.'nın (43) 2005'te küçük bir pilot çalışma ile İFX'ın üveit alevlenmelerini baskılamakta etkili olduğunu ve kortikosteroidden uzaklaşmayı sağlayıcı etkisi olduğunu bildirdiğini görmekteyiz. Bu çalışma ile İFX'ın dirençli Behçetin üveiti olan hastalarda görsel prognoz üzerine olumlu etkileri olabileceği ilk defa bildirilmiş ve bu konuya ilgi çekilmiştir.

Yukarıdaki çalışmayı takiben bu konuda birtakım çalışmalar yapılmıştır. Güncel ve geniş katılımlı çalışmalara baktığımızda; Calvio ve ark.'nın (44) 2014'de yaptığı bir çalışmada yüksek doz steroid ve en az bir immünespresif ajan kullanmasına rağmen üveit atakları tekrarlayan 124 hastanın 221

gözüne verilen anti-TNF tedavinin sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların 77'sinde İFX, 47'sinde ise Adalimumab tedavisine geçilmiştir. Anti-TNF tedavi ile EİDGK Snellen eşelinde 0,3'den 0,8'e yükselmiş ve makula kalınlığı ortalama 420 µm'den 270 µm'ye düşmüştür. Bu sonuçlar çalışmamızla uyum arz etmektedir; hastalarımızda İMT'den İFX tedavisine geçilmesi ile görme seviyesinde artış ile birlikte makula kalınlığında azalma elde edilmiştir.

Takeuchi ve ark.'nın (45) yakın zamanda yayınlanan çalışmasında 1 yıl boyunca İFX tedavisi verilen 164 hasta sunulmuştur. BH üveiti bulunan olgularda İFX tedavisine geçişi takiben üveit ataklarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Yine Okada ve ark.'nın (46) 2012 yılına ait çalışmasında 1 yıl İFX tedavisi almış 65 Behçet üveiti hastasında 2.66 olan üveit atağı ortalamasının tedavi sonrası 6. ayda 0.44'e ve ikinci 6 ayda 0.79'a indiği bildirilmektedir. Bu çalışmada ortalama EİDGK, tedavi öncesi 0.73 logMAR iken 1 yıllık tedavi sonrası 0.61 logMAR'a yükselmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İFX öncesi İMT döneminde olguların üveit sıklığının ortalaması $1,32 \pm 0,67$ (0,3-3,3) (atak/yıl) iken, İFX başlanmasını takiben üveit sıklığının ortalaması $0,29 \pm 0,37$ (0-1,33) (atak/yıl) seviyesine inmiştir ($p < 0,05$). İMT döneminde tüm olgularda üveit atağı kaydedilmiş iken İFX tedavisine geçilmesi ile gözlerin sadece %40 da üveit atağı gelişir hale gelmiştir. Takeuchi ve ark.'nın (45) yayınında hastaların %55'inde EİDGK'de artma olmasına rağmen, %59,1'de İFX'a rağmen tekrarlayan üveit atakları izlenmiştir. Oluşan nökslerin %80'inin ilk 1 sene içinde olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 6. ay itibarıyla da olguların %51'de EİDGK artışı olduğu ve İFX başlangıcı ile üveit nöksü arasındaki ortalama sürenin $12,57 \pm 6,8$ (3-23) ay olduğu saptanmıştır.

Güzelant ve ark.'nın (47) 2017 de yayınlanan 57 hastalık çalışmasında İFX tedavisine erken başlamanın olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. İMT tedavisinde ısrar edilmeden İFX tedavisine daha hızlı geçilen grupta görsel artışın daha üstün olduğu ve İFX altında üveit atak geliştirme sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da erken dönemde İFX tedavisine

geçilmesi prensibinin benimsediği ve bu yaklaşımdan fayda görüldüğü söylenebilir.

Okada ve ark.'nın (46) çalışmasında 1 yıllık İFX tedavisi sonrası 29 hastada infüzyon reaksiyonu geliştiği ancak hiçbir hastada tedaviyi sonlandırma endikasyonu verilmediği bildirilmiştir. Takeuchi ve ark.'nın (45) serisinde ise 65 hastada yan etki geliştiği ve hastaların %15'inde İFX tedavisinin kesildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise tüm olguların %17,1 de yan etki gelişmiş ve hastaların %8,5'de İFX tedavisinin kesildiği anlaşılmaktadır. Burada özetlenen farklı sonuçların bireysel veya ırksal özelliklere bağlı olabileceği gibi hekimlerin ilaç kesme konusunda sergiledikleri farklı tutumlara da bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sho Ueda ve ark.'nın (48) BH üveiti için İFX tedavisi alan 44 hastayı inceledikleri yayınında İFX sonrası atak sayısı arttıkça görme keskinliğinde azalma olduğu bildirilmiştir. Benzer bulgu bizim çalışmamızda da mevcut idi; İFX tedavisi altında üveit atağı geçiren gözlerden sadece %31'de EİDGK 0,3 logMAR dan iyi iken, İFX sonrası atak geçirmeyen 33 gözde bu oran %60 idi ($P<0,05$) (Tablo 5).

Bu çalışmanın kuvvetli yönleri arasında "İpek Yolu" coğrafyasında yer alan akademik bir merkezde takip edilen İMT dirençli Behçet üveiti olgularının İFX tedavisine geçtiği dönemi inceleyen bir çalışma olması sayılabilir. Literatürde dirençli Behçet üveiti olgularında İFX tedavisinin etkili olduğu yönündeki verileri desteklemesi de olumlu yönlerinden biridir. Çalışmamız İMT ile yeterli yanıt alınamayan Behçet üveiti olgularında üveit atak sıklığı ve şiddetini azaltmada hızlı ve etkin bir seçenek olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Öte yandan çalışmamızın bazı eksik yönleri olduğu da görülmektedir. Tek bir merkezde, nispeten az sayıda ve kısıtlı takip süresi olan olguları incelemesi çalışmanın başlıca kısıtlayıcı yönleri olarak sayılabilir.

Sonuç itibarıyla, immünmodülatör tedaviye dirençli Behçet üveiti hastalarında infliksimab, etkin enflamasyon kontrolü ile anatomik düzelmeyi sağlayan, görmede belirgin düzelme sağlayan ve hastalar tarafından tercih

edilen bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorununu teşkil eden Behçet üveitinde yurtdışındaki uygulamalarda olduğu gb. ilk tedavi tercihi olarak infliksimab kullanımına destek çıkanlar olabilecektir. Bu hususta infliksimabın immünmodölatör tedaviye dirençli olgularda bile etkin olması yanında; erken dönemde başladığında atak gelişimine karşı koruyucu özellik sergilemesi, immünmodölatör tedaviyi azaltma ve sistemik steroid kullanımını kesme konusunda imkanı vermesi, gb. avantajları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak infliksimab tedavisinin yüksek maliyeti, potansiyel yan etkileri, kalıcı remisyon sağlamada interferonlardan geride kalması ve uzun süreli tedavide direnç geliştirme ihtimali akıldan çıkartılmamalıdır. Bu konunun açığa çıkarılması ve infliksimabın uzun vadeli etkilerinin ortaya konabilmesi için çok merkezli, geniş katımlı ve karşılaştırmalı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ortadadır.

KAYNAKLAR

1. Durrani, O.M., C.A. Meads, P.I. Murray. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004. 218: 223–36.
2. Dick AD, Tundia N, Sorg R et al. Risk of ocular complications in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology*. 2016;123:655-62.
3. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *AnnMedInterne (Paris)* 1999;150:488-98.
4. Behçet H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
5. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı sayısı 1997;2:62-5).
6. Atmaca LS, Sönmez PA. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Ret–Vit*. 2004;12:77-86.
7. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Silivri fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilir bir yöntem. *Cerrahp Tıp Fak Derg*. 1981;12:509-14.
8. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *The Journal of Rheumatology* 1988, 15(5):820-22.
9. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 208-10.
10. Altaç M, Tüzün Y, Yurdakul S, Binyıldız P, Yazıcı H. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behçet's disease: a double-blind study by independent observers. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(2):158–9.

11. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1579-82.
12. Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002; 9(5): 325-31
13. Azizlerli G, Kose AA, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003; 42:803-6.
14. Çakir N, Dervifl E, Benian O, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 53-5.
15. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
16. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Yentür SP, Akman-Demir G, Kaneko F, Gül A, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007; 27:1113-8.
17. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006; 26:545-50.
18. Paovic J, Paovic P, Serdovic V: Behcet's disease: Systemic and ocular manifestations. *BioMed Research International*, 2013/247-54
19. Tezel TH, Tezel G. Behçet hastalığında oküler tutulum: Sıklık ve risk faktörleri. *Oftalmoloji* 1993;2:242-9.
20. Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Özyazgan Y, Watts NR, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behçet's disease in HLA-B*51 carriers. doi: 10.1136/annrheumdis-2015;2208-11.
21. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.

22. Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A, Bettal S. Behçet' disease. 316 cases. *La Presse Med.* 1990;19(32):1485–9.
23. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
24. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91
25. Torres RM, Yáñez B, Herreras JM, Calonge M. Ocular Behçet disease. Retrospective study. 2004 Dec;79(12):599-603.
26. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:424–31.
27. Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Int Ophthalmol.* 2005;26:83-92.
28. Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:299-312.
29. Okada AA. Drug therapy in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000;8:85-91.
30. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:281-5.
31. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicines and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1:1093-6.
32. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Iflçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:241-3.
33. Yazici H, Ozyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. *Dev Ophthalmol.* 1999;31:118-31.
34. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alfa in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33:320-35.

35. Tugal-Tutkun I, Güney-Tef ekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244:1692-5.
36. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bangrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin(IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol*. 1993;20:1544-9.
37. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, et al. Cytokine production profile in patients with Behçet's disease treated infliximab. *Cytokine*. 2003;24:210-8.
38. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-a therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1110:474-84.
39. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al., Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop, *Am J Ophthalmol*, 2005;140:509–16.
40. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A5, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121:785-96.
41. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int Immunol*. 2015;27:55- 62.
42. M. Feldmann, F.M. Brennan, R.N. Maini, et al. Role of cytokines in rheumatoid arthritis *Ann. Rev. Immunolgy*, 1996; 397-440.
43. Tugal-tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
44. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, Sanchez-Burson J, Mesquida M, Adan A, et al. Anti-TNF-a therapy in patients with refractory uveitis due to

- Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2223-31.
45. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1877-84.
46. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 592-8
47. Güzelant G., Uçar D., Esatoğlu S.N., Hatemi G., Özyazgan Y., Yurdakul S., et al., "Infliximab for uveitis of Behcet's syndrome: a trend for earlier initiation", *clinical and experimental rheumatology*, vol.35, 2017; 86-89.
48. Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M., et al. Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Eur J Rheumatol* 2018; 5: 9-15.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Türkiye’de yapılan 5 farklı epidemiyolojik çalışmada Behçet hastalığının prevalansı.

Tablo 2: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Tablo 3: en iyi değerlendirilmiş görme keskinliği

Tablo 4: Üveit sıklığı.

Tablo 5. Tedavi sonrası atak varlığına göre Görme keskinliği

Tablo 6. Yüksek doz steroid kullanımı

Tablo 7. Pulse steroid kullanımı

Tablo 8. Makula kalınlığı

Tablo 9: Demografik ve klinik özellikler

Şekil 1. TNF Antagonistleri

TEŞEKKÜRLER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı' ında uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında daha iyiye ulaşabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Özgür YALÇINBAYIR başta olmak üzere; değerli hocalarım Prof.Dr.A. Âli YÜCEL, Prof.Dr. Ahmet ÖZMEN, Prof.Dr. Mehmet BAYKARA, Prof.Dr. Selim DOĞANAY, Doç.Dr. Meral YILDIZ, Doç.Dr. Berna AKOVA BUDAK, Doç Dr. Argun KIVANÇ ve Uzm.Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ' e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımızın tüm hemşire, sekreter ve personeline teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Son olarak desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

10.08.1984 tarihinde İran'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1991-1998 yılları arasında Danesh Okulu'nda ve sonrasında, lise öğrenimimi 1998-2002 yılları arasında Shahid Beheshti Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında Tahranda Shahid Beheshti Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2011 yılında mezun oldum. Nisan 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ihtisasını kazandım. 23.06.2014 tarihinden bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.