

Vogt-Koyanagi-Harada Hastalığında Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Current Diagnostic and Therapeutic Approaches in Vogt-Koyanagi-Harada Disease

Pınar ÇAKAR ÖZDAL^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ulucanlar Göz SUAM,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar ÇAKAR ÖZDAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ulucanlar Göz SUAM,
Göz Hastalıkları AD,
Ankara, TÜRKİYE
pinarozdal@hotmail.com

ÖZET Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı bilateral, diffüz granümatöz üveite eşlik eden nörolojik, işitsel ve cilt bulgularıyla karakterize multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın farklı klinik bulgularla seyreden 4 evresi vardır. Tanısı klinik bulgulara dayanır ve görüntüleme yöntemleriyle desteklenir. Akut üveitik evrede eksudatif retina dekolmanı, kronik/rekürren evrede “fundusta günbatımı kızılılığı” VKH hastalığını en çok akla getiren bulgulardır. Multimodal görüntüleme hem ilk tanının konması, hem de tedavi cevabının monitorizasyonunda çok önemli bir yere sahiptir. VKH çok sayıda komplikasyona yol açan ağır bir hastalık olsa da, erken ve agresif tedavi ile iyi bir görme prognozuna sahiptir. Hastalığın ilk 2 haftası içerisinde yüksek doz kortikosteroid (KS) tedavisi ve tedavinin azalan dozlarda en az 6 ay kullanılması önemli prognostik değere sahiptir. Beraberinde immünosupresif tedavinin ilk basamak tedavi olarak kullanılması kronik evre ve ona bağlı komplikasyonların gelişimini önleyebilir. KS+immünosupresif tedaviye yanıt vermeyen olgularda biyolojik ajanlar denenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Üveit; Vogt-Koyanagi-Harada; tanı; görüntüleme; tedavi

ABSTRACT Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) is a multisystem autoimmune disease characterized by bilateral, diffuse granulomatous uveitis associated with neurological, auditory and integumentary findings. The disease has 4 stages with different clinical manifestations. The diagnosis is based on clinical findings and should be confirmed with imaging techniques. Exudative retinal detachment during the acute uveitic stage and “sunset glow fundus,” during the chronic/recurrent stage are the findings most predictive of VKH disease. Multimodal imaging is crucial for both the initial diagnosis and monitoring the treatment response. Although it is a severe disease with several complications, the visual prognosis is good if treated promptly and aggressively. Treatment within 2 weeks of disease onset with high dose corticosteroids (CS) and slow tapering along 6 months or more has an important prognostic value. The use of immunosuppressive agents as first line may avoid the chronic stage and related complications. In patients not responding to CS+immunosuppressive combination, biologic agents should be considered.

Keywords: Uveitis; Vogt-Koyanagi-Harada; diagnosis; imaging; treatment

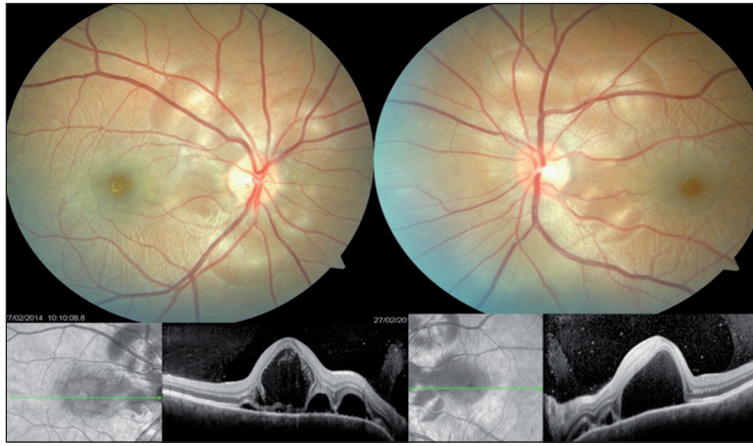
Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı; bilateral granümatöz posterior veya panüveite başağrısı, tinnitus, disakuzi, vitiligo, alopesi, poliozis gibi çeşitli cilt, nörolojik ve işitsel bulguların eşlik edebildiği multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Melanosit veya melanosit ilişkili antijenlere karşı T-hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon olduğu için pigment içeren tüm organlar hastalıktan etkilenebilirler. Genetik faktörler zemininde çeşitli çevresel faktörlerin tetikleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Onun için de sıklığı coğrafi ve etnik farklılıklar gösterir. Cilt pigmentasyonu daha fazla olan Asya, İspanyol, Orta Doğu, Hint ve Kızılderili ırklarda daha fazla görülür.^{1,2} Ülkemizdeki sıklığı 1.2-2.7 arasında değişmektedir.²⁻⁴ Her iki cins ve her yaş grubunda görülebilmeye rağmen, birçok çalışmada kadınlarda ve orta yaş grubunda daha sık geliştiği bildirilmektedir.^{1,2}

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Çakar Özdal P. Vogt-Koyanagi-Harada hastalığında güncel tanı ve tedavi yaklaşımları. Tuğal Tutkun İ, editör. Üveit Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.55-64.

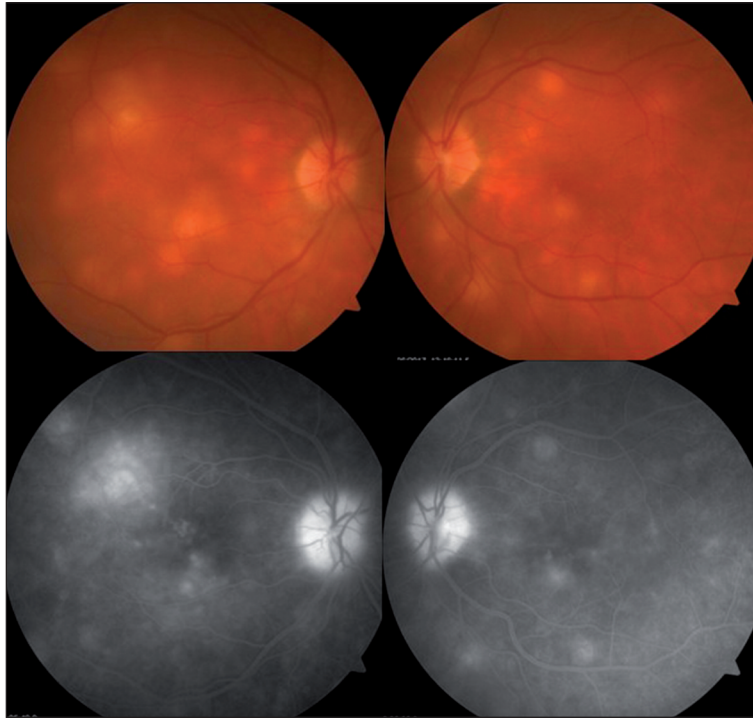
KLİNİK BULGULAR

Hastalığın klinik olarak prodromal, akut üveitik, konvalesan (kronik) ve kronik rekürren olmak üzere 4 evresi vardır. **Prodromal evre** sistemik viral bir enfeksiyonu taklit eder. Birkaç gün-hafta süren bu evrede baş ağrısı, ense sertliği, kusma gibi meningismus belirtileri, kranial sinir paralizileri, orbital ağrı, tinnitus, disakuzi, vertigo, saçlı deri hassasiyeti, ateş ve serebrospinal sıvıda lenfositik pleositoz (%80) görülebilir. Birkaç gün sonrasında haftalarca süren **akut üveitik evre** başlar.⁵⁻⁸ En sık ya-

kınma ani bilateral görme kaybıdır. Bu evre koroid stromasını tutan bilateral diffüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu (diffüz koroidit) karakterizedir. Bazen tek taraflı başlar ve 2. göz birkaç gün-hafta sonra tutulur. Koroidal inflamasyona sekonder olarak çok sayıda eksudatif retina dekolmanı (RD), optik diskte hiperemi ve ödem, koroidal katlantılar gelişir (Resim 1). Arka kutup ve mid-perifer fundusta yuvarlak, sarı-beyaz renkte, değişen büyüklük ve sayıda lezyonlar görülebilir (Resim 2). Bazen, hastalık kendini eksudatif RD olmaksızın bilateral papillit tablosuyla gösterir. Akut üveitik evre esas ola-



RESİM 1: Akut VKH'li olguda peripapiller eksudatif retina dekolmanı alanları ve OKT'deki septalı dekolman görünümü.



RESİM 2: Arka kutupta yuvarlak, sarı-beyaz renkte, değişen büyüklük ve sayıda lezyonlar, FA'da optik disk ve lezyonlara uyan alanlarda hiperfloresans.

rak bir posterior üveit olmakla birlikte değişen derecelerde non-granümatöz ön kamara reaksiyonu ve hafif bir vitrit de görülebilir. Suprasiliyer sıvı birikimine bağlı gelişen siliyer dekolman sonucu miyopizasyon ve açığı kapanması glokomu geliştirebilir.⁵⁻⁸ Hastalığın şiddeti ve hızına bağlı olarak hastaların %28-62'si kronik evreye geçiş gösterirler. Erken tedavi ile hastaların bir kısmında kronik evre bulgularının gelişmeyeceği gösterilmiştir.^{6,9} **Konvalesan (Kronik) evre** akut evreden birkaç hafta sonra gelişen ve aylar-yıllar sürebilen evredir. Bu evre üveanın ve/veya cildin depigmentasyonu ile karakterizedir. "Günbatımı kızılılığı" (sunset glow fundus) olarak adlandırılan ve koroid depigmentasyonu sonucu gelişen kırmızı fundus görünümü, fundus midperiferinde görülen ve Dallen-Fuchs (D-F) nodülleri olarak adlandırılan yuvarlak ya da oval korioretinal skarlar, retina pigment epiteli (RPE) göçü/kümelenmeleri, daha çok Japonlarda görülen "Sugiura belirtisi" denilen limbus depigmentasyonu, periferik iris depigmentasyonu gibi karakteristik oküler özellikler bu evrede görülür.^{1,5,6,10} Yine bu evrede gelişen poliozis (kirpık ve kaşlarda beyazlaşma), vitiligo, alopesi en sık görülen cilt bulgularıdır (Resim 3). **Kronik rekürren evre** kronik evre bulgularının üzerine eklenen granümatöz ön üveit ataklarıyla karakterizedir. Akut evrede yeterli olmayan veya geç kalınmış kortikosteroid (KS) tedavisi rekürren evrenin gelişimini tetiklemektedir. Kornea endotelinde "mutton fat" keratik presipitatar ve ön kamarada flare, Koeppe ve Busacca nodülleri izlenebilir (Resim 4a, b). İris atrofisi ve depigmentasyonu görülebilir. Bu evrede ön üveite, indosiyanın yeşili anjiyografisi ile en iyi gösterilebilen subklinik koroidal in-

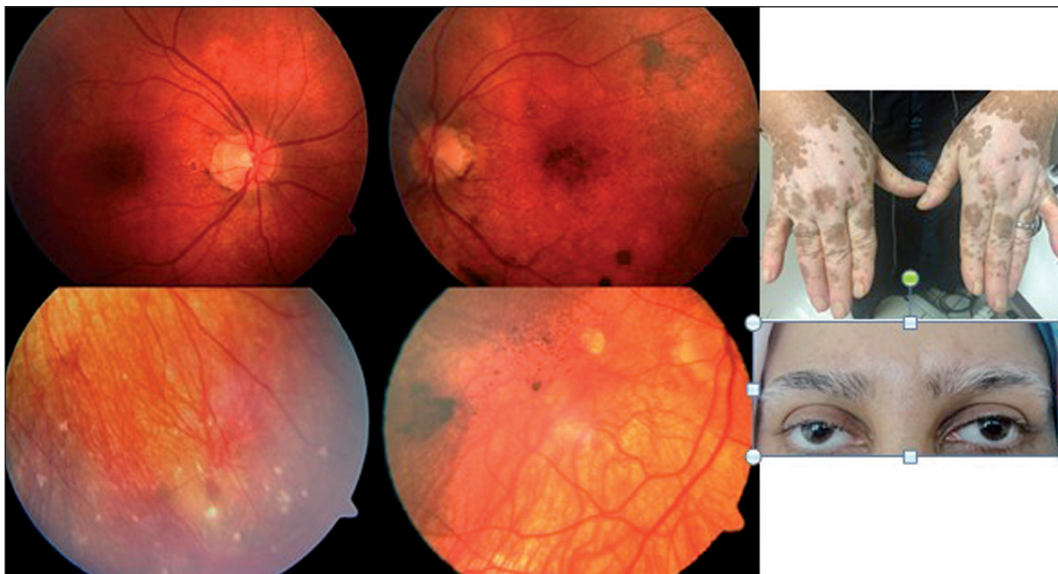
flamasyon eşlik eder. Eksudatif RD, optik disk ödemi ve vitrit bu dönemde olağan bir bulgu değildir ama nadir de olsa görülebilir. Katarakt, glokom, bant keratopati, koroidal neovasküler membran (KNVM), epiretinal membran oluşumu, makulada atrofi ve pigmenter dejenerasyon, RPE proliferasyonu ve subretinal fibrozis gibi komplikasyonlar daha çok bu evrede gelişir. İnflamatuvar atakların sıklığı ve hastalığın süresi komplikasyon gelişimini en çok etkileyen faktörlerdir.^{1,2,6,7,10,11}

VKH HASTALIĞINDA TANI

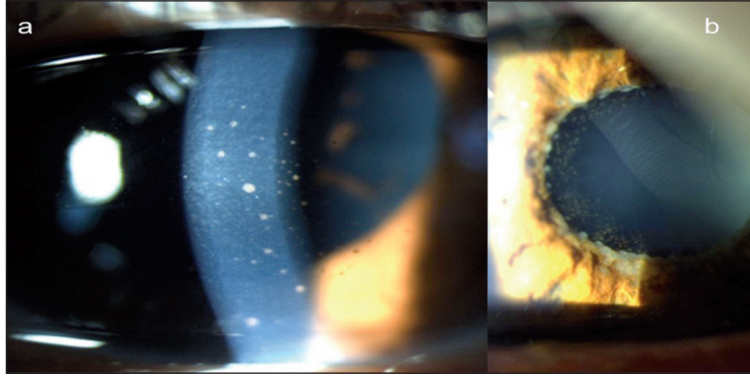
Tanıyı doğrudan doğruya koyduran ne bir laboratuvar testi, ne de oküler bir bulgu mevcuttur. Rao ve ark. eksudatif RD'nı akut üveitik evre için (%100), "günbatımı kızılılığı" görünümünü ise kronik evre için (%94.5) en yüksek pozitif prediktif değere sahip bulgular olarak bildirmiştir.¹⁰ Tanıda esas olan tüm klinik bulguların bir arada değerlendirilmesi ve beraberinde yardımcı test ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmasıdır.⁷ Halen kullanılmakta olan revize tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.¹² Ancak bu kriterler hastalığın tanısında florosein anjiyografi ve ultrasonografiden daha değerli olan optik koherens tomografi ve indosiyanın yeşili anjiyografisi bulgularını içermediğinden, eksik ve yenilenmesi gereken kriterlerdir.

VKH HASTALIĞINDA YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

Fluorescein Anjiyografi (FA) tipik özellikleriyle akut VKH tanısında oldukça yardımcı bir yöntemdir. Akut evrede fundusta RPE düzeyinde yaygın, noktasal hi-



RESİM 3: Kronik VKH olgusunda yoğun pigment göçü, "sunset glow" fundus görünümü, retina periferinde D-F nodülleri, fokal pigmentasyon alanları, vitiligo ve poliozis.



RESİM 4: Kronik rekürren bir VKH olgusunda granülatöz keratik presipitatlar (a) ve Koepe nodülleri (b).

TABLO 1: VKH hastalığı revize tanı kriterleri.¹²

Komplet VKH

1. Üveit öncesi penetran göz yaralanması veya cerrahi öyküsü olmaması
2. Başka oküler hastalığı düşündüren klinik veya laboratuvar bulgu olmaması
3. Bilateral göz tutulumu: hastalığın evresine göre (a) veya (b) olması
 - a. Erken belirtiler
 - Diffüz koroidit, fokal subretinal sıvı alanları, büllöz seröz retina dekolmanları
 - Fundus bulguları şüpheli ise şunlar olmalıdır:
 - o Koroidal perfüzyonda fokal gecikme alanları, multifokal toplu-iğne başı sızıntılar, geniş plakoid hiperfloresans alanları, subretinal sıvıda göllenme, optik disk boyanması
 - o Ultrasonda diffüz koroidal kalınlaşma (posterior sklerit bulgusu olmamak koşuluyla)
 - b. Geç belirtiler
 - Bulgularla uyumlu geçirilmiş hastalık öyküsü
 - Oküler depigmentasyon: Sunset glow fundus (gün batımı kızılılığı), Sugiura belirtisi
 - Diğer bulgular: Nummuler korioretinal depigmente skarlar, RPE kümelenmesi veya göçü veya rekürren / kronik ön üveit
4. Nörolojik bulgular (geçmiş olabilir): meningesimus, tinnitus, BOS'ta pleositoz (tek başına başağrısı yetmez)
5. Cilt bulguları (üveitten önce olmamak koşuluyla): alopesi, poliozis veya vitiligo

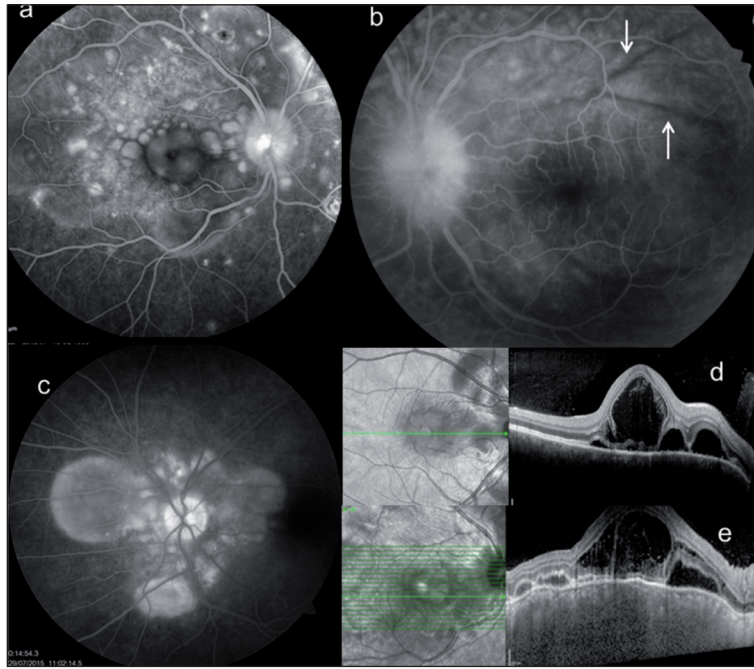
İnkomplet VKH: Kriterlerden 1-3, ek olarak 4 veya 5 olmalı

Olası VKH: Kriterlerden 1-3 olmalı

perfloresan sızıntı odakları görülür. Eksudatif dekolman alanlarında florosein göllenmesi izlenir. Optik disk hiperfloresansı ve sızıntısı, radial hipofloresan çizgiler ve hipofloresan koroidal katlantılar hastalığın diğer FA bulguları arasındadır (Resim 5).^{1,13} Chee ve ark., hiperakut evrede (semptomlar başladıktan sonraki ilk 14 gün) peripapiller bölgede gözledikleri toplu iğne başı sızıntı odaklarının prognostik değere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgunun varlığı hastalığın erken evrede olduğu ve tedaviye iyi yanıt alınacağı, yokluğu ise geç kalındığı için daha uzun ve agresif tedavi gerektiğini gösteren bir işaret olarak değerlendirilmiştir.¹⁴ Kronik evrede atrofik korioretinal skarların yol açtığı ve midperifer yerleşimli pencere defektleri tipiktir. İleri

kronik evrede RPE değişimine (atrofi ve kümelenmeler) bağlı non-spesifik pencere defektleri ve blokaj alanları görülür. FA ayrıca KNVM ve subretinal fibrozis tanısında da yardımcıdır.^{1,13}

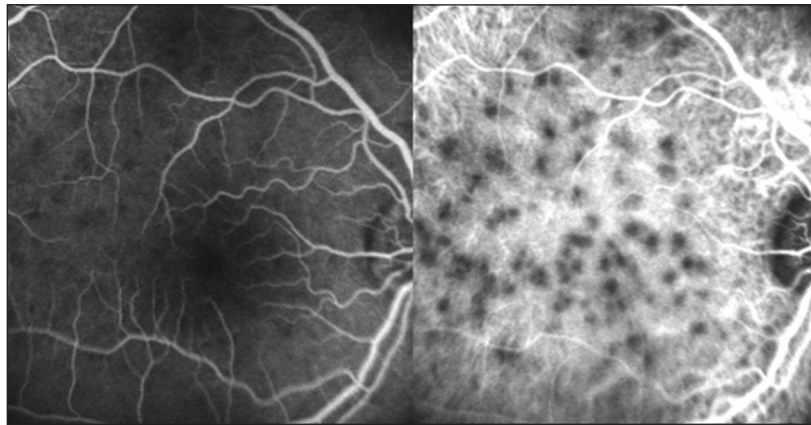
İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA): Koroid dolaşımını gösterdiği için VKH hastalarının tanısında ve tedavi yanıtının izleminde en önemli testtir.^{15,16} Akut üveitik evrede büyük koroid damarlarının dolumunda gecikme görülür. Koroidal stromal damarlar, stromal inflamatuvar vaskülopatiyeye bağlı olarak erken hiperfloresans ve sızıntı gösterirler. Stromal granülomlardan kaynaklandığı düşünülen hipofloresan karanlık noktalar en sık gözlenen İSYA bulgusudur. Anjiyografinin orta-geç fazında görülen büyük stromal damarlarda bulanıklık, vas-



RESİM 5: Akut VKH olgusunda FA'de noktasal hiperfloresan sızıntı alanları (a), göllenme (c), optik disk hiperfloresansı (a-c), radial hipofloresan çizgiler (beyaz oklar), OKT'de septalı seröz RD (d, e) ve EDI-OKT'de koroidde kalınlaşma (e).

küler paternde kayıp ve optik diskte hiperfloresans diğer bulgular olup şiddetli hastalık göstergesidir. Diffüz geç koroidal hiperfloresans da yine VKH'ya ait bir İSYA bulgusudur.^{1,11} İSYA'nin koroidde devam eden subklinik inflamasyonu gösterdiği ve hastalık aktivitesinin takibinde en önemli yöntem olduğu bilinmektedir. Klinik olarak inaktif hastalarda hipofloresan karanlık noktaların, bulanık veya kaybolmuş koroid damarlarının veya diffüz koroidal hiperfloresansın görülmesi koroid inflamasyonunun devam ettiğini göstermektedir. Ön segment rekürrensinde klinik olarak arka segment tutulumu izlenmese bile İSYA gizli koroidal inflamasyonu gösterebilmektedir (Resim 6).^{7,9,15,16}

Optik Koherens Tomografi (OKT) subretinal sıvı ve eksudatif retina dekolmanının görüntülenmesini sağlamaktadır. OKT'de subretinal alanı kompartmanlara ayıran fibrinöz septaların görülmesi hastalık için tipiktir.^{1,9} Bu septaların fotoreseptör iç ve dış segmentlerinin ayrılması ve inflamasyona bağlı olarak dış segmentlerde fibrin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.⁷ Koroid kalınlığının ölçülebilmesine olanak sağlayan EDI-OKT tekniği ise inflamasyonun esas yeri olan koroiddeki kalınlaşmayı göstererek hastalığın tanısında oldukça değerli bir yere sahip olmuştur. Günlük pratiğimizde koroid kalınlığının izlenmesi hastalık aktivitesini takipte en çok kullandığımız yöntemdir. Akut evredeki hasta-



RESİM 6: Henüz FA bulgusu olmayan erken evre VKH olgusunda İSYA'da hipofloresan noktalar tanısaldır (Prof. Dr. İlknur Tuğal-Tutkun'un arşivinden).

larda koroid kalınlığının ölçülebilir sınırların üzerinde olduğu, kortikosteroid tedavisinden 1 hafta sonra ise ölçülebilir sınırlara geldiği gösterilmiştir.¹⁷ Ön segment rekürrensi öncesi subfoveal koroid kalınlığında artma olduğu da bildirilmiştir.¹¹ OKT ayrıca VKH'da koroid ve RPE katlantılarının, Bruch membranının, eksternal limitan membranın durumunu değerlendirmede de kullanılmaktadır.¹ Kato ve ark.nın çalışmasında VKH'nın görüntüleme bulguları içerisinde RPE katlantılarının en sık ve tanısız bulgu olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Hosoda ve ark. koroid kalınlığı, retina kalınlığı ve sonuç görme keskinliği ile ilişkili olan "RPE ondülasyon indeksi"ni tanımlayarak, bu indeks ile hastalık şiddetinin derecelendirilebileceğini göstermişlerdir.¹⁹ Kronik inaktif hastalıkta subfoveal koroid kalınlığının progresif olarak azaldığı, küçük koroid damarlarında kayıpla birlikte stromada skarlaşma geliştiği de bilinmektedir.²⁰ Koroidin incelenmesi koroidal melanosit kaybı ve/veya koriokapillaris kaybı sonucu olmaktadır.²¹

OKT hem hastalık sürecini daha iyi anlamamızı sağlayan, hem de subretinal sıvı, retinal ve koroidal kalınlıktaki iyileşme ile tedavi cevabını değerlendirmemizi sağlayan çok önemli bir teknolojidir.

Fundus Otofloresans (FAF): RPE ndeki erken hasarı göstermede faydalıdır. Akut evrede hiperotofloresans ve eksudatif RD alanlarına uyan bölgelerde hipootofloresans alanları gözlenir. Kronik evrede artmış ve azalmış otofloresans paterni bir arada bulunur. Azalmış otofloresans RPE kaybı ve dış retinanın hastalık sürecinden etkilenmesi sonucudur. Peripapiller atrofi ve nummular korioretinal skarlar da (D-F nodülleri) otofloresansta azalma gösterir.⁷ Kistoid makular ödem, subretinal fibrozis ve RPE proliferasyon alanları ise artmış patern gösterir. Günbatımı kızılılığı olan fundus FAF ta herhangi bir değişiklik ile ilişkili değildir. Otofloresans

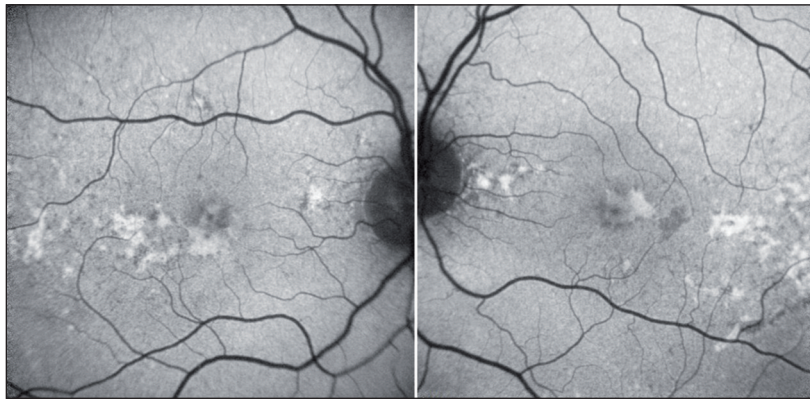
RPE sağlığı ile yakından ilişkili olduğu için hastalığın rekürrensi ve subklinik inflamasyonun gözlenmesinde OKT ile birlikte yardımcıdır (Resim 7).²²

Oküler Ultrasonografi (USG): Arka segmentin katarakt, seklüzyo pupil, vitreus bulanıklığı gibi nedenlerle izlenemediği durumlarda hastalığın akut evresini tanıma ve tedavi cevabını izlemede yardımcı olarak kullanılabilir. Düşük-orta düzeyde reflektivite veren diffüz olarak kalınlaşmış posterior koroid tabakası, seröz retina dekolmanı, posteriorde sklera ve episkleranın kalınlaşması görülür. Posterior sklerit, koroid malign melanomu gibi benzer bulgular veren hastalıkların ayırıcı tanısında da yararlanılmaktadır.¹

Diğer testler: Lomber ponksiyon (LP) rutin uygulanan bir test değildir. İnflamasyon başlangıcından itibaren ilk 1 haftada %80 oranında pleositoz olduğu ve 8 hafta kadar sürdüğü bildirilmiştir.^{1,11} Onun için akut evrede yapılması anlamlıdır. Melanin yüklü makrofajların (melanofaj) gözlenmesi ise akut VKH için tanısaldır.⁷ Klinik ve bunu destekleyen görüntüleme bulguları (FA, İSYA, OKT) var ise tanı için gereksizdir, ancak atipik olgularda başvurulabilir. Ultrason biyomikroskopi (UBM) hastalığın ön segment değişikliklerini görüntülemeye faydalıdır. Dar ön kamara, siliyar cisimde kalınlaşma, siliyokoroidal dekolman, iriste öne itilme ve bombeleşme, açılı kapanması gözlenebilir.^{1,11}

AYIRICI TANI

Akut dönemde en çok sempatik oftalmi, posterior sklerit, santral seröz korioretinopati (SSKR), eksudatif dekolmanla seyredabilen koroid malign melanomu, metastatik tümörler, intraoküler lenfoma, uveal efüzyon sendromu, ileri evre hipertansif retinopati, gebelik toksemisi, lupus koroidopatisi akut posterior multifokal pla-



RESİM 7: Kronik evre bir VKH olgusunun FAF görünümü.

koid pigment epitelyopati gibi hastalıklarla ve açığı kaplanması glokomu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sempatik oftalmi; klinik ve görüntüleme bulgularının aynı olması nedeniyle en çok karıştırılabilecek antitedir. VKH da oküler travma veya cerrahi öyküsünün olmaması ve ekstraoküler bulgu görülme sıklığının çok daha fazla olması ayırt ettiricidir. Posterior sklerit ile ayırımında tutulumun çoğunlukla tek taraflı olması, ağrı ve kızarıklığın eşlik etmesi ve USG'de T-bulgusunun görülmesi önemlidir.⁷ VKH'ya bağlı eksudatif RD kortikosteroid (KS) tedavisiyle düzelmez veya kötüleşirse SSKR ve maligniteler özellikle akla getirilmelidir.^{23,24} VKH ve SSKR'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda, her ikisinin de ortak özelliğinin subretinal sıvı olduğu, foveal kalınlık, koroidal kalınlık, RPE ondülasyonu, subretinal septa, optik disk hiperemisi ve FA de optik disk sızıntısının VKH da daha fazla olduğu, buna karşılık RPE'nde fıtıklaşma ve pigment epitel dekolmanının (PED) SSKR'de daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{25,26} İntraoküler lenfoma, hastanın genelde daha ileri yaşta olması, retina ve RPE altı alanda çok sayıda sarı kabarık infiltratların varlığı, gerekirse LP ve beyin MRI, vitreus/koriyoretinal biyopsi yapılması ile ayırt edilebilir.⁷

TEDAVİ

Kortikosteroidler: Akut VKH tanısı konular konulmaz hemen yüksek doz sistemik kortikosteroid (KS) tedavisine başlanmalıdır. Genellikle uygulanan yaklaşım, intravenöz (IV) pulse metilprednizolonun (1 g/gün) ardışık 3 gün verilmesi, yeterli gerileme olmazsa bu sürenin birkaç gün daha uzatılması ve sonrasında da oral KS lerle aylarca (6-9 ay) tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Alternatif bir yaklaşım olarak 1-2 mg/kg/gün oral KS le de tedaviye başlanabilmektedir. Bu iki uygulama şeklini karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada görme keskinliği ve komplikasyon gelişimi açısından fark olmadığı bildirilmiştir.²⁷ Daha yeni bir çalışmada ise IV pulse KS kullanılan olgularda günbatımı kızılığ ve koroidal incelmeye belirgin şekilde daha az görüldüğü, ancak görme açısından farklılık gözlenmediği bildirilmiştir.²⁸ KS lerin erken dönemde (ilk 2-3 hafta) ve yüksek dozda başlanıp uzun süreli kullanılmasının (>6 ay) kronik evreye geçiş ve nüks sıklığını azalttığı öteden beri bilinmektedir. Ancak birçok çalışma göstermiştir ki, uygun şekilde kullanılmış bile olsa KS monoterapisi subklinik inflamasyonu baskılamak ve kronik evreye geçişi engellemekte yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla KS'lerle birlikte immüsupresiflerin de 1. basamak olarak başlanması birçok yazar tarafından önerilmektedir.^{9,29,30} Oldukça yeni bir çalışma bu bilgiye zıt bir sonuç ortaya koymuştur. Nakayama ve ark. 111 akut VKH

olgusunun hepsinde IV pulse KS kullanmış, günbatımı kızılığ olguların %49.5, rekürren hastalık %22.5, komplikasyon gelişimi %21.2'de gözlenmiş ve olguların sadece %15.3'ünde immüsupresif tedaviye (siklosporin) geçme gereği doğmuştur. Yazarlar erken ve agresif KS tedavisinin birçok olguda yeterli olduğunu savunmuştur. Ancak, olguların yaklaşık yarısında kronik evre bulgusu olan günbatımı kızılığının geliştiği, erken immüsupresif tedavi kullanılması halinde bu oranın daha düşük olabileceği de vurgulanmıştır.³¹

İmmüsupresif ajanlar: Genel olarak immüsupresif ajanların kronik, rekürren, dirençli veya KS'leri tolere edemeyen olgularda kullanılması eğilimi olsa da, akut üveitik evrede başlanan immüsupresif tedavinin prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir.^{1,29,30,32} Akut evrede KS lerle birlikte başlanan immüsupresifler subklinik koroid inflamasyonunu kontrol altına alarak kronik süreç ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini en aza indirmektedir.^{9,30} Günümüzde üveit uzmanlarının çoğu da bu görüşü benimsemektedir. Bu amaçla siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, klo-rambusil ve siklofosfamid gibi immüsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Hem T-hücrelerini hedef alması, hem de antimetabolitlere göre daha hızlı etkisi nedeniyle siklosporin özellikle tercih edilmektedir.^{1,11,30} Azatioprin ile kıyaslandığında siklosporinin steroid uzaklaştırıcı etkisi de daha fazla bulunmuştur.³³ Siklosporin ve azatioprin kombinasyonu da VKH tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmış ve kullanılmaktadır.³⁴

Biyolojik ajanlar: İmmüsupresif tedaviye dirençli, kronik olgularda inflamatuvar sitokinleri ve sinyal yollarını hedef alan biyolojik ajanlar tercih edilmektedir.^{1,7,11} İnfliksımab, anti-tümör nekrozis faktör- α (anti-TNF- α) etkili bir monoklonal antikordur. VKH hastalığında başarılı sonuçların elde edildiğini bildiren olgu sunumları literatürde yer almaktadır. Adalimumab ve rituksımab da bu amaçla kullanılan diğer biyolojik ajanlardır.¹ Kronik viral hepatit-C enfeksiyonu tedavisinde kullanılan interferonun (IFN) VKH benzeri klinik tabloya yol açtığı gösterilmiştir. Bildirilen olguların çoğunda IFN-a ile birlikte ribavirin kullanılıyor olması ribavirin üzerine de kuşku çekmektedir. Ancak mevcut bilgiler IFN un T hücrelerini stimüle etmesi ile bu tablonun oluştuğunu düşündürmektedir. Onun için de VKH hastalarında IFN- α kullanımı tercih edilmez.³⁵

Diğer tedaviler: Mültisistemik bir hastalık olması nedeniyle esas olan sistemik tedavidir. Ancak, ön segment inflamasyonu için topikal KS ve midriyatikler, yine arka segment inflamasyonunu baskılamak için perioküler ve in-

travitreial steroidler yardımcı tedavi olarak kullanılabilirler. Komplikasyon oranı yüksek bir hastalık olan VKH da medikal tedavi dışında tedavilere de ihtiyaç duyulmaktadır. Katarakt cerrahisi ve antiglokomatöz tedaviye cevapsız olgularda glokom cerrahisi en sık uygulanan cerrahilerdir. Cerrahi tedavi öncesinde üveitin sakin olduğundan emin olmak ise altın kuraldır. Retinal komplikasyonlar için laser tedavileri, fotodinamik tedavi ve göz içi anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) uygulamalarına başvurulmaktadır. Anti-VEGF ajanlar makula ödemi ve KNVM kontrolünde kullanılırlar.^{1,7}

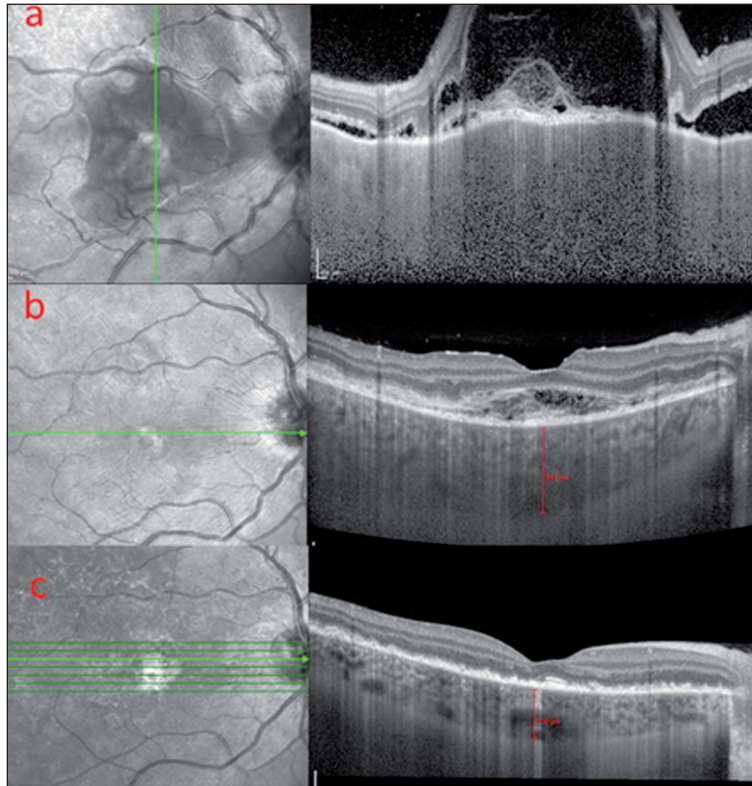
TEDAVİ TAKİBİ

Günlük pratiğimizde tedavi takibinde en çok kullandığımız yöntem OKT'dir. Subfoveal bölgede subretinal sıvı yüksekliğinin ve koroid kalınlığının ölçümü tedavi cevabını belirlemede çok faydalıdır. Sistemik KS tedavisi ile subretinal sıvı yüksekliğinin 1 haftada %50 oranında azaldığı, tüm sıvının 2-4 haftada kaybolduğu, koroid kalınlığının 2 haftada azalıp, 4 haftada normal düzeyine eriştiği gösterilmiştir.^{17,36,37} Maruko ve ark.nın çalışmasında, akut VKH lı hastalarda başvuru anında 805 ± 173 mm olan ortalama koroid kalınlığı tedaviden 3 gün sonra 524 ± 151 mm,

2 hafta sonra 341 ± 70 mm olmuştur.³⁶ Koroid kalınlığı ve subfoveal sıvıdaki azalma görme keskinliğinde artış ile de paralellik göstermektedir. Onun için KS'nin aşamalı olarak azaltılması sırasında görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır.⁷ Tedavi süresi hastalığın şiddeti, tedaviye başlama zamanı, hastanın tedavi cevabı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Herbort ve ark. İSYA'da subklinik inflamasyon gözlenmesi halinde immünsupresif tedavinin kesilmemesini, tedavinin en az 15 ay, hatta ideal olarak 24 aya yakın devam etmesini önermiştir. Eğer mümkünse ilk 4-6 ayda 5-6 hafta arayla, daha sonra ise 2-3 ay arayla İSYA yapılmasını ve tedavi dozunun ona göre azaltılması gerektiğini bildirmiştir. Bu şekilde takip ve tedavi edilen hastalarda "gün batımı kızılılığı" gibi kronik evre bulgularının çok daha az geliştiği vurgulanmıştır.^{9,15,16,30} Ülkemizde bu kadar sık İSYA uygulamak mümkün olmadığından hastalığın takibinde OKT ve EDI-OKT daha ağırlıklı olarak kullanılmaktadır (Resim 8).

PROGNOZ

VKH ciddi, komplikasyon oranı yüksek bir oküler inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen süre, inflamatuvar sürecin şiddeti, takip süresi, KS



RESİM 8: Akut VKH olgusunda başlangıçta ölçülemeyecek düzeyde olan koroid kalınlığı ve septali seröz dekolmanın (a) tedavinin 5.günü (b) ve 1. ayındaki (c) görünümü.

kullanım süresi, başvuru anında hastanın görmesi ve hatta yaşı gibi faktörler hastalığın seyrinde rol oynar. Hızlı ve yüksek doz KS kullanılması, KS tedavisinin en az 6 ay devam etmesi, erken dönemde immünesupresif/biyolojik tedavi kullanılması prognoz üzerinde olumlu et-

kiye sahiptir. Yarıyı akut, yarıyı kronik evrede başvuran 32 olguluk serimizde gözlerin %73.4'ünde sonuç görme keskinliği $\geq 20/40$ olarak saptanmıştır.² Hastalığın seyri çocuklarda daha şiddetli ve komplikasyonları da daha fazladır.³⁸

KAYNAKLAR

- Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2016;52:84-111.
- Ozdal P, Ozdamar Y, Yazici A, Teke MY, Öztürk F. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Clinical and demographic characteristics of patients in a specialized eye hospital in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(4):277-86.
- Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and clinical characteristics of uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;1-10.
- Tugal-Tutkun I, Özyazgan Y, Akova YA, Sullu Y, Akyol N, Soyulu M, et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2007;27:117-23.
- Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2345-61.
- Yang P, Ren Y, Li B, Fang W, Meng Q, Kijlstra A. Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology.* 2007;114:606-14.
- O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(1):1-25.
- Yang P, Liu X, Zhou H, Guo W, Zhou C, Kijlstra A. Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting as acute angle closure glaucoma at onset. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011;39:639-47.
- Herbert CP Jr, Abu El Asrar AM, Yamamoto JH, Pavésio CE, Gupta V, Khairallah M, et al. Reappraisal of the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: sunset glow fundus is no more a fatality. *Int Ophthalmol.* 2017;37(6):1383-95.
- Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 2010;117:591-9.
- Silpa-Archa S, Silpa-Archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev.* 2016;15(8):809-19.
- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:647-52.
- Garcia-Valenzuela, Tessler HT, Carnahan M, Ryan JJ, Goldstein AD. Multiple recurrences of exudative retinal detachment in a patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2000;20(6):672-74.
- Chee SP, Jap A, Cheung CM. The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):888-93.
- Herbert CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2-3):173-82.
- Bouchenaki N, Herbert CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6:241-8.
- Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2012;32(10):2061-9.
- Kato Y, Yamamoto Y, Tabuchi H, Fukushima A. Retinal pigment epithelium folds as a diagnostic finding of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(1):90-4.
- Hosoda Y, Uji A, Hangai M, et al. Relationship between retinal lesions and inward choroidal bulging in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:1056-63.
- Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, Miyayama M, Kawaguchi T, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal thickness in convalescent Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2014;34:775-80.
- Nazari H, Hariri A, Hu Z, Ouyang Y, Sadda S, Rao NA. Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4(1):9.
- Vasconcelos-Santos DV, Sohn EH, Sadda S, Rao NA. Retinal pigment epithelial changes in chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease: fundus autofluorescence and spectraldomain-optical coherence tomography findings. *Retina.* 2010;30(1):33-41.
- Khairallah M, Kahloun R, Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(2):76-85.
- Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Marin MLC, Rodrigues H, Kallil J, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2015;253(5):785-90.
- Lin D, Chen W, Zhang G, Huang H, Zhou Z, Cen L, et al. Comparison of the optical coherence tomographic characters between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:87.
- Shin WB, Kim MK, Lee CS, Lee SC, Kim H. Comparison of the clinical manifestations between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute bilateral central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29:389-95.
- Read RW, Yu F, Accorinti M, Bodaghi B, Chee SP, Fardeau C, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:119-24.
- Park UC, Cho IH, Lee EK, Yu HG. The effect on choroidal changes of the route of systemic corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(6):1203-11.
- Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(2):87-90.
- Herbert CP Jr, Abu El Asrar AM, Takeuchi M, Pavésio CE, Couto C, Hedayatfar A, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease. *Int Ophthalmol.* 2018 Jun 11.

31. Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Clinical features and visual outcomes of 11 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2018; <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311691> (Epub ahead of print)
32. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, Berger O, Ramirez S, Goecke A, et al. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):e475-80.
33. Cuchacovich M, Solanes F, Diaz G, Cerneni T, Avila S, Verdaguer J, et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):200-7.
34. Arcinue CA, Radwan A, Lebanan MO, Foster CS. Comparison of two different combination immunosuppressive therapies in the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(1):47-52.
35. Duan J, Wang Y, Liu D, Ma J. Induction of Vogt-Koyanagi-Harada Disease by interferon alpha and ribavirin treatment in patients with Hepatitis C: A case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;1-6.
36. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011;31(3):510-7.
37. Nazari H, Rao NA. Resolution of subretinal fluid with systemic corticosteroid treatment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1410-4.
38. Berker N, Ozdamar Y, Soykan E, Ozdal P, Ozkan SS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children: report of a case and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15(4):351-7.