

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

NON-ENFEKSİYÖZ ÜVEİT TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON
İMLANT SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Nejla TÜKENMEZ DİKMEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ece TURAN VURAL

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hem mesleki hem de insani yönüyle hayranlık duyduğum, bilgi-deneyim ve desteğiyle her zaman yanımda olan, desteğini her zaman hissettiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ece Turan Vural'a;

Sabırlı ve anlayışlı yaklaşımlarıyla cerrahi becerimin gelişmesinde özel emeği olan, yapıcı ve olumlu konuşmaları ile bize yol gösteren, her zaman abla şefkatiyle yaklaşan idari sorumlumuz sayın Doç. Dr. Didem Serin'e;

Disiplini, cerrahi ve mesleki birikimi, hastaya yaklaşımı ve insani yönüyle örnek aldığım, bizi her zaman bilimsel açıdan heveslendiren ve yol gösteren eğitim sorumlumuz sayın Doç. Dr. Elvin Yıldız'a;

Eğitim hayatım boyunca bana destek veren, klinik ve cerrahi tecrübelerini benimle paylaşan, göz hekimi olmamda çok büyük katkıları olan kliniğimizin tüm eğitim görevlileri ve uzman doktorlarına;

Uzmanlık eğitiminin zorlu günlerinde yükü beraber omuzladığım ve sağlam dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, her zaman arkamda olduklarını bildiğim, bana güç veren sevgili anneme, babama ve güzel kardeşlerime;

Uzmanlık eğitimim boyunca sıkıntılarımı her dönem anlayışla karşılayan, hayatımın her anında bana destek olan sevgili eşim Burak DİKMEN'e ve hayatımı anlamlandıran biricik oğlumuz Alper DİKMEN'e;

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr.Nejla TÜKENMEZ DİKMEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR-BİRİMLER	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. UVEA ANATOMİSİ	3
2.1.1. İris	3
2.1.2. Siliyer Cisim	3
2.1.3. Koroid	4
2.2. UVEA FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1. İris	5
2.2.2. Siliyer Cisim	5
2.2.3. Koroid	6
2.3. UVEA EMBRİYOLOJİSİ	6
2.4. ÜVEİTLER	6
2.4.1. Epidemiyoloji.....	7
2.4.2. Sınıflandırma	8
2.4.2.1. Etyolojik Sınıflandırma	9
2.4.2.2. Patolojik Sınıflandırma.....	10
2.4.2.3. Klinik Sınıflandırma	11
2.4.2.4. Yas Grubuna Göre Sınıflandırma	12
2.4.2.5. Anatomik Sınıflandırma	12
2.5. ÜVEİTLERDE SEMPTOM ve BULGULAR.....	13
2.5.1. Üveit Semptomları	13
2.5.2. Ön Segment Bulguları	13
2.5.3. Arka Segment Bulguları	16

2.6. ÜVEİT KOMPLİKASYONLARI	18
2.6.1. Band Keratopati	19
2.6.2. Katarakt	19
2.6.3. Üveitik Glokom	20
2.6.4. Hipotoni	20
2.6.5. Vitreus Kondensasyonu	21
2.6.6. Retina Dekolmanı	21
2.6.7. Retina ve Koroidde Yeni Damar Oluşumu	22
2.6.8. Makula Ödemi	22
2.6.8.1. Makula Anatomisi	22
2.6.8.2. Makula Ödeminin Etyopatogenezi	23
2.6.8.3. Makula Ödeminin Tanısı	25
2.7. ÜVEİTİK MAKÜLER ÖDEMDE TEDAVİ PRENSİPLERİ	26
2.7.1. Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar	27
2.7.2. Kortikosteroidler	27
2.7.2.1. Topikal Uygulama	29
2.7.2.2. Periorbital Uygulama	30
2.7.2.3. İntravitreal Uygulama	30
2.7.2.4. İntravitreal Uzun Salımlı Kortikosteroid İmplantlar	30
2.7.2.5. Sistemik Steroidler	34
2.7.2.6. İmmünomodülatör İlaçlar	35
2.7.2.8. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	36
2.7.2.9. Vitrektomi	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. OLGU SEÇİMİ	38
3.2. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON YÖNTEMİ	39
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Uvea anatomisi.....	5
Şekil 2:	Üveitlerin sınıflandırılması	9
Şekil 3:	Makulanın topografik anatomisi ⁴⁶	22
Şekil 4:	Steroidlerin etki mekanizmaları	28
Şekil 5:	Deksametazonun kimyasal yapısı	32
Şekil 6:	İntravitreal deksametazon imlant (ozurdex)	33
Şekil 7:	Olguların cinsiyet oranlarına göre dağılımı	41
Şekil 8:	Tek doz İVDI sonrası santral makula kalınlığı ölçümlerinin dağılımı	42
Şekil 9:	Tek doz İVDI sonrası EİDGK (Snellen) ölçümlerinin dağılımı	43
Şekil 10:	Tek doz İVDI sonrası EİDGK (logMAR) ölçümlerinin dağılımı.....	44
Şekil 11:	Makula ödemi nüks eden hastalarda hastalısız sağ kalım grafiği	47
Şekil 12:	Nüks MÖ gelişen olgularda preop EİDGK (Snellen) düzeyine ilişkin ROC eğrisi	49
Şekil 13:	Nüks MÖ gelişen olgularda preop EİDGK (LogMAR) düzeyine ilişkin ROC eğrisi	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Üveit epidemiyolojisi.....	8
Tablo 2:	Üveitlerde patolojik sınıflandırma	11
Tablo 3:	Üveitlerde anatomik sınıflandırma	12
Tablo 4:	Ön kamara bulanıklığının SUN grubuna göre derecelendirilmesi.....	14
Tablo 5:	Ön kamara hücrelerinin SUN grubuna göre derecelendirilmesi	15
Tablo 6:	Vitreus bulanıklığının değerlendirilmesi	16
Tablo 7:	Arka üveit yapan nedenler	18
Tablo 8:	Üveit Komplikasyonları.....	18
Tablo 9:	Enflamasyonda göz içi basınç artışının muhtemel mekanizmaları.....	20
Tablo 10:	Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve yan etkileri	29
Tablo 11:	FDA onayı olan intraoküler kortikosteroid implantları	32
Tablo 12:	Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	41
Tablo 13:	Tek doz intravitreal deksametazon implant (İVDI) sonrası SMK, Snellen ve LogMAR ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 14:	Nüks görülme oranları ve 2.İVDI uygulama zamanları.....	44
Tablo 15:	İkinci kez İVDI uygulanan olguların SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 16:	İkinci nüks görülme oranları ve 3. kez İVDI uygulama zamanları.....	46
Tablo 17:	İkinci nüks görülüp 3. kez İVDI uygulanan olguların SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi	46
Tablo 18:	Takip süresi ve tedavi sonrasında dağılımı.....	46
Tablo 19:	Nüks MÖ olan olgularda preop SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 20:	Pre-op Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümleri için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları.....	48
Tablo 21:	Preop EİDGK (Snellen) ile nüks ilişkisi.....	50
Tablo 22:	Nüks görülen olgularda ilk doz ve 2. doz İVDİ sonrası SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK değişimlerinin değerlendirilmesi	51

KISALTMALAR-BİRİMLER

MÖ	: Maküler Ödem
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
GİB	: Göz İçi Basıncı
ME	: Macular Edema
BCVA	: Best Corrected Visual Acuity
CMT	: Central Macular Thickness
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
RPE	: Retina PigmentEepiteli
OKT	: Optik Koherens Tomografiyi
VKH	: Vogt Koyanagi Haarada
SUN	: The Standardization of Uveitis Nomenclature
HLA B 27	: Human Leukocyte Antigen B27
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
KMÖ	: Kistoid Makula Ödemi
EDTA	: Disodyum Etilendiamin Tetraasetat
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
FFA	: Fundus Flöresein Anjiyografi
NSAID	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
COX	: Siklooksijenaz Enzimi
FDA	: Food and Drug Administration
DMÖ	: Diyabetik Maküler Ödem
İMT	: İmmunmodülatör Tedavi
İVDI	: İntravitreal Deksametazon İmplant

ÖZET

Amaç: Non-enfeksiyöz üveitlere bağlı gelişen makula ödemi (MÖ) tedavisinde yavaş salımlı intravitreal deksametazon implantın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2013- Şubat 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde %52,4'ü erkek, %47,6'sı kadın olmak üzere toplam 21 hastanın 27 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Non-enfeksiyöz üveite bağlı MÖ nedeniyle intravitreal deksametazon implant uyguladığımız ve sonrasında en az 6 ay takip ettiğimiz hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6 ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) , santral makula kalınlıkları (SMK) ve tekrar enjeksiyon gerekliliği açısından değerlendirildi. Tedaviye bağlı oluşan komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaşları ortalama $39,2 \pm 11,7$ (21-61) idi. Olguların takip süreleri ortalama $24,15 \pm 10,08$ (6-45) aydı. Tek doz intravitreal deksametazon implant yapılan hastaların preop göre; postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay SMK, Snellen ve logMar eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Takiplerde olguların %33,3'ünde nüks saptandı; nüks görülen olgularda re-enjeksiyon ortalama $9,67 \pm 3,12$ ay sonra yapıldı. Nüks görülen 9 olgudan 4'ü (%44,4) tekrar nüks etmesi nedeniyle 3. deksametazon implantı uygulandı. Üçüncü implantlar ortalama $12,50 \pm 4,79$ ayda yapıldı. Takip süresince olguların %37,0'sinde katarakt gelişmiş olup %11,1'ine katarakt cerrahisi yapıldı. Olguların %40,7'sinde post-op göz içi basıncı (GİB) yükselmesi nedeniyle antiglokomatöz ilaç başlandı ve tamamı topikal ilaç kullanımı ile kontrol altına alınabildi.

Sonuç: Non-enfeksiyöz posterior ve intermediate üveitlere bağlı gelişen MÖ tedavisinde intravitreal deksametazon implant etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Post-op erken dönemlerde görme keskinliğinde ciddi bir artış ve SMK'nda belirgin bir azalma izlenmektedir. Etkinliğinin yaklaşık 6 ay devam etmesi, diğer lokal tedavilere göre uygulama sıklığının az olması ve komplikasyon oranlarının düşük olması deksametazon implant tedavisinin önemli avantajlarıdır.

Anahtar Kelimeler: Non-enfeksiyöz üveit, intravitreal deksametazon implant, makula ödemi, santral makula kalınlığı, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SUMMARY

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of slow-release intravitreal dexamethasone implant in macular edema (ME) induced by non-infectious uveitis.

Material and Methods: Between April 2013 and February 2017, 27 eyes of 21 patients 52,4% of whom were male and 47,6% of female were included in the study at Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Eye Clinic, University of Medical Sciences. The files of patients who underwent intravitreal dexamethasone implantation for macular edema due to non-infectious uveitis and followed up for at least 6 months were retrospectively reviewed. The cases were evaluated before the injection, and at first, third and sixth month after injection in terms of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and re-injection requirement. Complications related to treatment were recorded.

Results: The mean age of the patients was 39.2 ± 11.7 (21-61) years. The mean monitoring time was 24.15 ± 10.08 (6-45) months. In comparison to the preop values of the patients who received intravitreal dexamethasone implantation, the mean change in CMT and BCVA measurements according to logMar and Snellen charts in postop 1st, 3rd and 6th months were statistically significant ($p = 0.001$). Recurrence was detected in 33.3% of the cases; re-injection was performed after an average of 9.67 ± 3.12 months in relapsing cases. The third dexamethasone implantation was applied due to the second relapse of 4 cases from 9 relapsing cases (44.4%). The mean of the third implants was performed an average of 12.50 ± 4.79 month. During follow-up, cataract developed in 37.0% of the cases and cataract surgery was performed in 11.1%. In 40.7% of the cases, antiglaucomatous drug was initiated due to post-op intraocular pressure (IOP) elevation and all could be controlled with topical drug use.

Conclusion: Intravenous dexamethasone implantation is an effective and reliable treatment option in the treatment of patients with macular edema induced by non-infectious posterior and intermediate uveitis. In the early post-op period, there is a serious increase in visual acuity and a marked decrease in CMT. Dexamethasone implant treatment has important advantages because of its prolonged efficacy for about 6 months, its low application frequency compared to other local treatments and low complication rates.

Keywords: Non-infectious uveitis, intravitreal dexamethasone implant, macular edema, central macular thickness, best corrected visual acuity.

1. GİRİŞ

Üveit, gelişmiş ülkelerdeki görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir ve yasal körlüklerin % 20'sinden sorumludur.^{1,2} Üveitin insidansı yaklaşık olarak 17-52/100.000 ve prevalansı 38-714/100.000 'dir.³ Özellikle yaşa bağlı makula dejeneransı gibi hastalıklara göre daha genç popülasyonu etkilemesi nedeniyle de ayrı bir öneme sahiptir.

Üveitik MÖ'nde erken tanı ve tedavi görme prognozu açısından önemlidir. Uzun süre devam eden makula ödemi makulada kalıcı morfolojik değişikliklere yol açarak görme keskinliğini düşürmektedir.⁴

MÖ santral görme kaybının en önemli nedenlerinden birisidir ve retinal vasküler, korioretinal, intraoküler enflamatuar hastalıklar gibi birçok hastalık grubunda ortak bir patoloji olarak karşımıza çıkar. Üveit hastalarında görülen MÖ bu hastalıkta en sık görme azalması nedenidir. İnflamatuar olaylara bağlı gelişen MÖ'nde proenflamatuar sitokinlerin (özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6) kan -retina bariyerinin yapısını bozduğu düşünülmektedir.^{5,6} Üveitik makula ödemi tedavisinde öncelikli hedef intraoküler enflamasyonun lokal veya sistemik ilaçlarla kontrol altına alınmasıdır. İntraoküler inflamasyonun derecesi ile tedaviye yanıt arasında ciddi bir korelasyon mevcuttur.⁷

Bu nedenle görme prognozunun tayininde güvenilirliği ve duyarlılığı yüksek tanısal yöntemler gerekmektedir. Üveitik MÖ tanısında invaziv olmayan, tekrar edilebilir, vitreoretinal ara yüzeyi mükemmel şekilde gösteren, retina katmanları ve kalınlığı hakkında oldukça güvenilir bilgiler veren objektif bir inceleme yöntemi olan optik koherens tomografiyi (OKT) üveitik makula ödeminin tanı ve takibinde değerli kılmaktadır.⁸⁻¹¹

Etyolojik özelliklerine göre üveitler; enfeksiyöz, non-enfeksiyöz ve üveiti taklit eden durumlar olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar. Non- enfeksiyöz üveitler sarkoidoz, Behçet ya da juvenil artrit gibi sistemik otoimmün hastalıklara, ilaç reaksiyonuna, sistemik vaskülitlere bağlı gelişebilir ama genellikle idiopatiktir. Etyolojik neden belli olsa bile tüm hastalıklar için spesifik tedavi algoritmaları henüz oluşmamıştır. Tedavide temel amaç enflamatuar yanıtı baskılamak ve oluşabilecek komplikasyonları önlemektir.

Non-enfeksiyöz üveit tedavisinde oftalmoloji pratiğimizde son dönemde sıkça tercih ettiğimiz yavaş salınımlı bir deksametazon implantı olan Ozurdex (Allergan Inc.,

Irvine, CA, USA) güçlü anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalarda maküler ödem tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.¹²⁻¹³

Bizde çalışmamızda non-enfeksiyöz üveitlere bağlı gelişen maküler ödem tedavisinde yavaş salımlı intravitreal deksamteazon implantın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UVEA ANATOMİSİ

Vasküler ve pigmentli bir yapı olan uvea sklera ile retina arasında yer alır. Gözün hayati dokularının beslenmesi görevinin yanı sıra salgılayıcı ve mekanik fonksiyonları da olan bu doku; iris siliyer cisim ve koroid olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Uveal doku oftalmik arterin dalı olan ön ve arka siliyer arterlerden beslenmektedir.¹⁴

2.1.1. İris

İris üveal dokunun en öndeki uzantısı olup merkezinde pupil denilen açıklığı içeren 12 mm çapında ve 0.5 mm kalınlığında olan kontraktıl bir diyaframdır. Ön 3/4 'ünü oluşturan vasküler stroma gözün ön segmentinin beslenmesinden sorumludur. Stroma ön yüzeyi girintili ve çıkıntılı bir yüzey yapısına sahiptir. İrisin küçük arter çemberini içeren iris kolareti, stromayı pupillerve siliyer olmak üzere iki bölgeye ayırır. Pupiller bölge, sfinkter ve dilatatör kasiçermektedir. Sfinkter pupilla pupiller kenara komşu, 1 mm genişlikte bir düz kas demetidir ve parasempatik innervasyon alır. Dilatatör pupilla kası ise nöroepitel kökenli miyoepitelial hücrelerden oluşur ve innervasyonu servikal sempatik gangliyondan gelen myelinsiz sempatik liflerlesoğlanır. İris, pupillanın ışıktı daralma ve karanlıkta genişleme özelliğinedeniyle, göze giren ışık miktarını ayarlama ve sferik aberasyonları azaltmayetenegine sahiptir.¹⁵

2.1.2. Siliyer Cisim

İris kökü ile koroid arasında yer alan siliyer cisim kesitlerde üçgen şeklinde görünmektedir. Histolojik olarak siliyer epitel, stroma ve siliyer kas olmak üzere 3 ana yapıdan oluşur. Toplam genişliği 6-7 mm olan siliyer cisim arkada 4mm genişliğinde pars plana ve önde 2 mm genişliğindepars plikatada bulunmaktadır.

Pars plikata ışınsal olarak dizilmiş 80 kadar siliyer çıkıntıdan oluşur. Siliyer çıkıntılar damarsal siliyer stromave bunu çevreleyen iki sıra siliyer epitel ile kaplıdır. Siliyerepitel içte pigmentli, dışta pigmentsizepitelden oluşmaktadır. Humör aköz iç pigmentsiz epitelten aktif sekresyonla salgılanır Pigmentsiz epitelin apikal yüzündeki sıkı bağlantılar kan-aköz bariyerini oluşturur.

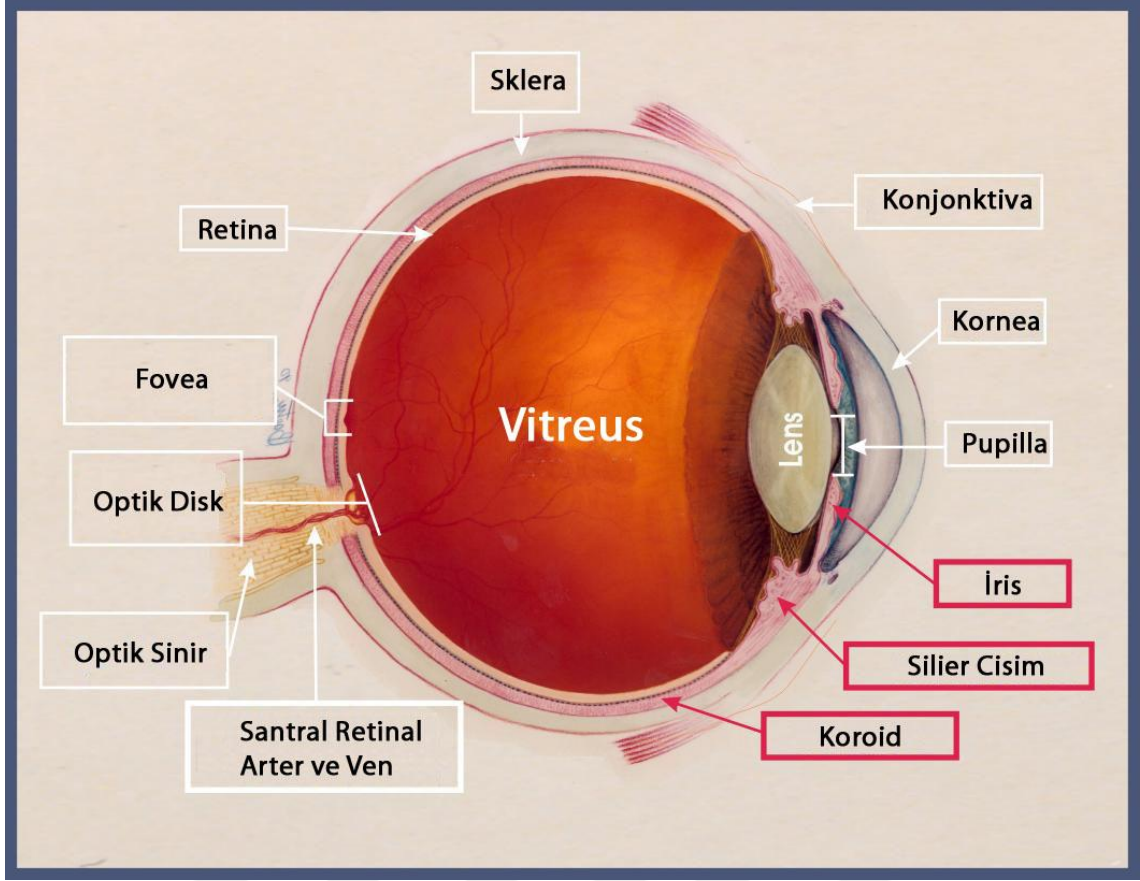
Pars plana, pars plikata ile ora serrata arasında uzanan 4 mm genişliğinde bir zondur. Pars planadaki pigmentsiz epitel hücreleri vitreusun ana maddesini oluşturan asit mukopolisakkarit salgırlarlar.

Siliyer kaslar skleraya paralel uzananve sklera mahmuzuna tutunan longitudinal demetler, ışınsal seyreden radial demetlerve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşmuştur. Siliyer kaslar siliyer gangliondan çıkan parasempatik lifler ile uyarılır ve akomodasyonda görev alır.¹⁵

2.1.3. Koroid

Koroidin en temel fonksiyonu, retinanın beslenmesini, siliyer cisimve irise damar ve sinirlerin ulaşmasını sağlamaktır. Arka optik diskten önde siliyer cisme kadar uzanan, sklera ileretina arasına yerleşmiş bol damarlı bir tabakadır. Koroid histolojik olarak Bruch zarı, koryokapillaris ve damarlar katı olmak üzere üç temel yapıdan oluşur. En içte yer alan Bruch zarı, içten dışa doğru, retina pigment epiteli (RPE) bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olmak üzere beş kattan oluşmuştur. Bruch membranı floresein gibi küçük moleküllere geçirgendir. Koryokapillaris, 40-60 mikron çapında, endoteli çok sayıda pencere içeren bir kapiller yataktır. Damarlar tabakası; melanositten zengin gevşek bir bağ dokusu içine yerleşmiş arteriolleri ve orta büyüklükteki venleri içeren orta tabaka ile geniş çaplı arterler ve venleri içeren dış tabakadan oluşur.¹⁶

Koroidin perfüzyonu hem uzun hem de kısa posterior siliyer arterlerden perfore eden ön siliyer arterlerdensağlanır. Venöz kan vorteks sistemi ile drene olur. Koroidde gözlenen kan akımı diğer dokulara oranla oldukça fazladır. Sonuç olarak koroidal veniz kanın oksijen içeriği arteryel içeriğe göre sadece % 2-3 oranında azdır.¹⁷



Şekil 1: Uvea anatomisi

2.2. UVEA FİZYOLOJİSİ

2.2.1. İris

Pupilla, retinaya düşen ışık miktarını 16 kat değiştirerek görsel adaptasyona katkıda bulunmaktadır. Pupillanın ışıkta daralma ve karanlıkta genişleme özelliği nedeniyle iris göze giren ışık miktarını ayarlayan bir diyafram görevi görmektedir. Yakına uyum sırasında da pupilla daralarak ışığın lens merkezinden geçmesini sağlar, böylelikle sferik aberasyonu ortadan kaldırır ve odak derinliğini artırır. Myozisi sağlayan sfinkter kasın innervasyonu parasempatik sistemden, midriyazisi sağlayan dilatatör kasın innervasyonu ise sempatik sistemden gelir.¹⁶

2.2.2. Siliyer Cisim

Siliyer cismin en önemli iki görevisiliyer epitel tarafından hümör aköz yapımı ve siliyer kasın sağladığı uyum mekanizmasıdır. Pigmentsiz siliyer epitel tarafından hümör aköz, lens, ön vitreus, kornea arka yüzü, trabeküler ağ gibi intraoküler damarsız yapıların beslenmesi ve atıkların uzaklaştırılmasını sağlar, kornea ile lens arasında

kırıcılık indeksi düşük bir ortam yaratarak, gözün optik sisteminde önemli rol oynar. Pigmentsiz siliyer epitel tarafından arka kamaraya salınan hümör aköz pupilla alanından ön kamaraya geçer ve büyük oranda trabeküler ağdan gözü terk ederek episkleral venöz sisteme direne olur.¹⁶

2.2.3. Koroid

Vücudun en fazla kan dolaşımına sahip olan koroidin kanlanma oranı beynin 10 katı, böbreğin 4 katı kadardır. Göze gelen kanın % 85'i koroidi besler. Gözde en fazla metabolik aktiviteye sahip olan retina dış katlarının oksijenasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar.¹⁶

2.3. UVEA EMBRİYOLOJİSİ

Nöral ektoderm, nöral krest (mezenşim) ve mezoderm uvea dokularının geliştiği embriyolojik katmanlardır.

İntrauterin yedinci haftada gelişmeye başlayan irisin sağlıklı olarak gelişebilmesi için optik fissürün kapanmış olması gerekir (beşinci hafta sonu). Aksitakdirde iris hipoplazisi ve/veya inferior iris kolobomu olabilir. İrisin pigment epiteli optik çanağın ön kısmından, yani nöroektodermden gelişir. İris sfinkter ve dilatatör kasları da nöroektodermal kaynaklıdır.¹⁸

Optik çanağın kenarından iki sıra epitelin lens önüne doğru büyümesi ile üçüncü aydasiliyer cisim şekillenir. Siliyer cisimde, stroma ve kaslifleri mezoderm kökenli, pigmentli ve pigmentsiz epitel ise nöroektoderm kökenlidir. Pigmentli epitel, primitif optik çanağın dış tabakasından, hümör aköz salınan pigmentsizepitel ise iç tabakadan oluşur.¹⁸

Yedinci aylarda siliyer cismin pigmentsiz epitelinden hümör aköz salgılanmaya başlarken yine bu dönemde trabeküler ağda da dışa akım başlar. Siliyer kas 3. ayda mezenşimden (nöral krest) gelişir. Tüm uveal melanositler ve uveal damarların kas ve bağ dokusukatları nöral krest kaynaklıdır. Uveal damarların endotel tabakası ise mezodemden gelişir.¹⁸

2.4. ÜVEİTLER

Sklera ve retina arasında kalan; iris, siliyer cisim ve koroidden oluşan vasküler ve pigmente yapı uvea olarak adlandırılır. Yunanca'da üzüm anlamına gelen "uva" sözcüğünden köken almakta olan üveit, uvea dokusunun enflamatuvar hastalığı olarak

tanımlanır.¹⁹ Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece üveayı değil aynı zamanda komşuluğunda bulunan yapıları (vitreus, retina, optik disk) da tutan birçok intraoküler inflamasyon formunu tanımlamak için kullanılmaktadır.²⁰

2.4.1. Epidemiyoloji

Literatürde herhangi bir üveit kliniğinde tanı konulan üveit çeşitlerinin birbirlerine oranını veya istatistiğini gösteren çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır.²¹⁻²⁴ Ancak bu çalışmalar tam ve doğru anlamda bir epidemiyolojik çalışma olarak değerlendirilemez. Üveitte insidans ve prevalans oranlarını veren gerçek epidemiyolojik çalışmaların sayısı ise nispeten daha azdır.^{1,25}

Genel toplumda üveit sıklığını konu alan çalışmaların sonuçları arasında belirgindeğişkenlik vardır. Bir merkeze ait çalışmalarda bile farklı sonuçlar söz konusuolabilmektedir. Bu durum, hastalığın değişken demografik ve klinik özelliklergöstermesinden kaynaklanabilmektedir.²⁶⁻²⁸ Ayrıca toplumda birinci ve ikinci basamak sağlık merkezleriyle, üniversite ve sevk merkezlerinde görülen üveit tiplerinin farklılık göstermesi beklenen bir durumdur. Posterior üveit ve intermediyer üveit prevalansı üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında toplumun gerçek prevalansına göre daha yüksek bulunmaktadır.²⁹

Genel olarak anterior üveitlerde idiyopatik sebepler daha ön planda iken, posterior üveitlerde enfeksiyöz etiyolojilerle daha sık karşılaşılır. Behçet hastalığı Türkiye ve Çin'de son derece yaygındır; buna karşılık batı Avrupa'da birdshot retinokoroidopati daha sık görülür. Çin'de saptanabilir üveit sebepleri arasında Vogt Koyanagi Haarada (VKH) sendromunun daha yaygın olduğu açıktır. Hindistan'da enfeksiyöz üveitin başlıca sebepleri tüberküloz ve leptospirozdur. Orta Doğu ve Fransa'da viral üveitler ve ardında toksoplazmozis ön plandadır.^{30,34}

Ülkemizde iseen sık karşılaşılan üveit grubu ön üveitlerdir. Çalışmalarda farklı oranlar verilmekle birlikte üveitlerin ortalama %50'sini ön üveitler oluşturmaktadır³⁵⁻³⁷ (Tablo 1)

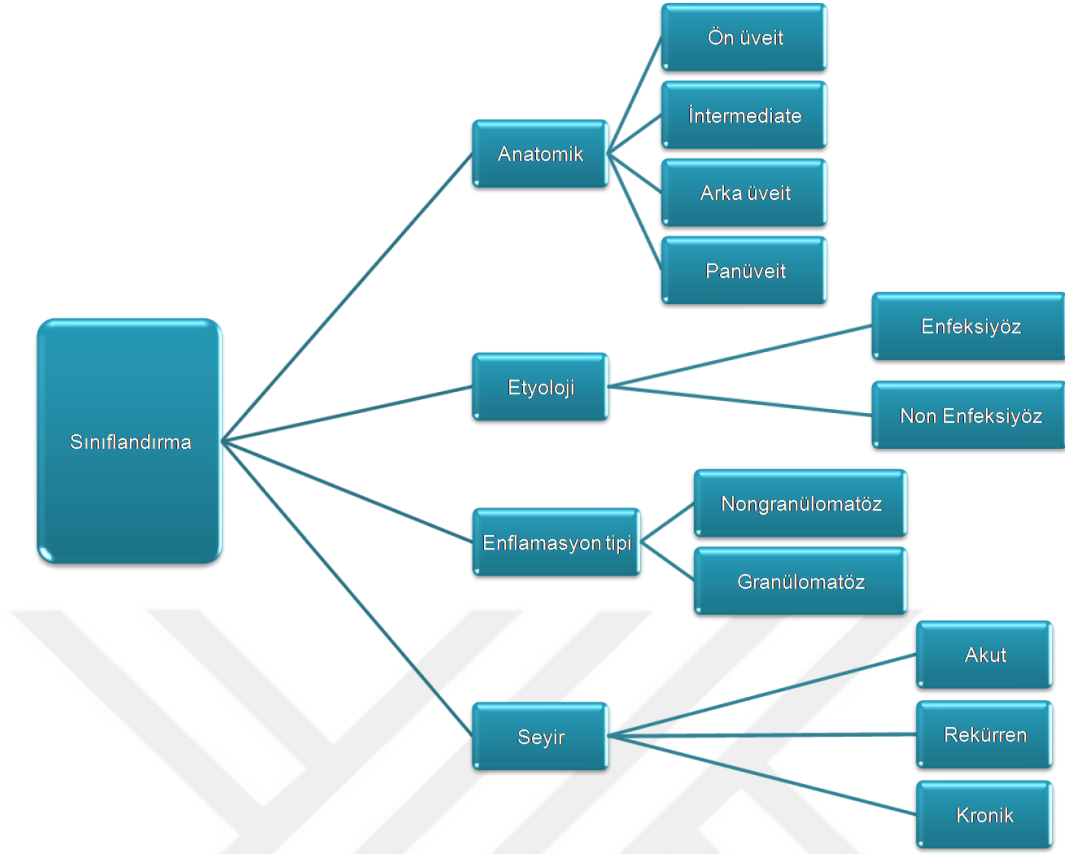
Tablo 1: Üveit epidemiyolojisi

	Ön üveitler	İntermediate üveitler	Arka üveitler	Pan üveitler
Kazokoğlu H ve ark.Türkiye 2008	%53	%7	%13	%28
Şengün ve ark.2005	%43.6	%9	%26.6	%20.6
Guney ve ark. Türkiye 2012	%58	%8	%14	%21
Khairallah M ve ark. Tunus 2007	%35	%16	%21	%28
Cimino L ve ark. İtalya 2010	%51	%6	%23	%20
Yang P ve ark. Çin2005	%46	%6	%7	%41

2.4.2. Sınıflandırma

Hastalıkların iyi sınıflandırılması, tanı, takip ve tedavi açısından büyük kolaylıklar sağlayabilmektedir. Ancak üveitlerin çok çeşitli klinik bulgular göstermesi ve bu bulguların çoğu zaman birbirlerinin içine geçmeleri nedeniyle sınıflandırmada birtakım güçlükler bulunmaktadır.¹⁹ Bu durumda arka üveit olarak sınıflandırılan bir hastalık seyri esnasında ön üveit bulgularını da gösterebilmektedir. Böylece hastalığı panüveit sınıfında incelemek neredeyse hastalıkların tümünün bu gruba dahil edilmesi gibi bir sonuca yol açabilmektedir.

Üveit sınıflandırmasının halen birkaç şeması mevcuttur. Bunlar anatomik, klinik seyir, etiyolojik ve histolojik temellidir. Dünya çapındaki kaynaklardan farklı sınıflandırma ve derecelendirme sistemi ve terminolojilerini tek bir elde toplamak ve ortak bir dil oluşturmak için Üveit Terminolojisi Standardizasyonu (The Standardization of Uveitis Nomenclature-SUN) Çalışma Grubu oluşturulmuştur. Yapılan sınıflandırma tüm dünyada önde gelen üveit uzmanlarınca kabul edilmiştir.²⁰



Şekil 2: Üveitlerin sınıflandırılması

2.4.2.1. Etyolojik Sınıflandırma

Üveitler hastalığa neden olan birçok etyolojik faktör yönünden sınıflandırılabilirler.

1. İdyopatik (immünojenik) nonspesifik üveit

2. İdyopatik (immünojenik) spesifik üveit

- HLA-B27 ile ilişkili ön üveit
- Pars planit
- Fuchs' heterokromik iridosikliti
- Sempatik oftalmi
- Akut multifokal plakoid pigment epitelyopati
- Serpijinöz koroidopati
- Birdshot retinokoroidopati

3. Sistemik hastalıklarla ilişkili üveit

a) Enfeksiyöz Hastalıklar

- Bakteriyel (Tüberküloz, Sifiliz, Lepra, Lyme Hastalığı, Bruselloz, vb)
- Viral (Herpes Simpleks, Varisella-Zoster, HIV, Sitomegalovirus vb)

- Fungal (Histoplazma, Kandida, Aspergillus, vb)
- Protozoal (Toksoplazma, Giardia, Malarya, vb)
- Paraziter (Toksokara, Onkoserka, Askaris, vb)

b) Enfeksiyöz Olmayan Hastalıklar

- İmmünolojik hastalıklar
 - HLA-B27 ile ilişkili ön üveitler (Ankilozan Spondilit, ReiterSendromu, Enflamatuar Bağırsak Hastalıkları, Psöriatik Artropati)
 - Diffüz Bağ Dokusu Hastalıkları (Romatoid Artrit, Juvenil Romatoid Artrit (JRA) , Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu vb.)
 - Vaskülitler (Behçet Hastalığı, Poliarteritis Nodoza, Wegener Granülomatozisi, Dev Hücreli Arterit, Kawasaki Hastalığı, vb.)
 - Diğerleri (Sarkoidoz, Multiple Skleroz, Primer İntersiyel Nefrit vb.)
- Metabolik ve Endokrin hastalıklar (Diabetes Mellitus, Gut)

4) Üveiti taklit eden sendromlar

- Sistemik Lenfoma, Lösemi
- Amiloidoz
- Paraneoplastik Sendromlar
- İntraoküler Maligniteler (Retinoblastom, Malign Melanom, İntraoküler Lenfoma)

2.4.2.2. Patolojik Sınıflandırma

Üveitler, klinikopatolojik yönden inflamasyon tipine göre granüloamatöz ve nongranüloamatöz olarak sınıflandırılabilir.¹⁹

Tablo 2: Üveitlerde patolojik sınıflandırma

	BAŞLANGIÇ	SÜRE	TUTULAN YER	KP TİPİ	İRİS NODÜL
NONGRANÜLAMATÖZ	AKUT	SINIRLI	DAHA ÇOK ÖN UVEA	İNCE	YOK
GRANÜLAMATÖZ	SİNSİ	KRONİK	BÜTÜN UVEAL YAPILAR	İRİ	VAR

Granüloamatöz üveit; sinsi başlangıçlı, kronik seyirli, iri keratik presipitatlar, iris nodülleri (Koepp ve Busacca) ve koroidal granüloamlarla karakterizedir. Kronik seyirli ve kötü prognozludur.

Nongranüloamatöz üveit; genellikle akut semptomatik başlangıçlı, ince keratik presipitatlar, yoğun ön kamara bulanıklığı ile seyreden daha çok ön segmenti tutan üveit tipidir.

Tüberküloz, Sarkoidoz, Sifiliz ve Sempatik oftalmi granüloamatöz üveit için; Romatoid artrite bağlı iridosiklit ise nongranüloamatöz üveit için tipik örnekolusturur.³⁸

2.4.2.3. Klinik Sınıflandırma

Hastalığın başlangıç ve seyrine göre yapılan sınıflandırmadır. Dört grupta incelenmektedir.³⁸

1. Hiperakut üveitler: Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, akut retina nekrozu, mantar endoftalmileri, insan immün yetmezlik virüsüne bağlı retinit gibi son derece hızlı seyreden üveitlerdir. Nadir görülmekler birlikte çoğu zaman tedavi şansı yakalanamadan fitizis ile sonuçlanabilmektedir.

2. Akut üveitler: Ani ve semptomatik bir başlangıç gösterir. Sekiz hafta yada daha kısa bir süre devam eder ve genellikle iyileşme tam olarak sağlanabilmektedir.

3. Kronik üveitler: Genellikle başlangıçta asemptomatiktir. Sinsi seyirli ve üç aydan uzun süren üveit grubudur.

4. Tekrarlayan üveitler: Aktivasyon ve remisyon atakları şeklinde seyir gösteren üveitlerdir.

2.4.2.4. Yas Grubuna Göre Sınıflandırma

Üveitlerin görüldükleri yas grubuna göre sınıflandırılmaları tanı, takip ve tedavi açısından yararlıdır. Belli yas gruplarında, belli hastalıkların görülme sıklıklarının arttığı, bunların takip ve tedavisinin de yas gruplarına göre anlamlı değişiklikler gösterdiği bilinmektedir.^{19,38}

Yas grubuna göre üveitler dört grupta incelenmektedir:

1. Çocukluk çağı
2. Genç erişkin
3. Erişkin
4. Yaşlılık çağı

2.4.2.5. Anatomik Sınıflandırma

Literatürde en sık yapılan sınıflandırma tipi inflamasyonun yerleştiği anatomik bölgeye göre yapılan sınıflandırmadır.¹⁹ Uluslararası üveit çalışma grubunun anatomik lokalizasyona göre üveit sınıflaması aşağıdaki gibidir.²⁰

Tablo 3: Üveitlerde anatomik sınıflandırma

Tip	Primer inflamasyon bölgesi	İçerikleri
Ön üveitler	Ön kamara	iritis İridosiklitis
İntermedier üveitler	vitreus	pars planitis Posterior siklitis, hyalitis
Arka Üveitler	Retina, koroid	Koroidit, retinit, korioretinit, nöretinit
Panüveitler	Ön kamara, vitreus, retina veya koroid	

2.5. ÜVEİTLERDE SEMPTOM ve BULGULAR

2.5.1. Üveit Semptomları

Üveitte meydana gelen belirtiler üveanın hangi kısmında enflamasyon geliştiğine, başlangıç hızına (ani veya sinsi) , hastalığın süresine ve hastalığın seyrine (akut, kronik, rekürren) bağlıdır.³⁹

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

İntermediyer üveitte sinek uçuşmaları ve görme bulanıklığı meydana gelir. Sinek uçuşmaları vitreustaki hücre ve retinada oluşan kartoplarının oluşturduğu gölgelenme nedeniyle, görme bulanıklığı ise kistoid makula ödemi (KMÖ) veya görme aksı üzerindeki opasiteler nedeniyle oluşabilir.³⁹

Gözün arka segmentinin inflamasyonunda görme ile ilgili şikayetler ön plandadır. Görme keskinliğinde azalma, sisli görme, uçan cisimler, ışık çakmaları, metamorfopsi ve skotomlar gibi şikayetler olur. Görme bulanıklığı retinit veya koroidit gibi makula fonksiyonlarını direk etkileyen durumlara ya da KMÖ, epiretinal membran, retinal iskemi veya koroidal neovaskülarizasyon gibi enflamasyonun yol açtığı komplikasyonlara bağlı oluşur.³⁹

2.5.2. Ön Segment Bulguları

Üveitli hastalarda ön segment bulguları genellikle ön üveitlerle ilgilidir. Ancak arka üveitlerde de ön segment bulguları oluşabilir. Bulguların bir kısmı inflamasyonla doğrudan ilişkilidir. Bazıları ise göz içi inflamasyonları sonucunda gelişen komplikasyonlara bağlı gelişir.

Siliyer kanlanma: İritis ve iridosiklitisi olan hastalarda limbus çevresinde episkleraldamarların dilatasyonu sonucu koyu kırmızı kanlanma şeklinde karşımıza çıkar. Genişlemiş damarlar limbustan ışınal olarak ayrılmıştır. Bunlar ön siliyer arterlerin rekürren dallarından oluştuğu için derin hiperemi de denir ve vazokonstrüktör damlalara cevap vermemesiyle yüzeysel hiperemiden ayrılır.^{16,40}

Keratik Presipitatlar: Ön kamaradaki iltihabi hücreleri, iris pigmentleri ve fibrininkornea endoteline oturmasıdır. Keratik presipitat oluşumunda hümör aköz akışkanlığının azalması ve sirkülasyonunun yavaşlaması etkilidir. Keratikpresipitatların büyüklüğü; ince küçük birikintilerden çapı 1 mm'ye kadar olabilen iri, yağ damlaları şeklindeki birikintilere kadar değişebilir. Küçük presipitatlar daha çoknongranümatöz üveitlerde görülürken, iri koyun yağı görünümlü keratikpresipitatlar granümatöz üveitlerle ilişkilidir. Keratik presipitatlar genellikle remisyon dönemlerinde soluklaşır ve kaybolurlar, bazıları iz bırakabilir.^{16,40}

Ön kamara bulanıklığı: Hümör aközde düşük seviyede protein vardır (10mg/100ml). Üveal damarların geçirgenliğinin bozulmasıyla damar dışına çıkan protein hümör aközde bulanık bir görünüm verir (Tyndall fenomeni). Fibrin miktarının artması ile hareketsiz bir hal alır. Biyomikroskopun yarıklı lambasından oblik olarak ön kamaraya yöneltilen ışık demetinin görülebilir olması hümör aközün bulanıklaştığını gösterir.^{16,40}

Ön kamarada hücre: Üveitlerde hümör aközde proteinlerle beraber hücreler de geçer. Hücre sayısı, iltihabi aktivitenin şiddetini göstermesi bakımından önem taşır.^{16,40} Önkamarada hümör aköz içinde hareket eden hücreler, biyomikroskopun yarıklı lambasından oblik olarak ön kamaraya yöneltilen ışık demeti içinde görülürler. 1x1 mm ışık demeti içinde görülen hücre sayısına göre inflamasyon derecelendirilir.

Standardization of uveitis nomenclature (SUN) çalışma grubunun verilerine göre önkamara hücre ve flare derecelendirilmesi Tablo 4'de ve 5'de verilmiştir.²⁰

Tablo 4: Ön kamara bulanıklığının SUN grubuna göre derecelendirilmesi

1+	Hafif bulanık
2+	Orta derecede bulanıklık (iris ve lens detayları net)
3+	Belirgin bulanıklık (iris ve lens detayları bulanık)
4+	Yoğun (fibrin veya plastik aköz)

Tablo 5: Ön kamara hücrelerinin SUN grubuna göre derecelendirilmesi

0.5+	1-5 Hücre
1+	6-15 Hücre
2+	16-25 Hücre
3+	26-50 Hücre
4+	>50 Hücre

Ön kamaradaki lökosit hücreleri daha da fazla olduğunda seviye yapan beyaz birbirikintişeklinde ön kamara açısında dibe çöker. Hipopyon adı verilen bu çöküntüiçindeki fibrin miktarı fazla değilse baş pozisyonu ile yer değiştirebilir.²⁰

İris nodülleri: Üveitlerde görülen iris nodülleri inflamatuvar hücrelerin iristeoluşturduğu birikintilerdir. Pupilla kenarında oluşan nodüller Koeppe nodülleri, iris önyüzeyinde oluşanlar Busacca nodülleri, ön kamara açısında oluşanlar ise Berlin nodülleri adını alırlar. Granümatöz hastalıklarda iris nodülleri daha sık izlenirler.⁴⁰

Arka ve Ön yapışıklıklar: Hümör aközde artan fibrin miktarı nedeniyle iris velens kapsülü arasında meydana gelen yapışıklıklara arka yapışıklıklar, iridokorneal açıda meydana gelen yapışıklıklara periferik ön yapışıklıklar denir. Arka yapışıklıklarerken dönemde farmakolojik olarak ayrılırsalar da fibroblastik organizasyon oluştuğunda kalıcı olurlar. Bu durumda pupillanın yuvarlaklığı bozulur ve serbest hareket edemez. Çepeçevre pupillanın lens ön yüzeyine yapışmasına “pupilla seklüzyonu” denir ve pupiller blok glokomuna yol açabilir. Periferik ön yapışıklıklar da kapalı açılı glokoma yolaçabilirler.¹⁶

İris atrofi: Viral ön üveitlerde özellikle herpetik ön üveitte sektöryel ya da yamatarzında ve transilluminasyon defekti veren atrofiler oluşur. Tipik bir bulgudur ve klinik tanı kriteri olarak kullanılır. İris kriptlerinde diffüz silinmeile kendini gösteren Fuchs üveit sendromunda ise yaygın stromal atrofi görülmektedir.^{41,42}

Miyozis: Akut iritis ve iridosiklitiste iris ödemi ve sfinkter kasının spazmindan dolayı pupilla miyotik olur ve ışığa cevabı azalır. Bu değişikliklerden artan prostaglandinler sorumludur. Kronik olgularda arka yapışıklıklara bağlı miyotik pupillagenişleyemez.¹⁶

Lens değişiklikleri: Katarakt, üveitte oldukça sıktır. Birçok hastada hem üveitle ilişkili

olarak hem de hastalığın tedavisinde kullanılan kortikosteroidler nedeniyle komplikekatarakt gelişebilir. Sıklıkla arka subkapsüler kesafet olarak başlar ve ilerler.^{16,40}

Vitreus bulanıklığı: Siliyer cisim ve koroid enflamasyonu hücrelerin vitreusa geçmelerine yol açar. Genel olarak, vitreustaki hücre yoğunluğu en fazla iltihabi odak etrafındadır. Ön üveitlerde hücre yoğunluğu lens arkasında toplanırken, arka üveitlerde arka vitreus ve alt kadrana toplanır. Akut enflamasyonlarda, genellikle vitreus içinde hücreler tek tek görülebilirken, kronik iltihaplarda kümelere ve kartopu görünümüne dönüşürler.⁴⁰

Tablo 6: Vitreus bulanıklığının değerlendirilmesi

+0.5	Optik disk kenarı hafif bulanıktır
+1	Optik sinir ve damarlar hafif bulanıktır
+2	Optik sinir ve damarlar belirgin bulanıktır
+3	Optik sinir bulanıktır ancak silüeti görülebilir
+4	Optik disk seçilemez

Göziçi Basıncı (GİB): Üveit hastalarında üveit tedavisi üzerine yoğunlaşıldığından dolayı genellikle GİB ölçümü ihmal edilmektedir. Bu nedenle her muayenede mutlaka GİB ölçülmelidir. Ön üveitlerde erken dönemde genellikle siliyer cisim inflamasyonuna bağlı GİB düşüşü izlenirken, geç dönemde trabekülit gelişimi veya inflamatuvar hücrelerce oluşturulan trabeküler blok nedeniyle GİB artışı izlenebilir. Anterior sineşiler, pupil bloğu ve steroide hassas kişilerde kullanılan steroid tedavisi diğer GİB artış nedenlerini oluşturmaktadır.¹⁹

2.5.3. Arka Segment Bulguları

Vitreus bulguları: Ön kamaradaki reaksiyonun bir benzeri olarak vitreus kavitesinde de hem protein içeriğinde artma, hemde hücresel reaksiyon izlenebilir. Vitreus hacmi ön kamaraya göre fazla olduğu ve yapısı farklı olduğu için hücreler homojen bir dağılım göstermeyerek belirli bölgelerde yoğunlaşabilir. Eski hücreler taze

hücrelere göre daha küçük ve pigmentedir. Bu vitreus hücreleri kümeler oluşturursa buna kartopu (snowball) denir. Uzun süreli vitreus inflamasyonu arka vitreus dekolmanına yol açabilir.⁴³ (Tablo 6)

Koroide ait bulgular: Koroid lezyonları sadece koroidde yerleşebileceği gibi retina ve koroid birlikte de etkilebilir. Bazen koroidde diffuz kalınlaşma ortaya çıkabilir. Diffuz kalınlaşma klinikte çok net saptanamadığı için sadece ultrasonografi ve OKT ile saptanabilir. Derin koroid katlarını tutan izole lezyonlar, grimsi- sarı renkte 50-500 mikrometre boyutlarında izlenir. Koroiddeki lezyonlar subretinal aralıkta sıvı toplanmasına, ağır seröz eksudasyona veya subretinal neovasküler membran oluşumuna neden olabilir.⁴³

Retinaya ait bulgular: Retinit fokal veya diffuz olabileceği gibi bir veya birden çok segmentide etkileyebilir. Retinit, yumuşak eksuda ile karıştırılabilir. Ancak retinitte enflamasyon daha derin retina katlarının etkiler. Taze lezyonların kenarları belirsiz ve kabarıktır. Lezyon komşuluğunda hemoraji, damarsal genişleme veya kılıflanma olabilir.⁴³

Vaskülit: Retina venlerinin inflamasyonu ile flebit, arterlerin inflamasyonu ile arterit ortaya çıkar. Damar cidarında kılıflanma oluşabilir. Kılıflanmanın nedeni lökositlerin kan damarlarının dış katlarında birikimidir. Venlerdeki inflamasyon, venöz dönüşü engelleyerek retina içi hemoraji ve eksudaların oluşumuna; arterlerin inflamasyonu ise dolaşımı bozarak hipoksiye yol açar. Ağır iskemi varlığında neovaskülarizasyon gelişebilir.⁴³

Bunlarla birlikte sert veya yumuşak eksudalar, maküler ödem, epiretinal membran, lameller veya tam kat holler ve optik disk değişiklikleri arka üveitlerde görülebilen diğer arka segment bulgularıdır.⁴³ Arka segment tutulum şekillerine göre üveit nedenleri Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7: Arka üveit yapan nedenler

Fokal koroidit	Multifokal Koroiditler	Fokal Retinitler	Multifokal Retinitler
Toksokariasis	Histoplazmozis	Toksoplazmozis	Sifiliz
Nokardiozis	Vogt-Koyanagi-Harada	Onkoserkiasis Sistiserkozis	Sarkoidozis
Üveit maskeli send	Sarkoidozis	Meningokokkozis	Kandidiazis
	Serpijinöz, Birdshot, Multifokal korioretinopati,	Üveit maskeli send	Meningokokkozis
	Üveit maskeli send		Üveit maskeli send
Tüberkülozis	Sempatik Oftalmi	Rubella retiniti	Herpes Simplex virus, Sitomegalovirüs

2.6. ÜVEİT KOMPLİKASYONLARI

Üveitin oftalmolojinin sıkıntılı bir hastalık gurubunu oluşturmasının temelinde hem neden olduğu enflamasyon hemde tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilen ciddi komplikasyonlar yer alır. (Tablo 8)

Tablo 8: Üveit Komplikasyonları

Ön segment komplikasyonları	Arka segment komplikasyonları
Bant keratopati	Kistoid maküler ödem
Periferik ön sineşi ve/veya arka sineşi	Maküler lezyonlar
Katarakt	Vitreus kondansasyonu
Glokom	Retina dekolmanı
Hipotoni	Retina ve koroidde yeni damar oluşumu
	Optik nörit

2.6.1. Band Keratopati

Kalsifik band keratopati kalsiyum hidroksiapatit depositlerinin korneanın epitel bazal membranında ve Bowman tabakasında birikmesi nedeniyle meydana gelmektedir. Uzun süredir üveiti bulunan tüm gözlerde band keratopati gelişebilir. Özellikle JRA, toksokara canis'e bağlı üveitlerde ve fizik gözlerde band keratopatiye daha sık rastlanır.⁴⁴

Band keratopati genellikle interpalpebral aralıkta meydana gelir. Bowman tabakasının limbusa kadar tam uzanmaması nedeniyle gelişmekte olan band keratopati ile limbus arasında saydam kalan bölgelere rastlanabilir. Ayrıca korneal sinirlerin Bowman tabakasının deldiği bölgelerde küçük saydam kalan bölgeler biyomikroskopide 'İsveç peyniri' görünümüne neden olmaktadır.⁴⁴

Band keratopati görme keskinliğinde azalma ve yabancı cisim hissine yol açmıyorsa tedavi edilmesi gerekli değildir. Tedavide disodyum etilendiamin tetraasetat (EDTA) kullanılmaktadır. İlk olarak korneal epitel tabakası bir spatül yardımı ile kazınır ve %2-3'lük EDTA çözeltisi uygulanır. EDTA çözeltisi göz yüzeyi için tahriş edici olduğundan korneanın etkilenmeyen bölgelerine ve konjonktivaya uygulamamaya özen gösterilmelidir.⁴⁴

2.6.2. Katarakt

Üveiti bulunan hastalarda katarakt, enflamatuar sürece bağlı olarak veya tedavide kullanılan steroid tedavisine sekonder olarak gelişebilmektedir. Özellikle JRA'e bağlı üveitlerde, pars planitte, Fuchs heterokromik iridosiklitlerde daha sık izlenir. Üveite bağlı katarakt için ameliyat endikasyonları şunlardır: katarakta bağlı gelişen görme kaybı, olgunlaşmış katarakt, lensin neden olduğu enflamasyon ve toksoplazmoz, retinal vaskülit, KMÖ gibi arka segment izleniminin gerekli olduğu ve katarakt nedeniyle arka segmenti görmenin zorlaştığı vakalar. Üveitik gözlerde katarakt cerrahisi, genellikle daha kompleks ve ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olma ihtimali daha yüksektir. Üveitik gözlerde elektif bir göz içi cerrahisinin ön şartı, ameliyat öncesi 3 ay ya da daha fazla enflamasyonun olmamasıdır. Ancak lens materyaline bağlı enflamasyon meydana gelmişse acil katarakt cerrahisi endikasyonu vardır. Fakoanafilaksi, fakolitik glokom ve ekstrakapsüler lens ekstraksiyonundan arta kalan lens materyaline bağlı enflamasyon varlığında, enflamasyonun kontrol altına alınabilmesi için en kısa zamanda cerrahi yapılmalıdır. JRA'e bağlı üveitik olgular dışında genellikle arka kamara göz içi lensler iyi tolere edilmektedir. Perioperatif

dönemde enflamasyonun yoğun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Akrilik ve polimetilmetakrilat lensler, silikon veya polipropilen haptikli lenslere göre daha az enflamatuvar reaksiyona neden olmaktadır.⁴⁴

2.6.3. Üveitik Glokom

Üveitik oküler hipertansiyon yaygındır ve üveitin iyi bilinen bir komplikasyonu olan üveitik glokomdan ayırt edilmelidir. Üveitik oküler hipertansiyon, GİB'nin glokomatöz optik sinir hasar bulgusu olmaksızın normalden 10 mmHg ve daha fazla olmasıdır. Üveitik glokomda ise progresif nöroretinal rim kaybı ve tipik, çevresel, görme alanı defektlerine neden olan bir GİB artışı vardır. Üveitik glokomda GİB artışının muhtemel mekanizmaları tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9: Enflamasyonda göz içi basınç artışının muhtemel mekanizmaları

A. Sekonder Açık Açılı Glokom 1-Trabeküler tıkanıklık ve/veya trabeküler ağ zedelenmesi 2-Schlemm kanalı ve episkleral venöz dışı akımda tıkanıklık 3-Steroide sekonder 4-Hipersekresyon
B. Primer Açık Kapanması Glokomuna Yatkınlık
C. Sekonder Açık Kapanması Glokomu 1-Posterior sineşi ve pupil bloğu 2-Periferik anterior sineşi 3-Siliyer cismin öne doğru dönmesi
D. Önceden Var Olan Primer Açık Açılı Glokom
E. Birden Fazla Mekanizma

2.6.4. Hipotoni

Genel olarak hipotoni GİB'nin 5 mmHg ve altında olmasıdır. Düşük GİB kornea dekompensasyonu, katarakt, makulopati, koroid efüzyonu, optik sinir ödemi, irregular astigmatizma ve en sonunda fitizis bulbi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Üveitlerde hipotoni siliyer cismin inflamasyonu nedeniyle azalmış aköz üretimi, siliyer cismin dekolmanına yol açan siklitik membran varlığı ya da siliyer cismin atrofisi gibi birkaç mekanizma ile gelişebilir.⁴⁵

Üveitin erken dönemlerinde ortaya çıkan akut hipotoni genellikle geri dönüşümlüdür ve yoğun kortikosteroid-sikloplejik tedavisine genellikle yanıt verir. Siklitik membrana bağlı siliyer cisim dekolmanına bağlı gelişen hipotoni pars plana vitrektomi ve membranektomiye yanıt verebilir ve normal göz içi basıncı tekrar sağlanabilir. Ancak siliyer cisim fibrozisi ve atrofisine bağlı gelişen hipotonide başlangıçta agresif steroid tedavisine bağlı göz içi basıncı kısa bir süre korunabilse de uzun dönemde spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. İnataçlı hipotonilerde vitrektomi ve intraoküler silikon yağı enjeksiyonu oküler anatominin korunması ve GİB'nin yükselmesine yardımcı olabilir. Ancak olguların bir kısmında hipotoni tekrarlar ve tekrar silikon yağ enjeksiyonuna gerek duyulabilir.^{39,45}

2.6.5. Vitreus Kondensasyonu

Üveit atakları sonucu görmeyi bozan kalıcı vitreus kesafeti gelişebilir. Toksoplazmaya bağlı retinit ve pars planitli gözlerde daha sık gelişmekle birlikte bir çok vitrit olgusunda tanı belirsizdir. Uzun süreli medikal tedaviye yanıt vermiyor ve görmeyi engelliyorsa, arka segment lazer tedavilerine engel oluşturuyorsa vitreus kesafeti için pars plana vitrektomi endikasyonu konulabilir. Pars plana vitrektomi (PPV) 'ye tedavi edici etkinliği yanında vitritis nedenini saptamak için materyal elde etmeye yarayan tanısal bir işlem olarak da başvurulabilir.⁴⁴

2.6.6. Retina Dekolmanı

Pars planit, arka üveit veya panüveitle seyreden üveit tablolarında sıklıkla regmatojen, traksiyonel ve daha seyrek olarak da eksudatif retina dekolmanı gelişebilmektedir. Eksudatif retina dekolmanı, VKH ve poterior üveitte sıklıkla izlenirken, pars planitte traksiyonel dekolman sıklığı % 5-33, akut retinal nekrozda regmatojen dekolman sıklığı % 50-84 oranında izlenmektedir. Üveite bağlı regmatojen ve traksiyonel dekolman tedavisinde eksternal vitrektomi (skleral çökertme) veya kombine ameliyatlara uygulanabilir. Ancak akut retinal nekrozda skleral çökertme gözün ön segmentinde iskemiye yol açabileceğinden dolayı tercih edilmez. Akut retinal nekrozu ve sitomegalovirüs retinitine çok sayıda ve büyük retina yırtıkları eşlik

ettiğinden dolayı bu olguların cerrahisi oldukça zor olabilmekte, tamponad olarak silikon yağı kullanılmaktadır.⁴⁴

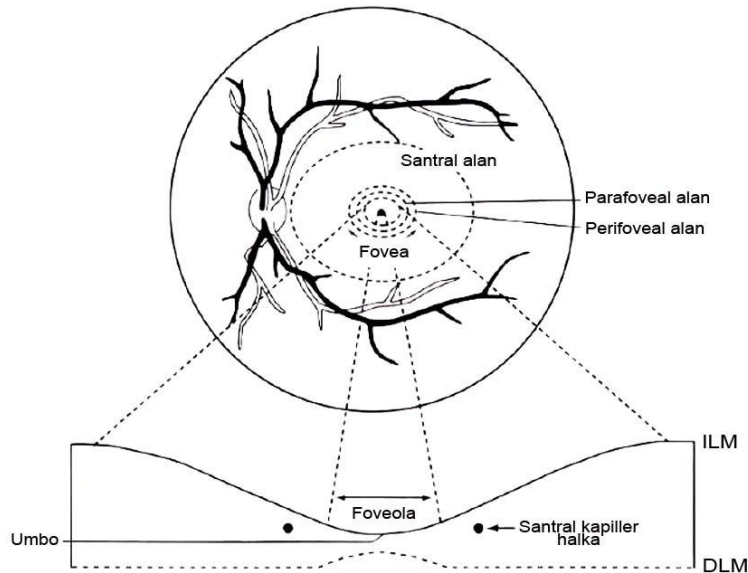
2.6.7. Retina ve Koroidde Yeni Damar Oluşumu

Behçet hastalığı, sarkoide bağlı panüveit ve pars planitte daha sıklıkla rastlanmakla birlikte kronik üveitlerde ciddi enflamasyon, ven tıkanıklıkları ve iskekiye bağlı olarak optik disk üzerinde veya başka bir yerde retinada yeni damarlar oluşabilmektedir. Tedavide öncelikle kortikosteroid ve immunsupresif ilaçlar ile enflamasyon baskı altına alınmalı, iskemik alanlara lazer fotokoagulasyon yapılmalıdır. Bunlara rağmen yeni damarlar gerilemiyorsa vitroretinal cerrahiye başvurulur.⁴⁴

2.6.8. Makula Ödemi

2.6.8.1. Makula Anatomisi

Optik disk temporalinde, temporal damar arkları arasında bulunan makula ortalama 5-6 mm çapındadır. Sarı nokta olarak da adlandırılan makula sinir lifi tabakasının bulunmaması, buna karşılık iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakası bulundurması ile retinanın diğer bölgelerinden histolojik olarak farklılık göstermektedir. Makula bölgesindeki dış pleksiform tabakaya Henle tabakası adı verilmektedir. Makroskopik olarak kesin sınırlarla belirlenemese de makula topografik olarak 4 alandan oluşmaktadır. (Şekil 3).⁴⁶



Şekil 3: Makulanın topografik anatomisi ⁴⁶

(Fundamentals and Principles of Ophthalmology, BCSC Section 2, AAO Copyright © 2011, den Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Fovea Santralis: Makulanın merkezi 1,5 mm'lik kısmıdır. Yüksek miktarda kon fotoreseptör bulunduğu için yüksek görme keskinliği ve renkli görmenin sağlanmasından sorumludur. Fovea santralis'te rod hücreleri bulunmaz.

Foveola: Fovea içerisinde 350 µm çaplı, kon hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu bölgedir. Gangliyon hücresi ve iç nükleer tabakadan yoksundur.

Parafoveal alan: Foveayı çevreleyen 500µmçapında halkasal bölgedir. Bu bölgede gangliyon hücre tabakası, iç hücre ve dış pleksiform tabakalar en kalındır.

Perifoveal alan: Parafoveal alanı çevreleyen 1500 µm genişlikte halkasal bölgedir. Makulanın dış sınırını oluşturmaktadır, 5,5 mm çapa sahiptir. Birkaç sıra gangliyon hücresi ve 6 sıra bipolar hücre tabakası bulundurmaktadır.

Retina, plazmadan 'kan-retina bariyeri' denilen sıkı-bağlantılar ile ayrılmıştır; kan retina bariyeri iki ana yapıdan oluşur.

1-Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu iki RPE arasındaki sıkı bağlantılardan (zonula okludens, zonula adherens) oluşur

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşur.

Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar.⁴⁶

2.6.8.2. Maküla Ödeminin Etyopatogenezi

Normalde elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak RPE tarafından kana verilmesi sonucu retina normal yapısını korumaktadır. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makulanın özel anatomik yapısına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikimi daha kolay olmakta ve makula ödemi gelişmektedir.

Makula ödemi santral görme kaybının en önemli nedenlerinden birisidir ve retinal vasküler, korioretinal, intraoküler enflamatuar hastalıklar gibi birçok hastalık grubunda ortak bir patoloji olarak karşımıza çıkar. Üveit hastalarında görülen MÖ en sık görme azalması nedenidir. (pediyatrik üveitlerde ise en sık görme azalması nedenlerinde MÖ'ne retina skarları ve glokomda eşlik etmektedir).⁴³

Üveitik MÖ genellikle HLA B27 (+) anterior üveitler, juvenil idiopatik artrit, intermediate üveitler (sarkoidoz, multipl skleroz, pars planit) , posterior üveitler (Behçet ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıklara bağlı), Irvine Gass sendromu, Birdshot

retinakoroidopati ve enfeksiyöz retinitlerde meydana gelir ama herhangi bir kronik üveitte de ortaya çıkabilir.⁴⁷

İç-dış kan retina bariyerinin bozulması ve RPE'nin pompa fonksiyonunun bozulması sonucu MÖ gelişmektedir. Üveitik MÖ 'de en önemli mekanizma altta yatan üveitik süreçte sekonder olarak ortaya çıkan prostaglandinler, lökotrienler, protein kinaz C, interlökinler, tümör nekrozu faktörü ve VEGF gibi inflamatuvar sitokinlerin iç-kan retina bariyerinin bütünlüğünü bozmasıdır.⁴⁸

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve MÖ'ne yol açan diğer mekanizmalar şunlardır.⁴⁹⁻⁵⁰

A. Metabolik Faktörler: Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retinabariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retinakapillerlerinden sıvı sızarak, makulada fokal ya da diffuz kalınlaşmaya neden olurlar.

B. İskemik Faktörler: Bir retina ven ya da ven dalının tıkanıklığı sonucu iç kan-retinabariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve makula ödemi oluşur. Koroidin iskemik hastalıklarında ise, koroidal nonperfüzyon sonucu retinapigment epiteli hasarına, yani dış kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, makula ödemi oluşur. Retina ven tıkanıklıkları, hipertansiyon, gebelik toksemisi, Coats hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, koroid tümörleri gibi hastalıklarda görülen makula ödeminde bu mekanizmanın rolü vardır.

C. Mekanik Faktörler: Epiretinal membran oluşumu, retina kapillerlerinde çekinti yaparak sızmaya neden olur. Afakik makula ödeminde de, vitreomaküler traksiyonun ödeme neden olabileceği bilinmektedir. Kapiller yataktan sızmaya yol açan mekanik faktörlerle iç kan-retina bariyeri bozulmaktadır.

D. Hidrostatik Faktörle: Malign hipertansiyonda olduğu gibi intravasküler basıncı artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem iç hemde dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödeminde yol açar.

E. Enflamatuvar Faktörler: İnflamatuvar mediyatorler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması durumunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur. Afakik ve psödo fakik kistoid makula ödemi, pars planitis, Behcet hastalığı, Harada hastalığı, vitrektomi ve travma sonrası makula ödemlerinde bu mekanizmanın rolü büyüktür.

F. Herediter Faktörler: Retinis pigmentosa, otosomal dominant kistoid makulaödemi gibi herediter hastalıklarda, nedeni tam bilinmeyen perifoveal retinakapillerlerinden ve retina pigment epitelinden sızma olmaktadır.

G. Toksik Faktörler: Bazı ilaçların makula ödemeine yol açabildiği bilinmektedir. En tipik örnek olan epinefrin, afak hastalarda muhtemelenprostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle makula ödemeine yol açmaktadır.

MÖ retinal damarlardan veya RPE'nden oluşan sızıntı sonucu tipik olarak dış pleksiform tabakada yerleşmeye eğilim göstermektedir. Üveitte MÖ gelişimi için bazı bilinen risk faktörleri de vardır. Örneğin üveit ile birlikte mikroalbuminüri varlığı ve ileri yaş önemli risk faktörleridir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların eşlik ettiği üveit hastalarında MÖ daha erken gelişebilmektedir.⁴³ Sigara özellikle intermediyer üveit ve panüveitlerde MÖ prevalansını arttırır.⁵¹

Enflamatuar durumlarda oluşan makula kalınlaşmasının ana nedeni inflamasyona sekonder oluşan makula ödemidir. Ancak inflamatuar koroidal vaskularizasyon, inflamatuar epiretinal membrana bağlı oluşan vitromaküler traksiyon, papilödemin devamlılığı ile oluşan retinal kalınlaşma veya steroidlerin yoğun kullanılmasına bağlı gelişebilen santral seröz koryoretinopatiye bağlıda makula kalınlaşması olabilir.⁵²

2.6.8.3. Maküla Ödeminin Tanısı

Fundus muayenesinde retinada kalınlaşma, fovea reflexinde silikleşme ve fovea etrafında intraretinal kistik değişiklikler saptanabilir. Makula ödeminin kantitatif değerlendirme ve takibinde spektral domain OKT ve flöresein anjiyografi (FFA) en önemli tanı araçlarımızdır.⁴³

Non-invasive, tekrar edilebilir ve sensitif tanı aracımız olan OKT maküler ödem tanısında altın standarttır. İç veya dış pleksiform tabakalardaki sıvı birikimini, fotoreseptör iç-dış segment çizgisinin yapısı ile ilgili bilgileri, subretinal sıvı varlığını, hiperreflektif noktaların varlığı, vitromaküler traksiyonun varlığı gibi hastalığın tanı, tedavi ve prognozu konusunda bizlere çok önemli bilgiler veren lezyonları çok iyi gösterir.⁵²

Üveitik MÖ'nde OKT kullanımı ile ilgili Markomichelakis ve arkadaşları 3 temel OKT görüntüsü tariflemiştir. Bunlar; kistoid makula ödemi, sünger görünümünde diffüz retinal kalınlaşma ve seröz retina dekolmanıdır.⁵³ Başka bir çalışmada OKT ile

ölçülen KMÖ kalınlığı ile flöresein anjiyografik sızıntı arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Görme keskinliği ile santral kalınlık arasındaki korelasyon sadece kistoid grupta anlamlı olarak bulunmuştur.⁵⁴

Fundus flöresein anjiyografimaküler ödem tanısında ve takibinde bir başka önemli tanı aracımızdır. Bazı son dönem çalışmalarda inflamatuvar maküler ödem tanısında OKT ve FFA bulgularında çelişkili sonuçlarda bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 255 hastada (479 göz) %40 anjiografik olarak maküler ödeme bağlı sızıntı izlenirken OKT de ödem tespit edilmemiştir. Tam tersi olarakta %34 hastada OKT'de maküler ödem izlenirken FFA'da herhangi bir bulgu saptanmamıştır.⁵⁵

Bu sonuçlarda teknik hataların sonucu etkilemiş olduğu düşünülse de inflamatuvar olmayan maküler ödemlerde OKT ile FFA arasındaki çelişkili sonuçlar için Gaucher ve ark. çok yavaş olan protein sızıntısı ve ödemin intraselüler lokalizasyonu gibi birkaç olası mekanizma öne sürmüştür.⁵⁶

Maküler ödemin yanı sıra FFA inflamatuvar retinal lezyonların tanısında eşlik eden vaskülitin (venöz, arteryel, miksed tip veya oklusif) değerlendirilmesinde çok önemli bilgiler vermektedir. Üveitin etiyojisi hakkında önemli ipuçları vermekle birlikte preretinal, prepapiller veya koroid neovaskularizasyonlarının tanısında da çok yardımcıdır. Diğer taraftan maküler iskemi tanısında altın standarttır. Ayrıca tedaviye verilen terapötik yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir.⁵²

2.7. ÜVEİTİK MAKÜLER ÖDEMDE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Tedavi yaklaşımının birinci basamağı kapsamlı bir tıbbi hikaye alınması, sistemlerin tam olarak sorgulanması ve eksiksiz bir oküler muayene ile başlar. Tedavinin yönlendirilmesinde infeksiyöz ve paraneoplastik nedenlerin ekarte edilmesi büyük öneme sahiptir. Zira bu patolojilerin tedavisi direkt olarak infeksiyonun ve neoplazinin tedavisini içerir. Yine tedavi hasta ile tartışılmalı ve yakın - uzun dönem tedavi amaçları hastaya uygun bir dilde anlatılmalıdır.⁵⁷ Üveitte tıbbi tedavinin amacı enflamasyonun etkin bir biçimde kontrol altına alınarak, kontrol edilemeyen enflamasyondan kaynaklanabilen yapısal ve fonksiyonel komplikasyonlara bağlı (katarakt, glokom, KMÖ ve hipotoni) görme kaybı riskini ortadan kaldırmak ya da azaltmaktır. Uygulama yolu ve dozaj belirlenirken sistemik tutulum, yaş, bağışıklık durumu, yan etki toleransı ve tedaviye yanıt gibi faktörler dikkate alınmalı ve hastaya özgü tedavi şeması oluşturulmalıdır.³⁹

Üveitik makula ödemi tedavisinde öncelikli hedef intraoküler enflamasyonun lokal veya sistemik ilaçlarla kontrol altına alınmasıdır. İntraoküler enflamasyonun derecesi ile tedaviye yanıt arasında ciddi bir korelasyon mevcuttur.¹¹

Görme kaybının derecesi maküler ödemin lokalizasyonuna, ciddiyetine ve süresine bağlı değişkenlik gösterir. Üveitik MÖ'de erken dönemlerde tedaviye daha iyi cevap verir. Görme azlığına neden olmayan subklinik üveite bağlı MÖ'nin tedavi edilmesi tartışmalıdır. Eğer aktif inflamasyon varsa öncelikle bu kontrol altına alınmalıdır. MÖ bilateral ise sistemik tedavi ön plana çıkmaktadır. Tek taraflı MÖ'nde sistemik yan etkiler göz önünde bulundurularak topikal, subkonjonktival, subtenon, peribulber, intravitreal enjeksiyon ve implantlar şeklinde lokal uygulamalar öncelikli tercihimizdir.⁴³

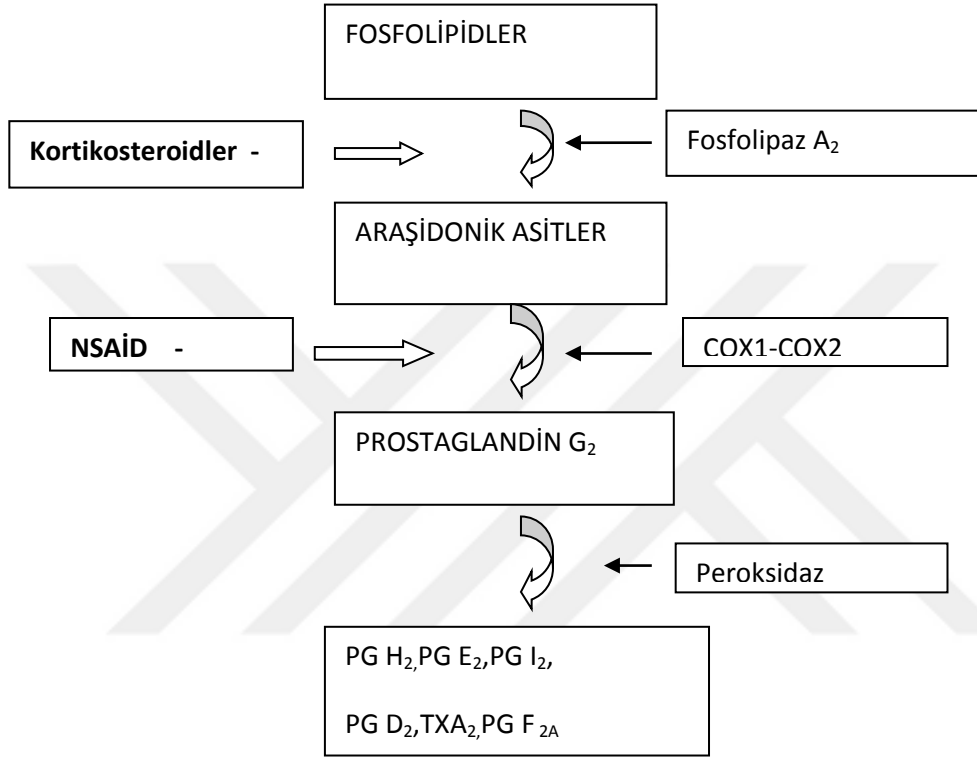
2.7.1. Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) siklooksijenaz (COX) enziminin 1 ve 2 numaralı izoformlarını ya da yalnızca COX 2'yi inhibe ederek enflamasyona aracılık eden prostaglandinlerin sentezini azaltırlar. Neredeyse tüm hücrelerde bulunan COX-1'in midenin hücrel korunması, trombosit agregasyonu ve böbrek fonksiyonları gibi hücrel metabolik olaylara katılırken COX-2'nin enflamasyona aracılık ettiği düşünülmektedir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin trombosit fonksiyonları üzerine etkileri daha azdır ve ikincil gastrointestinal yan etkileri daha azdır; ancak kardiyovasküler olay riskindeki artış nedeniyle oküler enflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanımı sınırlıdır. Kronik iridosiklit tedavisinde (özellikle JIA ile ilişkili iridosiklit) ve KMÖ tedavisinde sistemik NSAID'lerin etkili olduğunu gösteren birtakım çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu ilaçlar idame tedavisinde daha düşük doz topikal kortikosteroid dozlarının kullanılmasına olanak tanıyabilirler. Topikal NSAID'lerin oküler enflamatuar hastalıklardaki kullanımı daha da sınırlıdır. Topikal olarak NSAID'ler postoperatif psödo fakik KMÖ tedavisinde kullanılabilirler.³⁹ Bunların üveitik MÖ'ndeki etkinlikleri henüz yerleşmemiştir.

2.7.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler üveit tedavisinde kullanılacak ilk seçenek ilaçlardır. Kendilerine özgü reseptörler ile hücre yüzeyine bağlanırlar, nukleusa taşınırlar, DNA transkripsiyonunu etkiler ve mRNA üretimini değiştirirler. Böylece hücre proteinlerini etkilerler. Bu değişiklikler ile geniş yelpazeli bir immüsupresyon ve antienflamatuar

etki meydana getirirler. Kortikosteroidler fosfolipaz A₂'yi inhibe ederek, membran lipidlerinin araşidonik asite dönüşümünü engelleyerek etkili olurlar (Şekil 4). Yerel olarak hücre içi ve hücreler arası ödemi azaltır, makrofaj aktivitesini baskılar ve lenfokin üretimini azaltırlar. Sistemik olarak, dolaşıma T hücrelerini salgılatır (sitotoksik ve toplanma fonksiyonlarının inhibisyonuyla) ve polimorfonükleer lokositlerin enzimatik ve fagositik aktivitesini inhibeederler.⁵⁷



Şekil 4: Steroidlerin etki mekanizmaları

Kortikosteroid tedavisinin çok sayıda komplikasyonu vardır ve söz konusu komplikasyonlar her türlü uygulama yolunda ortaya çıkabilir. Bu nedenle kar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kortikosteroidler kronik alevlenmeleri olan hastalarda her zaman endike değildir. Aynı durum Fuchs heterokromik iridosikliti, maküler ödemin eşlik etmediği pars planit ya da periferik toksoplazmik lezyonlar içinde geçerlidir. Tedavinin doz ve süresi hastaya göre ayarlanmalıdır. Genellikle tedavi başlangıcında yüksek doz kortikosteroid tercih edilmeli ve enflamasyonun baskılanmasıyla birlikte doz aşamalı olarak azaltılmalıdır. Kortikosteroid tedavisinin komplikasyon ve olası yan etkilerinin azaltmak için hastalar enflamasyonu kontrol eden en düşük dozda tutulmalıdırlar.

Tablo 10: Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve yan etkileri

İlaç	Etki Mekanizması	Komplikasyonları
Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none">- Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının inhibisyonu- Kompleman seviyesinin düşmesi- Lenfosit migrasyonunda azalma- Vazoaktif aminlerin ve interlökinlerin üretiminde azalma- Monosit sirkülasyonunda azalma- Azalmış makrofaj aktivitesi	<ul style="list-style-type: none">- Topikal- Göz içi basıncında yükselme- Katarakt gelişimi- Punktat keratopati- Uyum paralizisi- Korneal ve skleral incelme- Perioküler- Ptozis- Tenon kapsülü skarlaşması- Skleral perforasyon- Optik sinir yaralanması- Kanama, abse- Sistemik- Kilo kaybı, sıvı retansiyonu, peptik ülser, osteoporoz, aseptik nekroz, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, mental durum değişikliği, bozulmuş yara iyileşmesi, menstrual düzensizlikler.

Kortikosteroidler üveitik MÖ tedavisinde topikal, perioküler, intravitreal veya sistemik yol ile uygulanabilmektedirler.

2.7.2.1. Topikal Uygulama

Topikal kortikosteroid damlaların birincil kullanım alanı aslında anterior üveitlerdir. Maküler ödem tedavisinde sınırlı kullanım alanları vardır. Psödo fakik ya da afakik hastalarda vitritis ve maküler ödem durumunda da faydalı etkileri bulunmaktadır. Spondiloartropatlere bağlı akut anterior üveite bağlı gelişebilen hafif MÖ olgularında topikal deksametazon damlalarının etkin olduğu görülmüştür.⁵² Üveite bağlı arka segment komplikasyonlarında diğer uygulama yöntemler tercih edilmelidir.

2.7.2.2. Perioküler Uygulama

Tek taraflı-asimetrik, intermediate veya arka üveitlerde inflamasyonu ve makula ödemi kontrol altına alabilmek için ilk planda tercih edilmelidir. Bunun dışında bilateral arka üveitte sistemik kortikosteroid kullanımı kontraendike olduğu zaman, topikal veya sistemik tedaviye hasta uyumu düşük olduğu zaman ve üveitli gözlere cerrahi uygulanacağı zamanda tercih edilmelidir. Topikal uygulamaya göre lens arkasında daha yüksek terapötik konsantrasyonlara ulaşılabilir. Triamsinolon asetonid (40 mg) ve metilprednizolon asetat (40-80 mg) bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır. Perioküler enjeksiyonlar için transseptal veya subtenon tekniği kullanılabilir. Enfeksiyöz kaynaklı üveitler ve skleranın zayıflaması ve perforasyonuna sebep olabilmesi nedeniyle nekrotizan skleritte perioküler steroid kullanımı kontraendikedir.^{17,39}

Perioküler kortikosteroid uygulamalarına bağlı katarakt gelişimi farklı yayınlarda yaklaşık %17 gibi oranlarda bildirilmiştir. Tek bir uygulamada GİB artış riski ve katarakt riski nipten az olup tekrarlayan uygulamalarda risk belirgin olarak artmaktadır.⁵⁸⁻⁶⁰

2.7.2.3. İntravitreal Uygulama

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonun perioküler uygulama yoluna göre MÖ tedavisinde daha etkin bir yol olmakla birlikte daha fazla yan etki profiline sahiptir.⁶¹ Katarakt gelişme riski tekrarlayan enjeksiyonlarla birlikte yüksektir. GİB yükselme riski %20–60 olarak bildirilmektedir. Glokom riski tekrarlayan enjeksiyonlarla birlikte özellikle genç hastalarda ve non-inflamatuvar MÖ tedavisinde daha yüksektir.⁶²⁻⁶³

2.7.2.4. İntravitreal Uzun Salınlı Kortikosteroid İmplantlar

İntravitreal kullanılan steroidlerin etki süresinin kısa, reversibl ve aynı zamanda da önemli yan etkilerinin olması nedeni ile, etki sürelerinin daha uzun olduğu varsayılan bazı uygulama yolları araştırılmaya başlanmıştır.⁶⁴ Bu konuda, ilaç taşıyıcıları ya da platformları geliştirilmeye başlandı. Ancak göz içine uygulanacak olan ilaçların bazı önemli özelliklerinin olması gerekmektedir.

- İskemiye bağlı enflamasyona etkili olmalı.
- Ödem çözücü özellik taşımalı.
- Doku hasarını azaltmalı.
- Yan etkileri olmamalı.

- Toksik olmamalı.
- Yarı ömrü uzun, etkisi kalıcı olmalı.
- Kullanımı kolay olmalı.
- Gerektiğinde vücuttan uzaklaşmalı.

İlaçların üzerinde yer aldığı ve yavaş yavaş serbestleştirildiği platformlar, uzun yıllardır, değişik amaçlar ile geliştirilmektedir. Bunları sayıları ve özellikleri her geçen gün artmaktadır. Bu teknoloji oftalmoloji alanına yönelik olarak da giderek yaygınlaşmaktadır.

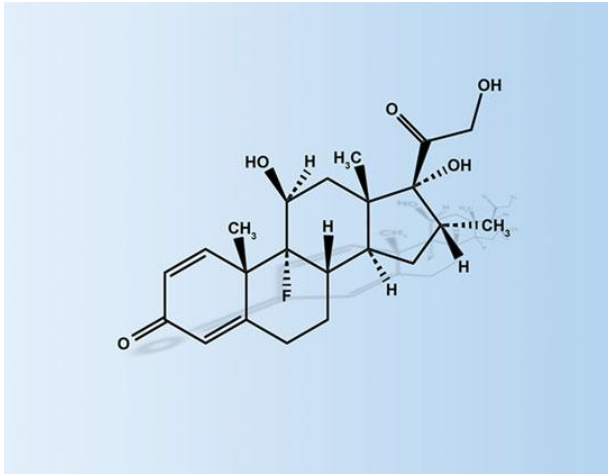
İntravitreal steroidlerin intraoküler uygulanmasında uzun salımlı ilaçların yavaş yavaş serbestleştirildiği platformlar geliştirilmiştir. Klinikte ilk uygulanan implant fluosinolon asetonidin 0,59 mg dozda intravitreal implantı (Retisert, Bausch & Lomb, Rochester, NY) olmuştur. İmplantasyonu sklerotomi ve göz duvarına sütürasyon gerektirmektedir ve etki süresi yaklaşık 30 aydır. 2005 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından kronik non-enfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salımlı implanttır. Diyabetik maküler ödem (DMÖ) için yapılan randomize klinik çalışmalarda orta dönem anatomik ve vizüel sonuçlar olumlu olarak gözlenmiş, katarakt gelişimi ve GİB artışı çok yüksek oranda bulunduğu için günlük pratiğimizde DMÖ için pek tercih edilmemektedir.⁶⁵ DMÖ tedavisine yönelik olarak kullanılan, yaklaşık bir yıl etkili başka bir fluosinolon asetonid implantı (Iluvien, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) 0,2 µg/gün ve 0,5 µg/gün salımlı dozlarda, randomize, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada sham enjeksiyona göre görme keskinliği artışı ve makula kalınlığındaki azalma 0,2 µg (düşük doz) ve 0,5 µg (yüksek doz) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak yan etki profili düşük dozda daha iyi olarak bildirilmiştir.⁶⁶ Bu konuda en çok kabul gören ve uygulanan implant Ozurdex® (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) dir.

Tablo 11: FDA onayı olan intraoküler kortikosteroid implantları

İmplant	İçerik	İmplantasyon Yöntemi	Boyutu	Salınım Zamanı
Ozurdex	Deksametazon	22 gauge özel aplikatör	0.46 mm çapında 6 mm uzunluğunda	6 aya kadar
Retisert	Fluosinolon asetonid	Cerrahi işlem	1.5 mm çapında, 6 mm uzunluğunda, 2 mm genişliğinde	2,5 yıla kadar
Iluvien	Fluosinolon asetonid	25 gauge iğne ile enjeksiyon	3.5 mm × 0.37 mm boyutunda	2.5 yıla kadar

2.7.2.4.1. Yavaş Salımlı İntravitreal Deksametazon İmplant

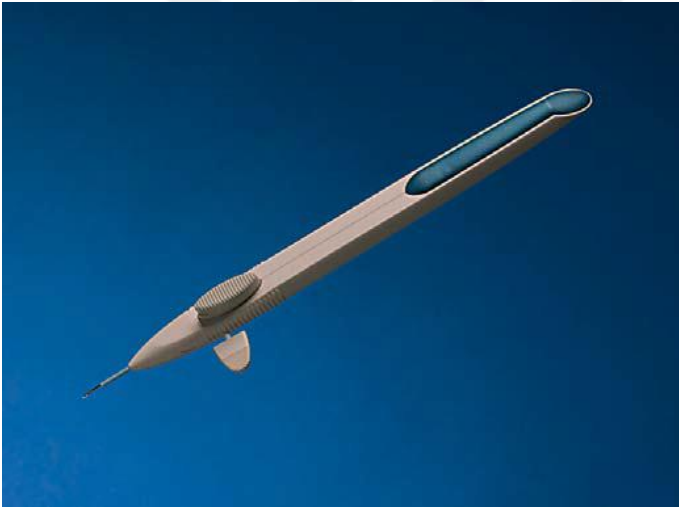
Deksametazon antiinflamatuvar etki açısından kortizole göre 25 kat daha güçlü olan sentetik bir kortikosteroiddir.⁶⁷ Yapısı genel olarak kortizole benzemekle birlikte kortizolden farklı olarak 3 modifikasyon içerir: 1 ve 2. karbonlar arası bir ekstra çift bağ, bir 16 metil grubu ve bir 9-floro grubu (Şekil 5).



Şekil 5: Deksametazonun kimyasal yapısı

Bu modifikasyonlar deksametazonun glukokortikoid reseptörlerine olan afinitesini artırmış böylece deksametazonun etki gücünü arttırmıştır. İntravitreal olarak uygulanan diğer kortikosteroidlere göre deksametazonun antiinflamatuvar gücü triamsinolon ve fluosinolon asetonide göre 5 kat daha fazladır.⁶⁸

Deksametazonun vitreus içine enjekte edilmesiyle uzun süredir oftalmoloji pratiğinde bilinen bir tedavi modalitesi olmasına rağmen deksametazonun intravitreal yarı ömrünün kısa olması (yaklaşık 3 saat) amaçlanan uzun süreli etki açısından sorun oluşturmuştur.⁶⁹⁻⁷⁰ Uzun süreli etki amaçlanarak geliştirilen Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA) yavaş salınımlı bir intravitreal deksametazon implantıdır. Bu implant 700 µg deksametazon içermektedir ve 22G'luk özel bir aplikatör ile pars planadan vitreye enjekte edilmektedir (Şekil 6).⁷¹ Yavaş salınımlı formülasyonun polimer yapısı glikolik ve laktik aside parçalanıp sonrasında su ve karbondioksit dönüşürken deksametazonun, implanttan 6 aya kadar salınmasını sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir.⁷² Böylece sonraki implantasyonlar öncekinin cerrahi olarak çıkarılmasına gerek kalmadan güvenle yapılabilir. Ülkemizde retina ven tıkanıklıkları ve non-enfektif posterior üveit endikasyonlarının yanında endikasyon dışı olarak makula ödemi sebep olan diğer hastalıklarda da yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 6: İntravitreal deksametazon implant (ozurdex)

Steroidler genel olarak kana geçtiklerinde, serum albüminine bağlanırlar ve hedef bölgeye bu şekilde ulaşırlar. Orada, hücre membranından basit diffüzyon ile geçerek, sitoplazmadaki özel reseptörlere bağlanmak sureti ile nükleusa kadar taşınırlar. Birçok steroid, karaciğer hücresi tarafından lipid ve suda çözünen metabolitlere değiştirilir ve sonuçta, suda çözülmüş olarak idrardan atılırlar. Bu nedenle suda çözünürlük özelliği, emilim, dağılım ve atılım açısından bir steroidde bulunması gereken en önemli özelliklerden birisidir. Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmak zorunda kalınmaktadır ve bunların bir çoğunda oküler

toksinite göstermektedir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması gibi önemli bir üstünlüğü bulunmaktadır.⁷³

Hayvan çalışmalarında deksametazonun retina ve vitreusta 60. günde pik konsantrasyona ulaştığını, ilk 2 aydan sonra 4.aya kadar steroid konsantrasyonunun nispeten azaldığı ve 6 aya kadar etkin dozda kaldığı gösterilmiştir.⁷² İntravitreal deksametazon implantın vitrektomize ve non-vitrektomize gözlerdeki farmakokinetik profili benzerdir.⁷⁴ Bu açıdan vitrektomize gözlerde daha hızlı temizlenenve etkisi sonlanan triamsinolon asetat gibi benzer ajanlara göre üstündür.⁷⁵ İntravitreal deksametazon implant perioküler enfeksiyonu olan, ileri glokomlu hastalar ve arka kapsülü intakt olmayan hastalarda (implantın ön kamaraya migrasyon riski) kontraendikedir.

Deksametazon triamsinolon asetonid ve fluosinolon asetonide göre daha az lipofilik olduğu için trabeküler ağ ve lenste daha az birikir. Bu nedenle steroidde bağlı göziçi basıncı artışı ve katarakt görülme riski deksametazon tedavisinde triamsinolon asetonid fluosinolon asetonide göre daha azdır.⁷⁶

Deksametazon implantın güçlü etkisi, etki süresinin uzunluğu, doz sürekliliği, biyo-uyumlu ve biyo-çözünürlük özelliğe sahip olması, implantın geri alınmasının gerekmemesi ve yan etkilerinin az olması diğer intravitreal steroidlere göre en önemli avantajları olarak değerlendirilebilir.⁷⁷⁻⁸¹

2.7.2.5. Sistemik Steroidler

İnflamatuvar MÖ tedavisinde oral prednizon genellikle görmeyi tehdit eden bilateral olgularda ve topikal tedaviye dirençli MÖ tedavisinde endikedir. Görmeyi tehdit eden kronik üveit vakalarında, topikal kortikosteroidler yeterli gelmediğinde veya sistemik hastalığın tedaviye ihtiyacı olduğunda, sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Pek çok oral kortikosteroid formülasyonu bulunmakla beraber en sık kullanılan prednizolondur. Eğer tedavi 3 aydan uzun süreli ise immunmodülatör tedavi (İMT) endikedir.³⁹

Görmeyi tehdit eden kronik bilateral posterior üveitte sistemik steroidler birinci basamak tedavimizi oluşturmaktadırlar.⁵⁵ Hastaların çoğu 1-2 mg/kg/gün oral prednizon kullanımınave hastalık sakinleşene kadar her 1-2 haftada aşamalı şekilde doz azaltılmasına ihtiyaç duyarlar. Yan etkileri en aza indirebilmek için oküler enflamasyonu kontrol edebilecek en düşük doz hedeflenir. Bu doz 5-10 mg/gün'den fazla olmamalıdır. Eğer 5-10 mg/gün'den daha yüksek doza ihtiyaç duyulursa

kortikosteroidi azaltan İMT kullanılmalıdır.³⁹ Şiddetli başlangıçlı ciddi non-enfeksiyöz arka üveit veya panüveit vakalarında, intavenöz yüksek doz pulse metilprednizolon (1 gr/gün/1 saat içinde) tedavisi 3 gün boyunca uygulanabilir ve ardında 1-1.5mg/kg/gün olarak başlanıp aşamalı bir şekilde azaltılacak olan oral prednizon tedavisine geçilebilir.³⁹

Makulanın anatomik olarak düzelmesine ve optimal görme keskinliğine ulaşıncaya kadar genelde yüksek doz tedavi önerilir. Sonrasında tedricen azaltılır. Son dönem bazı OKT çalışmalarında oral steroid tedavisiyle MÖ'deki iyileşmenin perioküler steroid tedavisinde göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir ve bu yüzden bazı klinizyenler özellikle de hızlı bir iyileşme gerekiyorsa oral yolu tercih edebilmektedirler.⁸² Bununla birlikte peptik ülser, osteoporoz, aseptik nekroz, kilo arışı, hiperglisemi, sistemik hipertansiyon, kas güçsüzlüğü, glokom ve katarakt gibi ciddi yan etki profili nedeniyle sistemik steroid tedavisinin mümkün olan en düşük dozda tutulmasını savunan bir grupta vardır.⁸³

2.7.2.6. İmmünomodülatör İlaçlar

Uzun dönem sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı komplikasyonlar ile ilgili kanıtlar çoğaldıkça İMT kortikosteoid tedavisinin dozunu azaltmaya imkan vermesinden dolayı her geçen gün daha fazla kullanılmaktadır. Bu ajanların enflamasyondan sorumlu olan hızlı bölünen lenfosit hücrelerini öldürerek etki ettiği düşünülmektedir.³⁹ Üveitte İMT ilaçların kullanımı ile ilgili genel kabul edilen endikasyonlar şu şekildedir³⁹:

- Görmeyi tehdit eden intraoküler enflamasyon
- Kortikosteroid tedavisine yetersiz yanıt
- Oral kortikosteroidlere bağlı ciddi yan etkilerin gözlenmesi
- 5-10 mg/gün dozundan daha fazla olacak şekilde kronik kortikosteroid kullanımının gerekli olduğu olgular (en az 3 y süresince)
- Tek başına kortikosteroid tedavisine yanıtının yetersiz olacağı bilinen oküler enflamatuvar hastalıklar (Behçet üveiti, serpijinöz koroidopati, birdshot koroidopati, sempatik oftalmi, VKH sendromu...)

İmmüsupresif ilaçların başlangıcından haftalar sonra bile herhangi bir terapötik cevap alınamayabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla çoğu hastada immüsupresif ilaçlar etki etmeye başlayana dek kortikosteroid tedavisine devam edilmeli, o noktadan sonra kortikosteroid dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Hastalar immüsupresif ilaç kullanımı ile ilgili oluşabilecek potansiyel komplikasyonlardan dolayı bu konuda deneyimli bir hekim tarafından yakından izlenmelidir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi testler düzenli olarak istenmelidir. Ciddi yan etkileri nedeniyle hekimin immüsupresif tedaviye başlamadan önce hastadan kapsamlı bir bilgilendirilmiş onam formu alması unutulmamalıdır.

2.7.2.8. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

İnflamatuar maküler ödeme neden olan hastalıklarda karbonik anhidraz inhibitörlerinin MÖ tedavisinde etkin olduğunu gösteren bazı randomize çalışmalar mevcuttur.⁸³⁻⁸⁴ Asetazolamidin RPE'de karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek RPE'den sızıntıyı azalttığı düşünülmektedir. Özellikle 55 yaş altı hastalarda daha etkin olduğu bildirilmiştir.⁸⁵

2.7.2.9. Vitrektomi

Üveitli olgularda PPV endikasyonları üç ana başlıkta toplanabilir:⁴³

1. Tanısal vitrektomi
2. Üveitin tedavisi (Göz içi parazit, yabancı cisim veya bazı endoftalmiler)
3. Üveit komplikasyonlarının tedavisi

Tanısal vitrektomi, medikal tedaviye yanıt alınamayan ve ciddi görme kaybı tehdidi olan üveit olgularında sitolojik, mikrobiyolojik ve patolojik yöntemlerle incelenmek üzere vitre ve/veya retinal biyopsi alma işlemidir. Biyopsi materyalinden üveitin nedeni olarak virüs, bakteri, veya mantar gibi mikroorganizmalar, lenfoma başta olmak üzere koroid veya retinayı tutan neoplastik hastalıklar veya otoimmün bir hastalık belirlenerek spesifik bir tedavi yapma olanağı elde edilir.⁴³

Üveitli olgularda vitrektominin, üveit ataklarının sayı ve şiddetini veya medikal tedavi gereksinimini azaltmak amacıyla kullanımı oldukça tartışmalı bir durumdur. Yapılan bir çalışmada üveitik MÖ tedavisinde pars plana vitrektomi (iç limitan membran soyulması+ intravitreal triamsinolon enj.) sonrası %22 hastada görme keskinliğinde düşüş, %44 hastada ise FFA 'da MÖ'de azalma tespit edilmiştir.⁸⁷

Yine başka bir çalışmada cerrahi olarak arka vitre ayrılmasının maküler ödem ve görme keskinliği üzerinde olumlu etkisi olduğunu bildirilmiştir.⁸⁸

Yine PPV'nin pediatrik olgularda MÖ üzerinde olumlu etkisinin olduğu ayrıca sistemik immunsupresif tedavide doz azaltılmasına olanak sağladığı yönünde çalışmalar mevcuttur.⁸⁹ Farklı endikasyonlarla vitrektomi yapılan olgularda üveitin seyrinde iyileşme ve medikal tedavi gereksiniminde azalma olduğunu bildiren benzer çalışmalar olmasına karşın, bu konuda yeterli randomize kontrollü çalışma henüz yoktur.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde Nisan 2013- Şubat 2017 tarihleri arasında non- enfeksiyöz üveite bağlı makula ödemi nedeniyle tek doz veya birden fazla intravitreal deksametazon implant uyguladığımız ve sonrasında en az 6 ay takip ettiğimiz hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. 21 hastanın (11 erkek, 10 kadın) 27 gözü çalışmaya alındı. Kurum etik kurul onayı alındıktan sonra (HNEAH-KAEK 2017/KK/14) çalışma 1964 Helsinki Bildirgesi etik standartlarına uygun olarak yürütüldü. Hasta ve hasta yakınları intravitreal enjeksiyonun olası risk ve yan etkileri hakkında detaylı olarak bilgilendirildikten sonra mevcut onam formlarıyla yazılı onamları alındı. On sekiz yaş altı hastalar, gebe- emzirme dönemindeki hastalar, ileri glokomlu hastalar, daha önce anti-VEGF tedavisi almış olanlar ve enfeksiyöz nedenlere bağlı üveit gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif tüm olguların Snellen eşeline göre EİDGK ölçüldü. İntravitreal enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda ve tekrar EİDGK ölçülerek kaydedildi. İstatistiksel analiz için, Westheimer'in tanımladığı şekilde Snellen eşeline göre alınan görme keskinliği değerinin ondalık gösteriminin eksi logaritması alınarak logMAR değeri hesaplandı. Bütün olguların; yarıklı lamba biyomikroskopi ile ön segment yapıları değerlendirildi ve 90D lens ile dilate fundus muayeneleri yapıldı. Gün içindeki değişikliklerden etkilenmemek amacıyla Goldman aplanasyon tonometri ile GİB'in sabah 09-10 saatleri arasında, aynı biomikroskopta ve aynı kişi (NTD) tarafından ölçüldü.

Daha yüksek çözünürlüğü olan ve hızlı tarama yapabilen RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) FD-OKT sistemi ile intravitreal enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı hesaplandı. RTVue-100 FD-OKT; 840 nm dalga boyunu kullanıp saniyede 26.000 A mod tarama yaparak retinada 5 µm derinlikte ve 15 µm genişlikte çözünürlüğe sahip görüntüler elde edilmesini sağlamaktadır. Tüm ölçümler aynı kişi (NTD) tarafından aynı cihazla yapıldı. Enjeksiyon sonrası 1 ay,3. ay ve 6. ayda ve sonraki her kontrollerinde OKT ölçümleri tekrarlandı. Her OKT taramasında hastaların merkezdeki internal fiksasyon ışığına bakması söylenerek çekimlerin fovea merkezli olması sağlandı. Tüm OKT taramaları maksimum gücün %70'inden fazla sinyal gücü gösterdi ve tabakalarda segmentasyon hatası görülmedi. Düşük kalitedeki taramalar ve

retinal kalınlık hataları kabul edilmedi ve iyi kaliteye ulaşana kadar ölçümler tekrarlandı. Ayrıca tarama sırasında göz kırılan ölçümler de çıkarıldı ve tekrarlandı. Her tarama retina kalınlık değerlerini mikrometre cinsinden ortaya çıkarmak için otomatik retinal kalınlık algoritmasına göre ayrı bir şekilde değerlendirildi. OKT'de foveada kesişen 12 çizgi taramadan oluşan (512 tarama/line) yüksek çözünürlüklü radial çizgi tarama protokolü kullanıldı.

Enjeksiyon sonrası hastalara 1 hafta süreyle günde 4 kere moksifloksasin (Vigamox, Alcon) kullanıldı. Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı (GİB) 20mmHg ve üzeri olan hastalara antiglokamatöz tedavi başlandı.

Olgular enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda EİDGK, santral makula kalınlıkları ve tekrar enjeksiyon gerekliliği açısından değerlendirildi. Tedaviye bağlı oluşan komplikasyonlar not edildi.

3.2. İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON YÖNTEMİ

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında uygulandı. Topikal anestezi için %0,5'lik propakain (Alcaine, Alcon) uygulandı. İşlem sırasında %0,5'lik proparakain HCl ile topikal anestezi sağlandıktan sonra göz ve göz kapakları %10'luk povidon iodin ile merkezden periferine doğru silinerek dezenfekte edildi. Steril yapışkan örtü örtüldü ve kapaklar blefarosta yardımıyla açıldı. Tekrar topikal anestezi uygulanmasının ardından %5'lik povidon-iyodin ile konjonktival forniksler 3 dk muamele edildi. Povidon iyodin steril göz içi sıvıyla gözden uzaklaştırıldıktan sonra deksametazon intravitreal implant enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlar fakik gözlerde limbusa 4 mm, psödofovak/afaklarda 3.5 mm'den; alt temporal kadrandan 22 G iğne ucu ile uygulandı. Işık hissi kontrolü yapılarak optik sinirin perfüzyonu değerlendirildi. Hiçbir olguda ön kamara parasentezine gerek duyulmadı.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin takiplerinin karşılaştırmasında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Nitel verilerin

karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Parametreler için cut-off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



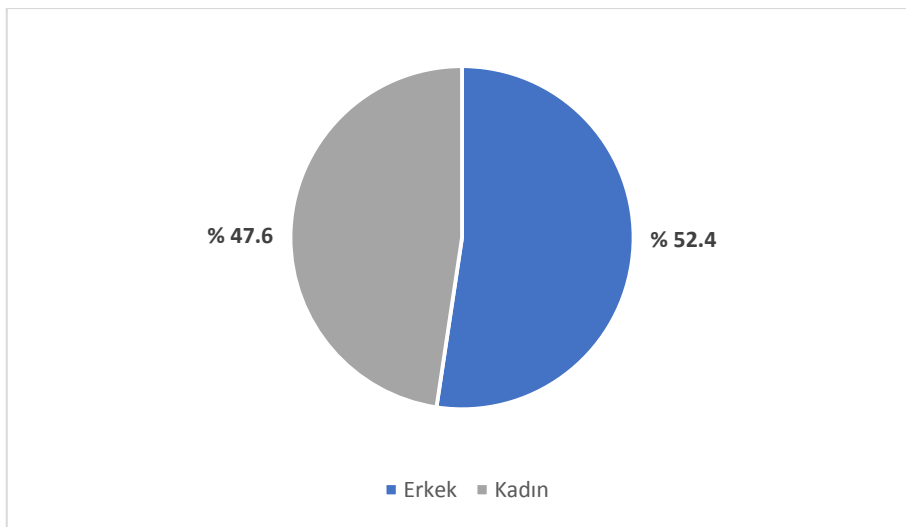
4. BULGULAR

Nisan 2013- Şubat 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde %52,4'ü (n=11) erkek, %47,6'sı (n=10) kadın olmak üzere toplam 21 hastanın 27 gözçalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 21 ile 61 arasında değişmekte olup, ortalama 39,2±11,7 yıldır.

Hastaların %28,6'sı (n=6) Behçet hastalığı, %4,8'i (n=1) VKHsendromu, %38,1'i (n=8) idiyopatik, %23,8'i (n=5) sarkoidoz ve %4,8'i sempatik oftalmi tanısı almıştır. Olguların %40,7'sinin (n=11) sağ, %59,3'ünün (n=16) sol göz çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 12: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	21-61 (38)
	<i>Ort±Ss</i>	39,2±11,7
Cinsiyet; n (%)	Erkek	11 (%52,4)
	Kadın	10 (%47,6)
Tanı; n (%)	Behçet	6 (%28,6)
	VKH	1 (%4,8)
	İdiyopatik	8 (%38,1)
	Sarkoidoz	5 (%23,8)
	Sempatik oftalmi	1 (%4,8)
Taraf; n (%)	Sağ	11 (40,7)
	Sol	16 (59,3)



Şekil 7: Olguların cinsiyet oranlarına göre dağılımı

Tablo 13: Tek doz intravitreal deksametazon implant (İVDI) sonrası SMK, Snellen ve LogMAR ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=27	SMK		Snellen		LogMAR	
	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Preop	334-834	523,67±100,10	0,01-0,5	0,22±0,15	0,3-1,8	0,82±0,47
1. ay	235-436	286,19±50,36	0,1-1	0,61±0,29	0-1	0,30±0,34
3. ay	181-487	264,63±58,10	0,1-1	0,62±0,26	0-1	0,26±0,25
6. ay	185-745	296,07±113,12	0,1-1	0,54±0,24	0-1	0,31±0,23
p	[‡] 0,001**		[‡] 0,001**		[‡] 0,001**	
<i>Preop – 1. ay</i>		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**
<i>Preop – 3. ay</i>		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**
<i>Preop – 6. ay</i>		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**		⁺ 0,001**
<i>1. ay – 3. ay</i>		⁺ 0,006**		⁺ 0,678		⁺ 0,398
<i>1. ay – 6. ay</i>		⁺ 0,886		⁺ 0,163		⁺ 0,470
<i>3. ay – 6. ay</i>		⁺ 0,040*		⁺ 0,024*		⁺ 0,049*

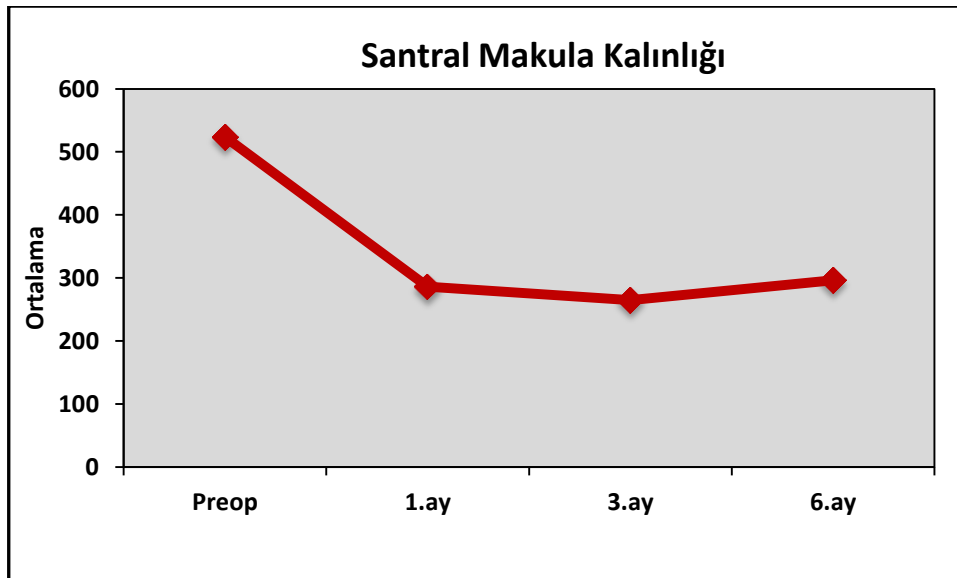
[‡]Friedman Test

⁺Wilcoxon Signed Ranks Test

*p<0,05

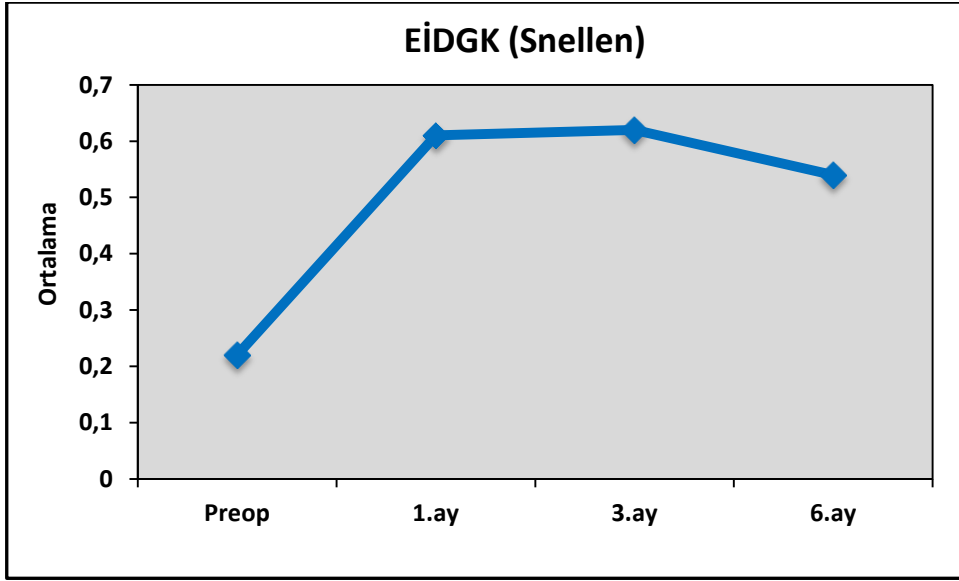
**p<0,01

İlk doz intravitreal deksametazon implant yapılan hastaların preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay SMK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay (p=0.001), 3. ay (p=0.001) ve 6. ay (p=0.001) SMK ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Olguların postop 1. aya göre 3. ay SMK ölçümlerindeki düşüş (p=0.006) ve postop 3. aya göre 6. ay makula kalınlığı ölçümlerindeki artış (p=0.040) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).



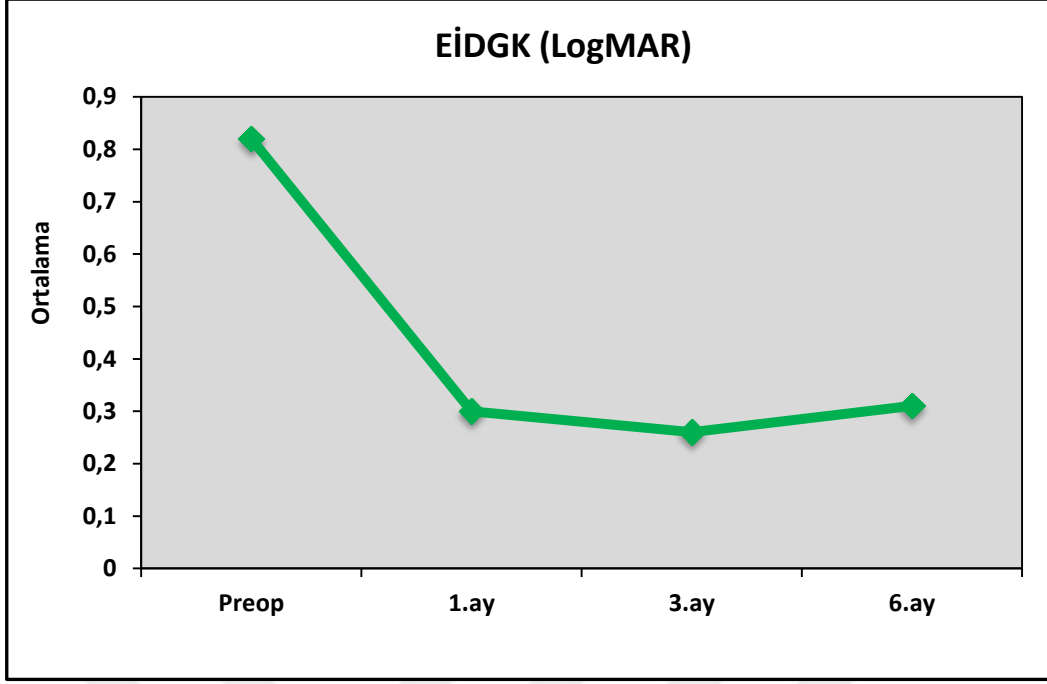
Şekil 8: Tek doz İVDI sonrası santral makula kalınlığı ölçümlerinin dağılımı

İlk doz intravitreal deksametazon implant yapılan hastaların preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay Snellen eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay ($p=0.001$), 3. ay ($p=0.001$) ve 6. ay ($p=0.001$) Snellen eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Olguların postop 3. aya göre 6. ay Snellen eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.024$; $p<0.05$).



Şekil 9: Tek doz İVDI sonrası EİDGK (Snellen) ölçümlerinin dağılımı

İlk doz intravitreal deksametazon implant yapılan hastaların preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay ($p=0.001$), 3. ay ($p=0.001$) ve 6. ay ($p=0.001$) EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Olguların postop 3. aya göre 6. ay EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.049$; $p<0.05$).



Şekil 10: Tek doz İVDI sonrası EİDGK (logMAR) ölçümlerinin dağılımı

Tablo 14: Nüks görülme oranları ve 2.İVDI uygulama zamanları

Nüks; n (%)	Yok	18 (%66,7)
	Var	9 (%33,3)
2. İVDI (n=9)	Min-Mak (Medyan)	5-15 (10)
	Ort±Ss	9,67±3,12

Takiplerde olguların %33,3'ünde (n=9) nüks saptanmıştır; nüks görülen olgularda tekrar intravitreal deksamatazon implat (İVDI) ortalama 9.67±3.12 ay sonrasında tekrarlanmıştır.

Tablo 15: İkinci kez İVDI uygulanan olguların SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=9	Santral (SMK)	Makula kalınlığı	EİDGK (Snellen)		EİDGK (LogMAR)	
	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Preop	383-745	477,11±120,03	0,2-0,7	0,36±0,16	0,4-1	0,47±0,18
1. ay	234-350	284,78±39,56	0,2-0,7	0,80±0,21	0,15-0,7	0,11±0,14
3. ay	205-331	255,67±42,04	0,4-1	0,86±0,15	0-0,4	0,07±0,08
6. ay	196-292	257,67±33,22	0,7-1	0,79±0,25	0-0,15	0,13±0,16
p	[‡] 0,001**		[‡] 0,001**		[‡] 0,001**	
Preop –		⁺ 0,008**		⁺ 0,011*		⁺ 0,012*
1. ay						
Preop –		⁺ 0,008**		⁺ 0,011*		⁺ 0,012*
3. ay						
Preop –		⁺ 0,008**		⁺ 0,016*		⁺ 0,017*
6. ay						
1. ay –		⁺ 0,008**		⁺ 0,102		⁺ 0,102
3. ay						
1. ay –		⁺ 0,028*		⁺ 0,854		⁺ 1,000
6. ay						
3. ay –		⁺ 0,859		⁺ 0,131		⁺ 0,131
6. ay						
	[‡] Friedman Test		⁺ Wilcoxon Signed Ranks Test			
	*p<0,05		**p<0,01			

Nüks görülen olgularda preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay SMK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay (p=0.008), 3. ay (p=0.008) ve 6. ay (p=0.008) SMK ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Olguların postop 1. aya göre 3. ay (p=0.008) ve 6. ay (p=0.028) makula kalınlığı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Olguların postop 3. aya göre 6. ay SMK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Nüks görülen olgularda preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay Snellen eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay (p=0.011), 3. ay (p=0.011) ve 6. ay (p=0.016) snellen eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Diğer takiplerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Nüks görülen olgularda preop, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay (p=0.012), 3. ay

(p=0.012) ve 6. ay (p=0.017) EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Diğer takiplerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 16: İkinci nüks görülme oranları ve 3. kez İVDI uygulama zamanları

Nüks (n=9) ; n (%)	Yok	5 (%55,6)
	Var	4 (%44,4)
3. İVDI (n=4)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8-18 (12)
	<i>Ort±Ss</i>	12,50±4,79

Nüks görülen 9 olgudan 4'ünde (%44.4) 3. kez intravitreal deksamatazon implat (İVDI) uygulaması gerekmiştir. 3. implantlar ortalama 12.50±4.79. ayda yapılmıştır. İkinci nüks görülen olgularda SMK, snellen ve logMAR EİDGK ölçümlerinin dağılımı Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 17: İkinci nüks görülüp 3. kez İVDI uygulanan olguların SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi

n=4	Santral	Makula	kalınlığı	EİDGK		EİDGK	
	(SMK)	Ort±Ss		(Snellen)	(LogMAR)		
	Min-Mak (Medyan)		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Preop	438-686	535,25±106,42	0,3-0,7	0,525±0,206	0,15-0,52	0,305±0,186	
1. ay	231-381	271,25±73,27	0,7-1	0,85±0,173	0-0,15	0,075±0,087	
3. ay	225-290	254,50±26,79	0,7-1	0,85±0,173	0-0,15	0,075±0,087	
6. ay	248-312	268,00±30,29	0,6-1	0,85±0,191	0-0,2	0,075±0,096	

Tablo 18: Takip süresi ve tedavi sonrasının dağılımı

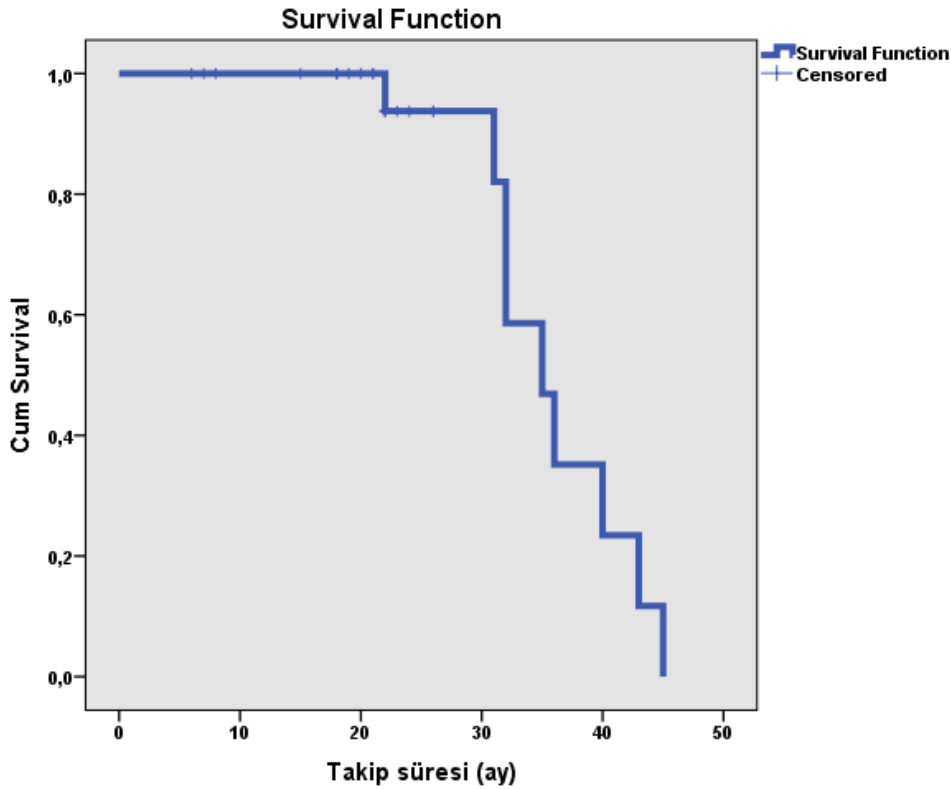
Takip süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-45 (22)
	<i>Ort±Ss</i>	24,15±10,08
Katarakt; n (%)	Yok	17 (%63,0)
	Var	10 (%37,0)
Sistemik ilaç kullanımı; n (%)	Yok	3 (%11,1)
	Var	24 (%88,9)
GİB Artışı; n (%)	Yok	16 (%59,3)
	Var	11 (%40,7)
Katarakt ameliyatı; n (%)	Yok	24 (%88,9)
	Var	3 (%11,1)

Olguların takip süreleri 6 ile 45 ay arasında değişmekte olup, ortalama 24.15±10.08 aydır.

Takip süresince olguların %37.0'sinde (n=10) değişik düzeylerde katarakt gelişmiş olup %11.1'inde (n=3) olgudakatarakt cerrahisi yapılmıştır. Olguların %40.7'sinde (n=11) post-op GİB 21mmHg ve üzeri ölçülmüş olup hepsi antiglokomatöz ilaç kullanımı ile kontrol altına alınabilmıştır. Olguların %88.9'unda (n=24) ek immün supresör veya immünmodülatör ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. Hastaların %36,1'i (n=13) azotioprin 150mg/gün, %13.9'ü (n=5) düşük doz metotreksat 12,5mg/hafta, %13.9'ü (n=5) siklosporin 200mg/gün, % 88.88'i (n=24) idame doz metilprednizolon 5-10mg/gün almaktaydı (Hastalar birden fazla ilaç kullanabilmektedir)

Hastaliksız Sağkalım Analizi

Çalışmaya katılan 27 olgudan; 18 olguda (%66.7) tek doz İVDI ile makula ödemi kontrol altında alınabilmişken; 9 olguda nüks makula ödemi izlenmiştir. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 35.83 ± 1.99 aydır.



Şekil 11: Makula ödemi nüks eden hastalarda hastaliksız sağ kalım grafiği

Tablo 19: Nüks MÖ olan olgularda preop SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Nüks (-) (n=18)	Nüks (+) (n=9)	P
Preop SMK	<i>Min-Mak</i>	334-834	407-656	0,857
	<i>Ort±Ss</i>	528,44±109	514,11±84,64	
Preop EİDGK (Snellen)	<i>Min-Mak</i>	0,016-0,4	0,2-0,5	0,007**
	<i>Ort±Ss</i>	0,17±0,14	0,33±0,10	
Preop EİDGK (LogMAR)	<i>Min-Mak</i>	0,4-1,8	0,3-0,7	0,007**
	<i>Ort±Ss</i>	0,98±0,50	0,50±0,14	
<i>Mann Whitney U Test</i>		**p<0,01		

Tek doz veya birden fazla İVDI uygulanan olguların preop SMK ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tek doz veya birden fazla İVDI uygulanan olguların preop EİDGK (Snellen) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.007; p<0.01) ; nüks MÖ görülen olgularda preop EİDGK (Snellen) ölçümleri, nüks görülmeyenlerden anlamlı düzeyde yüksektir. Bu anlamlılıktan yola çıkarak preop EİDGK (Snellen) ölçümü için cut-off noktası hesaplanması yapılmıştır.

Tek doz veya birden fazla İVDI uygulanan olguların preop EİDGK (logMAR) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.007; p<0.01) ; nüks MÖ görülen olgularda preop EİDGK (logMAR) ölçümleri, nüks görülmeyenlerden anlamlı düzeyde düşüktür. Bu anlamlılıktan yola çıkarak preop EİDGK (logMAR) ölçümü için cut-off noktası hesaplandı.

Nüks MÖ varlığına göre cutoff noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

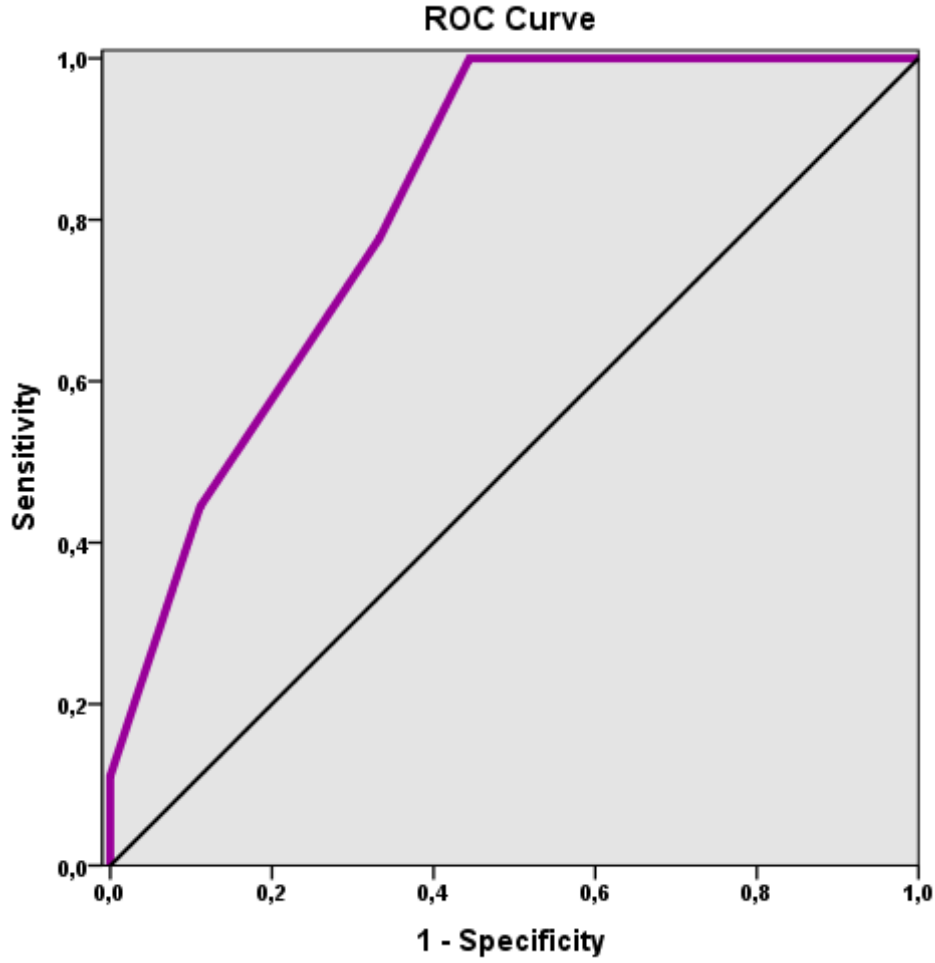
Tablo 20: Pre-op Snellen ve LogMAR EİDGK ölçümleri için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları

	DiagnosticScan			ROC Curve			P	
	Cutoff	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
Preop EİDGK Snellen	$\geq 0,2$	100,00	55,56	52,94	100,00	0,821	0,666-0,976	0,001**
Preop EİDGK logMAR	$\leq 0,7$	100,00	55,56	52,94	100,00	0,821	0,666-0,976	0,001**

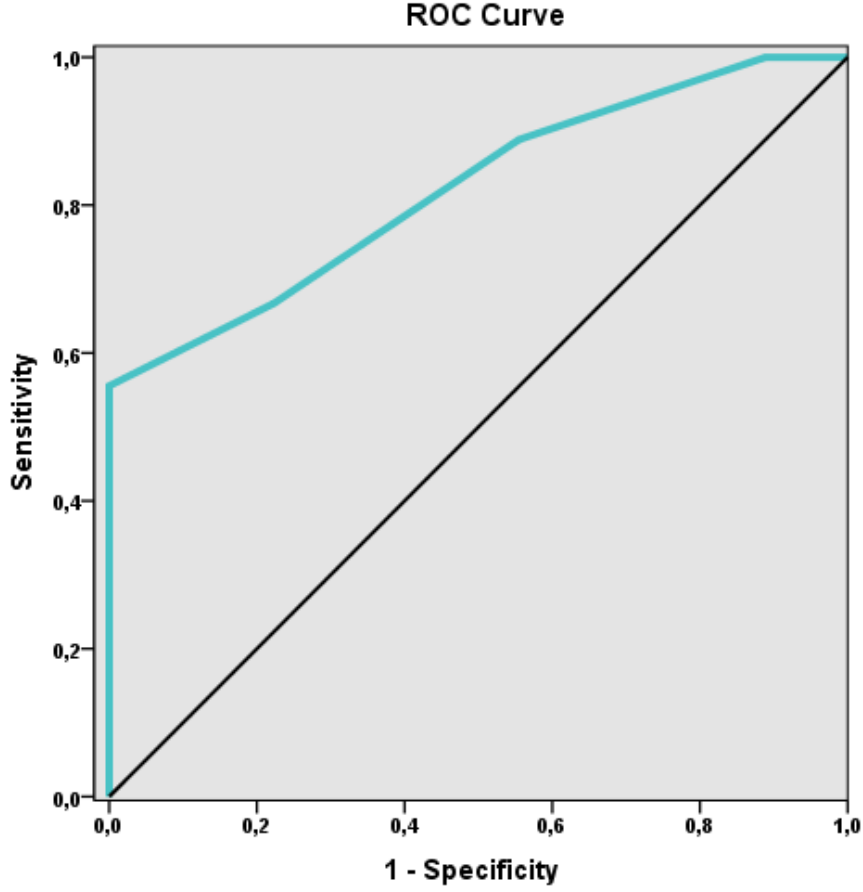
Pre-op EİDGK (Snellen) düzeyinin 0,2 kesme değeri için; duyarlılık %100; özgüllük %55.56; pozitif kestirim değeri 52.94 ve negatif kestirim değeri 100'dür.

Pre-op EİDGK (logMAR) düzeyinin 0,7 kesme değeri için; duyarlılık %100; özgüllük %55.56; pozitif kestirim değeri 52.94 ve negatif kestirim değeri 100'dür.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %82.1 standart hatası %7.9 olarak saptanmıştır.



Şekil 12: Nüks MÖ gelişen olgularda preop EİDGK (Snellen) düzeyine ilişkin ROC eğrisi



Şekil 13: Nüks MÖ gelişen olgularda preop EİDGK (LogMAR) düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 21: Preop EİDGK (Snellen) ile nüks ilişkisi

		Nüks (-)	Nüks (+)	P
		n (%)	n (%)	
PreopEİDGK (snellen)	< 0,2	10 (100)	0 (0)	0,009**
	≥ 0,2	8 (47,1)	8 (52,9)	
<i>Fisher'sExact test</i>		<i>**p<0,01</i>		

Nüks varlığı ile preop EİDGK (Snellen) düzeyinin 0,2 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.009$; $p<0.01$). Preop EİDGK (Snellen) düzeyi 0,2 ve üzeri olan olgularda nüks görülme riski 2.125 kat fazladır diyebiliriz. Preop EİDGK (Snellen) için ODDs oranı 2.125 (%95 CI: 1.283-3.518) 'dir.

Tablo 22: Nüks görülen olgularda ilk doz ve 2. doz IVDİ sonrası SMK, Snellen ve LogMAR EİDGK değişimlerinin değerlendirilmesi

n=9			İlk Enjeksiyon	İkinci Enjeksiyon	p
SMK	Preop	<i>Min/Mak</i>	407/656	383/745	
		<i>Ort±Ss</i>	514,11±84,64	477,11±120,03	
	1. ay	<i>Min/Mak</i>	235/402	234/350	
		<i>Ort±Ss</i>	277,89±48,18	284,78±39,56	
	Preop - 1. ay	<i>Min/Mak</i>	-391/ -145	-395/-59	0,236
		<i>Ort±Ss</i>	-236,22±90,92	-192,33±103,15	
EİDGK Snellen	Preop	<i>Min/Mak</i>	0,2/0,5	0,2/0,7	
		<i>Ort±Ss</i>	0,33±0,10	0,36±0,16	
	1. ay	<i>Min/Mak</i>	0,7/1	0,4/1	
		<i>Ort±Ss</i>	0,88±0,10	0,80±0,21	
	Preop - 1. ay	<i>Min/Mak</i>	0,3/0,7	0,2/0,6	0,170
		<i>Ort±Ss</i>	0,54±0,12	0,44±0,16	
EİDGK logMAR	Preop	<i>Min/Mak</i>	0,3/0,7	0,15/0,7	
		<i>Ort±Ss</i>	0,49±0,14	0,47±0,18	
	1. ay	<i>Min/Mak</i>	0/0,15	0/0,4	
		<i>Ort±Ss</i>	0,11±0,13	0,11±0,13	
	Preop - 1. ay	<i>Min/Mak</i>	-0,6/-0,25	-0,55/-0,15	0,395
		<i>Ort±Ss</i>	-0,43±0,13	-0,36±0,13	

Wilcoxon Signed Ranks Test

Olgulara uygulanan ilk doz ve ikinci doz enjeksiyonlarda preopa göre 1. ay makula kalınlığındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olgulara uygulanan ilk doz ve ikinci doz enjeksiyonlarda preopa göre 1. ay snellen görme keskinliğindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olgulara uygulanan ilk doz ve ikinci doz enjeksiyonlarda pre-opa göre 1. ay logMAR görme keskinliğindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda intermediate ve posterior tutulumlu non-enfeksiyöz üveite bağlı MÖ gelişen hastalarımızda intravitreal deksametazon implantın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirdik.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubumuzda yaş ortalaması $39,2 \pm 11,7$ olup genç hastalardan oluşmaktaydı. Literatürde intermediate ve posteriorüveitin 25-64 yaş arası popülasyonda en yüksek insidans oranında görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur¹ ve yine benzer bir çalışmada ortalama yaş 32.1 ± 9.2 olarak verilmiştir.⁹⁰

Çalışmamızın sonunda non-enfeksiyöz üveite bağlı maküler ödemde sistemik tedaviye ilave deksametozan implant tedavisi ile 24.15 ± 10.08 aylık takip süresince %66.7 oranında tek doz ile oranında başarı elde edildiği saptandı. İlk 6 aylık takiplerinde görme keskinliği ve SMK düzelmenin devam ettiği ve nüksün ortalama 9.67 ± 3.12 ayda izlendiği görüldü. Ciddi görme kaybına neden olacak komplikasyon izlenmezken, katarakt ve göz içi basıncı yükselmesi sık rastlanan komplikasyonlar oldu.

Kan-retina bariyerinin bozulmasına nedeniyle gelişen maküler ödem non-enfeksiyöz üveit hastalarında görülen görme kaybının en önemli sebebidir.⁹¹⁻⁹² Özellikle maküler ödemin uzun süre sebat etmesi durumunda retinanın yapısal olarak geri dönüşsüz bir şekilde bozulması kalıcı görme kaybı ve körlük ile sonuçlanabilmektedir.^{56,93} Bu nedenle maküler ödemin hızlı tedavisi önem arz etmektedir. Ancak non- enfeksiyöz posterior üveit tedavisinde tedaviyi zorlaştıran bazı unsurlar vardır. Kullanılan sistemik ve topikal ilaçlar sıklıkla tedavide yetersiz kalmaktadır, gözün arka dokularına ulaşması kan-retina bariyeri nedeniyle istenen düzeyde olamamaktadır. Hedef doku derinde ulaşılması zor bir alandır; patofizyolojisinde hem inflamasyon hem vasküler sızıntı vardır; süreç genel olarak kroniktir, görme kaybını engellemek için uzun süreli tedavi protokolleri gerekmektedir.⁹⁴

Kortikosteroidlerin maküler ödem tedavisindeki etkinlikleri uzun dönemdir bilinmektedir ve yeni jenerasyon anti-inflamatuar tedavilere rağmen halen non-enfeksiyöz üveit tedavisinde birinci basamak tedavimizi oluşturmaktadırlar.⁹⁵⁻⁹⁶ Kortikosteroidler topikal, sistemik, peribulber veya intravitreal olarak non-enfeksiyöz üveitik MÖ tedavisinde kullanabiliriz. Ancak genel kabul gören bir durum uzun süreli sistemik tedaviyi olası yan etkileri nedeniyle hastalar uzun süreli tolere edememektedirler. Uygun vitreus ve retinal ilaç konsantrasyonlarına rahatlıkla

ulaşabileceğimiz, bununla birlikte sistemik yan etkilerle minimum düzeyde karşılaşıcağımız uygulama yollarının popülaritesi her geçen gün artmaktadır.⁹¹ Bu nedenlerden son yıllarda lokal uygulamalar ön plana çıkmaktadır.

Lokal uygulama yolları sistemik yan etkilerden korunmak için ideal bir yol gibi görülmekte retina ve vitreusta uzun süre istenen terapötik dozları sağlamak kolay değildir.⁹⁷ Ayrıca lokal enjeksiyonların tekrarlanması ile birlikte katarakt ve glokom riskinde belirgin olarak artmaktadır.⁹⁸ Bu nedenle bu hasta grubunda sistemik yan etkilerden kaçınmak ve tedavi sıklığını azaltarak oküler yan etkileri minimuma indiren intravitreal implantların kullanımına olan ilgi her geçen gün artmaktadır.⁹⁹ Uzun süreli etki amaçlanarak geliştirilen Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA), toplam olarak 0.7mgr deksametazon içermektedir ve etki süresi yaklaşık olarak 6 aydır.⁷² İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, yavaş salınımlı formülasyonun polimer yapısı glikolik ve laktik aside parçalanıp sonrasında su ve karbondioksit dönüşür. Bu uygulama ile 6 ay boyunca göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Ayrıca sonraki implantasyonlar öncekinin cerrahi olarak çıkarılmasına gerek kalmadan güvenle yapılabilir.

Ozurdex ilk olarak üveit ve retina ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. FDA onayı verilirken iki tane randomize, çift kör, çok merkezli çalışmayı esas almıştır.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Bu çalışmalardan birisi, GENEVA çalışma grubunun 24 ülke ve 167 merkezde yaptığı çok merkezli, prospektif, kontrollü geniş iki hasta grubu üzerindeki çalışmasıdır. GENEVA çalışmasının sonucunda ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7mgr intravitreal Ozurdex kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve en hızlı retinada maküla ödeminin azalması ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.¹⁰⁰ Konjunktival hemoraji %20 olguda saptanmış ve en sık komplikasyon olarak kaydedilmiştir. Burada intravitreal enjeksiyonlara bağlı olarak gelişme olasılığı olan, vitreus kanaması, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyonlar bu uygulama için de geçerlidir, ancak burada, enjeksiyonun en erken 6 aylık aralar ile tekrar edilmesi, uygulamaya bağlı komplikasyonlar açısından önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir.¹⁰⁰

İntravitreal deksametazon implantının posterior segment non-enfeksiyöz üveit tedavisindeki etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili bilgilerimiz HURON (chronic uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant) Çalışma Grubu tarafından yapılan prospektif randomize klinik bir çalışmaya dayanmaktadır.⁹¹ Bu çalışma, non-enfeksiyöz, intermediate ve posterior üveitlerde yapılmış, randomize prospektif, çok merkezli, maskeli faz 3 çalışma olup, 8 hafta sonrasında yine maskeli 18 haftalık uzatma takibi planlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara bakarak 3. haftadan itibaren, takip sonu olan 26. haftaya kadar çok anlamlı bir etkinlik görülmüş ve kontrol grubu ile açık ara bir vitreus açılması saptanmıştır. Aynı şekilde, 15 harf ve daha yüksek görme artışı kriterine göre de bakıldığında, görme artışı sağlanan hastalar açısından, tedavi alan grup, yine açık ara farklılık göstermiş, aynı bulgu çok anlamlı olarak SMK azalması konusunda da izlenmiştir. Özellikle tedavi grubunda SMK azalmasının, ilk 8 hafta içinde çok dramatik olduğu saptanmıştır. Göz içi basıncı 25 ve daha yukarı düzeye çıkan hasta sıklığı, 0.7mgr grubunda, %7.1, 0.35 mgr grubunda %8.7 ve kontrol grubunda da %4.2 olarak saptanmıştır. Fakiklerdeki katarakt sıklığı da bu gruplara göre sırası ile %15, %12 ve %7 olarak saptanmıştır. Bu anlamda, Ozurdex'in, her yönü ile hem etkinlik ve hem de güvenlik açısından ve ayrıca maküla ödemi bakımından en etkili olduğu alanın, nonenfeksiyöz arka ve intermediate üveit olduğu söylenebilir ve bu hastalarda güvenlik de oldukça yüksek olarak görünmektedir.⁹¹ Bu çalışmalar sonrasında Ozurdex, gözün arka segmentini etkileyen, nonenfeksiyöz üveitlerde kullanım onayı almıştır (FDA). 2012 Mayıs ayında da yine aynı endikasyonlar ile Türkiye'de de ruhsat almıştır.

Literatürde benzer şekilde yapılan çalışmalarda tek doz intravitreal deksametazon implantın üveitik MÖ tedavisinde santral makulakalınlığında azalma ve EİDGK te artış yaptığı gösterilmiş olup¹⁰² yine küçük olgu serileriyle de bu desteklenmiştir.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Biz de çalışmamızda tek doz deksametazon implant uyguladığımız olgularda pre-op ortalama $523,67 \pm 100,10 \mu\text{m}$ olan SMK değerleri post-op 1. ayda $286,19 \pm 50,36 \mu\text{m}$ 'ye düşerek ortalama $237 \mu\text{m}$ inceleme yapmış olup üveitik MÖ'de son derece etkin bir tedavi olduğunu göstermiştir. Literatürde benzer şekilde IVDİ ile pre-op'a göre post-op 1 ayda SMK'da Zarranz-Venturave ark¹⁰⁵. ortalama $194 \mu\text{m}$ inceleme, Tomkins-Netzer ve ark¹⁰⁶. $263 \mu\text{m}$ inceleme, Cao ve ark¹⁰⁷. $200 \mu\text{m}$ inceleme tespit etmişlerdir.

Tek doz intravitreal deksametazon implant yapılan hastalarımızda preopa göre; postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay SMK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak

oldukça anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Preopa göre postop 1. ay (p=0.001) ,3. ay (p=0.001) ve 6. ay (p=0.001) SMK ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde tek doz İVDI ile hastaların, postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay Snellen ve logMar eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). Preopa göre postop 1. ay (p=0.001) ,3. ay (p=0.001) ve 6. ay (p=0.001) Snellen ve logMar eşeline göre ortalama EİDGK ölçümlerindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Bu sonuçlarda da görüldüğü gibi tedavi etkinliğini ilk 6 ay boyunca devam ettiğini hem görme keskinliğindeki artışla hemde anatomik olarak makula kalınlığındaki azalma ile gözlemledik.

Literatürde Erol Coşkun ve ark⁹⁰ tarafından yapılan Behçet posterior üveite bağlı MÖ bulunan 12 hastanın 17 gözüne uygulanan deksametazon implant sonrası pre op EİDGK (logMar) ölçümleri 1.14 ± 0.5 'ten post op 1 ay 0.6 ± 0.4 ' a düşerek belirgin iyileşme göstermiştir. Yine Justus G.Garweg ve ark¹⁰⁸ üveitik kistoid maküler ödemli 36 göze uyguladıkları İVDİ sonrası pre op EİDGK (logMar) 0.47 ± 0.06 'dan post op 1 ay 0.34 ± 0.09 'a düşerek görme keskinliğinde artış kaydetmişlerdir. JoãoNobre-Cardoso ve ark¹⁰⁹ ise non-enfeksiyöz üveitik MÖ 'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada görme keskinliğinde belirgin artış saptadıkları 28 olguluk grupta tek doz İVDI sonrası ortalama EİDGK'leri 0.64 ± 0.57 logMAR 'dan 0.41 ± 0.40 logMAR (p<0.001) 'a değişim göstererek belirgin düzelme saptamışlardır. Tomkins-Netzer ve ark¹⁰⁶ 27 hastanın 38 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında ilk doz İVDI sonrası pre-op 0.47 ± 0.05 logMar olan EİDGK ölçümleri post-op 1. ay 0.27 ± 0.07 logMAR düzeyine düşerek görme keskinliğinde önemli bir artış elde etmişlerdir. Bizde 21 hastanın 27 gözünü aldığımız çalışmamızda pre op EİDGK (logMar) ortalama 0.82 ± 0.47 'den post-op 1. ay ortalama 0.30 ± 0.34 'e düşerek belirgin iyileşme erken dönemde olduğunu tespit ettik.

Çalışmamıza katılan 27 olgudan; %66.7'sinde tek doz İVDI ile makula ödemi kontrol altında alınabilmişken; %33.3 oranında nüks makula ödemi izledik. Nüks görülen olgularda 2.doz intravitreal deksametazon implantı en erken 5. ayda yapılmış olup ortalama 9.67 ± 3.12 ay sonrasında tekrarlanmıştır. Nüks görülen 9 olgudan 4'ünde (%44.4) 3. doz İVDI uygulaması gerekmiştir. Üçüncü enjeksiyonlar ortalama 12.50 ± 4.79 ayda yapılmıştır. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 35.83 ± 1.99 ay olarak saptandı. Zarranz-Ventura ve ark. yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada 12 aylık takibi olan 54 hastadan % 40.7'sinde 2.doz İVDI yapıldığı ve re-enjeksiyonların ortalama 6.6 ± 1.9 ayda yapıldığı bildirilmiştir. Yine bu hastalardan 11.2 %'si 3'den

fazla enjeksiyona ihtiyaç duyduğu ve 3. enjeksiyonların bizim çalışmamıza benzer şekilde ortalama 11 ± 1.5 ayda yapıldığı bildirilmiştir¹⁰⁵

Çalışmamızda nüks görülen olgularda re-enjeksiyon sonrası preopa göre; postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; preopa göre postop 1. ay ($p=0.012$) ,3. ay ($p=0.012$) ve 6. ay ($p=0.017$) EİDGK (logMAR) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. Yine nüks görülen olgularda re-enjeksiyon sonrası preopa göre; postop 1. ay, postop 3. ay, postop 6. ay santral makula kalınlıklarında belirgin azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulduk. İlk ayda tespit ettiğimiz kalınlık azalması 3. ve 6. Ayda azalmalar arasında belirgin farklılık izlemedik. Yani ilk ay gördüğümüz etkinlik 3. Ve 6. Ayda da aynı düzeyde devam etti. Tomkins-Netzer ve ark¹⁰⁶ 27 hastanın 38 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında 24 göze deksametazon tekrar implantasyon yapmak durumunda kalmışlardır. EİDGK ve SMK değişimlerini ilk implantasyona benzer bulmuşlardır. İkinci implantasyon sonrası pre-op 0.55 ± 0.1 logMar olan EİDGK ölçümleri post-op 1. ay 0.22 ± 0.07 logMAR değerine düşerek görme keskinliğinde ilk implantasyona benzer artış etmişlerdir. SMK değerleri ise post-op 2. ayda pre-opa göre ortalama 187 ± 52.9 mm incelme tespit etmişlerdir. Üçüncü deksametazon implant daha küçük bir gruba yapılmış olup yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Üç göze 4. kez İVDI uygulanmış olup EİDGK değerleri pre-op 0.83 ± 0.17 logMAR'dan post-op 1. ayda 0.32 ± 0.09 logMAR değerlerine düşmüş yine SMK ölçümleride implantasyon sonrası 1. ayda ortalama 225.67 ± 109.85 mm incelme gözlenmiştir¹⁰⁶. Sonuç olarak ilk implantasyon ile re-implantasyonların etkinlikleri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁰⁶ Bizim vakalarımızda da ilk implantasyonda izlediğimiz etkinliği tekrarlayan implantasyonlarda da yaklama şansımız oldu. Benzer şekilde tekrarlayan implantasyonlarda da etkinliğimiz ilk 6 ay erken dönemdeki etkinliğe benzer şekilde devam etti.

Bizim çalışmamızda tek doz veya birden fazla İVDI uygulanan olguların preop SMK ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, preop EİDGK (Snellen) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.007$). Nüks MÖ görülen olgularda preop EİDGK (Snellen) ölçümleri, nüks görülmeyenlerden anlamlı düzeyde yüksektir. Yine benzer şekilde nüks MÖ görülen olgularda preop EİDGK (logMAR) ölçümleri, nüks görülmeyenlerden anlamlı düzeyde düşüktür. ($p=0.007$); Bu anlamlılıktan yola çıkarak preop EİDGK (Snellen) ve preop EİDGK (logMAR) değerleri için bir cut-off noktası belirledik. Nüks varlığı ile preop EİDGK

(Snellen) düzeyinin 0,2 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık (p=0.009). Burdan hareketle preop EİDGK (Snellen) düzeyi 0,2 ve üzeri olan olgularda nüks görülme riski 2.125 kat fazladır diyebiliriz.

İlk nüks görülen 9 olguya yapılan birinci doz ve re-enjeksiyonları etkinlik bakımından karşılaştırdığımızda ise 1. ay makula kalınlığındaki azalma ve görme keskinliklerindeki artış açısından literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).¹⁰⁶

Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur. Deksametazon, triamsinolon ve flusinolon'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payıda vardır.^{100,110,111,112} Deksametazon intravitreal implant tedavisiyle sistemik steroid kullanımına bağlı birçok yan etkiden korunmuş olmakla birlikte katarakt, glokom, endoftalmi, retina dekolmanı gibi lokal oküler komplikasyonlarla karşılaşabilmekteyiz. Bizim olgularımızın implant uygulaması sonrasında %40.7'sinde GİB 'ları 21mmHg ve üzeri ölçülmüş olup antiglokomatöz ilaç gereksinimi olmakla birlikte medikal tedaviyle hepsi kontrol altına alınabilmiştir. Tüm hastalarımıza dorzolomid+ timolol kombinasyonu verilmiş olup sadece 2 hastada brimonidin tartrat 2. antiglokomatöz ajan olarak eklenmiştir. Benzer şekilde GENEVA¹⁰⁰ çalışmasında tüm olguların % 24'üne, HURON⁹¹ çalışmasında %23'üne, Boyer ve ark.¹¹³ yaptığı çalışmada % 39.6'sına, Kuppermann ve ark.¹¹⁴ yaptığı çalışmada %13'üne, JoãoNobre-Cardosoveark.¹⁰⁹ yaptığı çalışmada 36.2%'sine post op antiglokomatöz ilaç başlanmıştır. Hastalarımızın yarıya yakınında GİB'da artış saptanmış olsada ciddi görme kaybı, refrakter glokom gelişmemiş olması implant tedavisinin güvenli olduğu kanaati oluşturmaktadır.

Takip süresince olgularımızın %37 sinde farklı derecelerde katarakt gelişmiş olup %11.1'inde katarakt cerrahisi yapılmıştır. Literatüre baktığımızda GENEVA çalışmasında olguların %6.5'inde katarakt gelişmiş olup %0.4'üne katarakt cerrahisi yapılmıştır¹⁰⁰. HURON çalışmasında katarakt gelişim oranı %13.2 olarak bildirilmiş olup olguların %2.6'sına katarakt cerrahisi yapılmıştır.⁹¹ JoãoNobre-Cardoso ve ark. 31 hastanın 41 gözünü aldıkları çalışmada takip süresince 3 hasta katarakt cerrahisi geçirmiştir.¹⁰⁹ Arcinue ve ark. yaptığı ve 11 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %50 gibi yüksek bir oranında katarakt geliştiği bildirilmiştir.¹¹⁵ Üveit hastaları sıklıkla

topikal ve sistemik yoğun steroid uygulamasına maruz kaldıklarından, daha önceki tedavilerde katarakt gelişimini oranlarını etkilemektedir. Üveitin yaptığı inflamasyonda tek başına katarakt gelişimi için yeterli bir nedendir. Bunun yanı sıra tekrarlayan implantasyon sayısı arttıkça katarakt oranları da artma gösterecektir. Bu nedenle hastalarda tek doz implant uygulama ile katarakt gelişimi oranlarını hesaplamak mümkün olmamaktadır.

Literatürde rutin enjeksiyon sonrasında erken dönemde implantın kırıldığı, vitreusta 2 parça olarak izlendiği ama bu durumun ilacın etkinliği açısından bir fark yaratmadığını bildiren olgu raporları mevcuttur.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Yine pars planadan implantasyon tekniği oldukça güvenli bir yol gibi görünse de intralentiküler implantasyon gibi düzeltilmesi zor komplikasyonlar da nadir de olsa bildirilmiştir.¹¹⁸⁻¹²⁰ İmplantın ön kamaraya migrasyonu özellikle vitrektomi öyküsü olan ve arka kapsülün intakt olmadığı durumlarda istenmeyen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir. 2014 yılında 15 hastayı kapsayan retrospektif bir incelemede ön kamaraya migrasyon görülen bütün olgularda daha önce vitrektomi öyküsünün mevcut olduğu ve 14 hastanın arka kapsülünün intakt olmadığı bildirilmiştir. İmplantın enjeksiyonundan ön kamaraya migrasyonu için geçen süre ortalama 13. (5-44) gün olarak bulunmuştur.¹²¹ Ön kamaraya geçen implant, kornea endoteline toksiktir ve cerrahi olarak hızlı bir şekilde çıkartılmalıdır. Bizim çalışmamızda ön segmenti ilgilendiren yukarıda saydığımız komplikasyonlar izlenmedi.

Sonuç olarak, non-enfeksiyöz posterior ve intermediate üveitlere bağlı gelişen MÖ tedavisinde sistemik İMT ve uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin olası etkilerinden kaçınmak için İVDI son derece etkin bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda yan etki olarak en sık post-op GİB artışı tespit etmekle birlikte olguların tamamı topikal antiglokomatözlerle kontrol altına alınabilmiştir. Üveitik MÖ tedavisinde tekrarlayan dozlarda yapılan deksametazon implantlarla ilgili bizim çalışmamızda ve literatürde bildirilen diğer çalışmalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından ilk doz ile re-implantlar arasında bir fark izlenmemiştir. Biz çalışmamızda re-implantasyonlar ile pre-op EİDGK 'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu söylemekle birlikte re-implantasyon yapılan hasta sayımızın az olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Çalışmamızın diğer kısıtlayıcı faktörleri hastaların tanılarına göre karşılaştırma şansımızın olmaması ve kullanılan sistemik ilaçların randomize edilmemiş olmasıdır.

6. SONUÇ

Non-enfeksiyöz posterior ve intermediate üveitlere bağlı gelişen MÖ tedavisinde intravitreal deksametazon implant etkinliği kanıtlanmış, güvenilir ve sonuçları yüz güldürücü olan bir tedavi seçeneğidir. Santral makula kalınlığında erken dönemde belirgin azalmakta ve görme keskinliğinde ciddi artış post-op erken dönemlerde oluşmaktadır. Etkinliğinin yaklaşık 6 ay sürmesi ve diğer lokal uygulamalara göre uygulama sıklığının az olması uygulamaya bağlı komplikasyonlar açısından önemli bir avantaj olarak kabul edilebilir. Üveitik MÖ tedavisinde tekrarlayan dozlarda yapılan deksametazon implantlarla tedavisi ile etkinlik ve güvenilirlik açısından ilk doz ile re-implantlar arasında bir fark izlenmemektedir. Biz çalışmamızda re-implantasyonlar ile pre-op EİDGK 'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu söylemekle birlikte re-implantasyon yapılan hasta sayımızın az olması nedeniyle bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 491–500.
- [2] Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 890–896.
- [3] De Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:452–70.
- [4] Markomichelalis N, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15:71-9.
- [5] Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1446–1449.
- [6] Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 332–336.
- [7] Rothova A. Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocular Immunol Inflamm.* 2002;10:239–46.
- [8] Freeman G, Matos K, Pavesio CE. Cystoid macular oedema in uveitis: an unsolved problem. *Eye (Lond).* 2001;15:12-7.
- [9] McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:946-9.
- [10] Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:470-90. 1995;102:217-29.
- [11] Degenring RF, Ashmoneit I, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB. Optical coherence tomography and confocal scanning laser tomography for assessment of macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:354-61.
- [12] Williams GA, Haller JA, Kupperman BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009;147 (6):1048-54.

- [13] Haller JA, Kupperman BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2008;128 (3):289-96.
- [14] Rao NA. Uveitis and other intraocular inflammations. In: Yanoff M, Duker JY, editors, *Ophthalmology*, Philadelphia and Boston: Mosby 2004, pp. 1105-1115.
- [15] Barsky D. Anatomy of the uveal tract. Tasman W, Jaeger EA Duane's *Clinical Ophthalmology on CD-ROM*. Vol IV. Lipincott Williams and Wilkins Publishers, Philadelphia 2006.
- [16] Tuğal Tutkun İ. Güney Tüfekçi E. Uveal sistem hastalıkları. In: O'Dwyer Aydın P, Aydın Akova Y, editörs, *Temel Göz Hastalıkları* Ankara: Güneş Kitabevi 2010, pp. 399-405.
- [17] Önal S. Tedavi Prensipleri. In: O'Dwyer Aydın P, Aydın Akova Y, editörs, *Temel Göz Hastalıkları* Ankara: Güneş Kitabevi 2010, pp.441-453
- [18] Nathalie F. Azar ve Elizabeth A. Davis: *Genetik ve Oküler Embriyoloji*: Yanoff M, Duker J, editors . *Ophthalmology* 2nd ed. St.Louis: Mosby: 2004; s: 22-26.
- [19] Sengün A. Sınıflandırma. In: Akbatur H, Sengün A, eds. *Behçet Hastalığı, Endoftalmi ve Üveitler*. Ankara: Barıscan Ofset,2002: 27-32.
- [20] The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140 (3) 509- 516.
- [21] Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103 (2):131–136.
- [22] Weiner A, Benezra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112 (2):151–158.
- [23] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996;114 (5):593–599.
- [24] Silverstein AM. Changing trends in the etiologic diagnosis of uveitis. *Doc Ophthalmol*. 1997;94 (1–2):25–37.
- [25] Darrell RW, Wagener HP, Kurland LR. Epidemiology of uveitis: incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:502–514.
- [26] Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res* 2005;30:943-948.

- [27] BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br JOphthalmol* 2005;89:444-448.
- [28] Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm*2002;10:263-279.
- [29] McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, RimmerTG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology.UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*.1996;121 (1):35–46.
- [30] Goto H. Mochizuki M. Yamaki K. Kotake S. Usui M. Ohno S. Epidemiological survey of intraocularinflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51 (1):41-44.
- [31] Rathinam SR. Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55 (3): 173- 183.
- [32] Sengun A. Karadag R, Karakurt A. Saricaoglu MS, Abdik O. Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13 (1):45- 50.
- [33] Singh R, Gupta V, Gupta A. Patterns of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian IOphthalmol*. 2004;52 (2) ,121- 125.
- [34] Wakefield D. Chang jH. Epidemiology of uveitis. *1nt Ophthalmol C/in*. 2005;45 (2) ,1- 13.
- [35] Sızmaz S, Aydın Akova Y, Gür Güngör S, et al. Üveit olgularımızın etyolojik ve klinik özellikleri. *TJO* 2010;40:280-285.
- [36] Gül A, Kılıç A, Yener H, et al. Van ve Çevresindeki İllerin (Ağrı, Iğdır, Muş, Bitlis, Hakkari) üveit verileri. *TJO* 2010;40:93-96.
- [37] Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features ofuveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:285-293.
- [38] Nozikj RA, Schlaegel TF. Symptoms and signs of uveitis: Diagnostic approachand miscellaneous analysis. In: Duane TD, Jaeger EA, eds. *ClinicalOphthalmology*. Philedelphia: Harper and Row,1985: 1-7.
- [39] American Academy of Ophthalmology. Intraocular Inflammation and Uveitis .BCSC Section 9. 2011-2012;pp 77-116,299-301
- [40] Özçetin H.Klinik Göz Hastalıkları 3.Baskı, Bursa:Nobel Tıp Kitabevi 2003, pp.62-63.

- [41] Tugal-Tutkun I, Otuk-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol* 2010;30:559-565.
- [42] Cunningham ET, Jr., Baglivo E. Fuchs heterochromic iridocyclitis--syndrome, disease, or both? *Am J Ophthalmol* 2009;148:479-481.
- [43] Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:15, ÜVEİTLER, Tanı, Medikal Tedavi ve Cerrahi Yaklaşımlar.2013;pp 20-24,461-466
- [44] Üveit El Kitabı Akduman L, O'dwyer PA. Eds. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2008. 307-316,317-321
- [45] Debra A. Goldstein and Howard H. Tessler. Complications of Uveitis and Their Management. Tasman W, Jaeger EA Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Vol IV. Lipincott Williams and mWilkins Publishers, Philadelphia 2006.
- [46] American Academy of Ophthalmology .Fundamentals and Principles of Ophthalmology, BCSC Section 2, AAO Copyright © 2007-2008 pp:43-92
- [47] Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 889–901
- [48] Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1574–9 e1
- [49] Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1134-1135.
- [50] Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP. Correlation of epinephrine use and macular
- [51] edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1984;96:625-628.
- [52] Lin p, Loh AR, Margolis TP, Acharya NR, Cigarette smoking as a risk factor for uveitis, *Ophthalmology*.2010; 11 7 (3):585- 590.
- [53] C Fardeau, E Champion, N Massamba and P LeHoang Uveitic macular edema. *Eye* 30,1277-1292 (October 2016) |
- [54] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular oedema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:946-52.

- [55] Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(7):922-927.
- [56] Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, Acharya NR, Dunn JP, Elner SG et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120: 1852–1859.
- [57] Gaucher D, Saleh M, Sauer A, Speeg-Schatz C, Bourcier T, Gaudric A. Macular edema without fluorescein leakage. *J Fr Ophtalmol* 2009; 32: 314–319
- [58] Parajasegaram G: Mechanisms of Uveitis In Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology* 2nd ed. St. Louis: Mosby: 2004; s:1105-1237
- [59] Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:217–223
- [60] Leder HA, Jabs DA, Galor A, Dunn JP, Thorne JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2011;152 (441–8):e2.
- [61] Jea SY, Byon IS, Oum BS. Triamcinolone-induced intraocular pressure elevation: intravitreal injection for macular edema and posterior subtenon injection for uveitis. *Korean J Ophthalmol*. 2006;20:99–103
- [62] Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:139–49.
- [63] Roth DB, Verma V, Realini T, Prenner JL, Feuer WJ, Fechtner RD. Long-term incidence and timing of intraocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2009;116:455–60.
- [64] Galor A, Margolis R, Brasil OM, et al. Adverse events after intravitreal triamcinolone in patients with and without uveitis. *Ophthalmology*. 2007;114:1912–8
- [65] Hsu, J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18: 235-39.
- [66] Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:1020-7.

- [67] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:626-35.
- [68] Cantrill, H.L. et al. 1975. In vitro determination of relative corticosteroid potency. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 40: 1073-1077.
- [69] Kuppermann, B.D. 2010. Differentiating steroid delivery systems for macular edema. *Adv. Stud. Ophthalmol.* 7: 35–41.
- [70] Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:259-66.
- [71] Maxwell DP Jr, Brent BD, Diamond JG, Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1991;98:1370-5.
- [72] Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg). [Package insert].Irvine, CA, USA. Allergan, Inc; 2014
- [73] Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:80-6.
- [74] Süleyman KAYNAK .Diabetik Maküler Ödem ve Kanıta Dayalı Tedavi Seçenekleri *Ret-Vit* 2012;20:157-175
- [75] J.-E. Chang-Lin, J. A. Burke, Q. Peng et al., “Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes, ” *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 52, no. 7, pp. 4605–4609,2011.
- [76] R. H. Schindler, D. Chandler, R. Thresher, and R. Machemer, “The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide, ” *The American Journal of Ophthalmology*, vol. 93, no. 4, pp. 415–417,1982.
- [77] Thakur, A., R. Kadam & U.B. Kompella. 2011. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch.Ophthalmol.* 129: 914–920.
- [78] Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1423–1426

- [79] Ghosn CR, Li Y, Orilla WC et al. Treatment of experimental anterior and intermediate uveitis by a dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011
- [80] Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD. Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011;5:139–146
- [81] Saraiya NV, Goldstein DA. Dexamethasone for ocular inflammation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1127–1131
- [82] London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Adv Ther.* 2011
- [83] Venkatesh P, Abhas Z, Garg S, Vohra R. Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Archive Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:59–67.
- [84] Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492–513.
- [85] Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, Chew EY, Perry CH, Nussenblatt RB. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996;103:1054–62; discussion 62–3.
- [86] Lashay AR, Rahimi A, Chams H, et al. Evaluation of the effect of acetazolamide on cystoid macular oedema in patients with Behcet's disease. *Eye (Lond).* 2003;17:762–6.
- [87] Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings TJ, Cross A, Rusin MM. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:4–7.
- [88] Gutfleisch M, Spital G, Mingels A, Pauleikhoff D, Lommatzsch A, Heiligenhaus A. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:345–8.
- [89] Schaal S, Tezel TH, Kaplan HJ. Surgical intervention in refractory CME—role of posterior hyaloid separation and internal limiting membrane peeling. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16:209–10.

- [90] Garweg JG, Becker M, Lommatzsch A, Bartz-Schmidt KU. Update on vitrectomy for pediatric uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224:538–42. *Curr Ophthalmol Rep*
- [91] Erol Coşkun MD, Pelin Celemler MD, Gezmis Kimyon MD, Veysi Öner MD, Bunyamin Kisacik MD, Ibrahim Erbagci MD & Ahmet Mesut Onat MD (2015): Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Refractory Behçet Posterior Uveitis: One-year Follow-up Results, *Ocular Immunology and Inflammation.*
- [92] Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al.; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:545–553.
- [93] Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11:29–38
- [94] Taylor, S.R. et al. 2012. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 20: 171–181.
- [95] Robinson, M.R. & S.M. Whitcup. 2012. Pharmacologic and clinical profile of dexamethasone intravitreal implant. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 5: 629–647.
- [96] Nussenblatt, R.B. 2004. “Philosophy, goals, and approaches to medical therapy.” In *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice.* R.B. Nussenblatt & S.M. Whitcup, Eds.: 95–136. Philadelphia, PA: Mosby.
- [97] LeHoang, P. 2012. The gold standard of non infectious uveitis: corticosteroids. *Dev. Ophthalmol.* 51: 7–28.
- [98] Whitcup SM, Robinson MR. Ann N Y Development of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious posterior segment uveitis. *Acad Sci.* 2015 Nov;1358:1-12.
- [99] Van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:73–85.
- [100] Adrian C. Tsang MD, Gianni Virgili MD, Maryam Abtahi MD & Chloe C. Gottlieb MD (2016): Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.3109/09273948.2016.1160130

- [101] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
- [102] NationalHorizonScanningCentre (NHSC). Dexamethasone intravitreal implant (Posurdex) for macular edema secondary to central or branch retinal vein occlusion. Horizon ScanningTechnology Briefing. Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009.
- [103] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:309–317.
- [104] Yap YC, Papatomas T, Kamal A. Results of intravitreal dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex®) in non-infectious posterior uveitis. *Int J Ophthalmol.* 2015 Aug 18;8 (4):835-8.
- [105] Julia Dutra Rossetto, Heloisa Nascimento, Delia Diana Paola González Fernandes, Rubens Belfort Jr., Cristina Muccioli Treatment of cystoid macular edema secondary to chronic non-infectious intermediate uveitis with an intraocular dexamethasone implant *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78 (3):190-3
- [106] Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1136–1145.e5.
- [107] Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Bar A, et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;21:1649–1654
- [108] Cao JH, Mulvahill M, Zhang L, et al. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology.* 2014;121:1871–1876.
- [109] Garweg Justus G., Baglivo Edoardo, Freiberg Florentina J., Pfau Maximilian, Pfister Isabel B., Michels Stephan, and Zandi Souska. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* September 2016,32 (7): 442-450.
- [110] João Nobre-Cardoso MD, MSc, Emmanuelle Champion MD, Adil Darugar

- [111] MD, Audrey Fel MD, Phuc Lehoang MD, PhD & Bahram Bodaghi MD, PhD (2016): Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant, *Ocular Immunology and Inflammation*
- [112] Hardman JG, Limbird LE, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGrawHill 1996.
- [113] Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptors forms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006;16:301-7.
- [114] Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
- [115] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904–1914.b
- [116] Kuppermann BD, Goldstein M, Maturi RK, et al. Dexamethasone intravitreal implant as adjunctive therapy to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: A multicenter randomized controlled trial. *Ozurdex® ERIE Study Group. Ophthalmologica*. 2015;234:40–54.
- [117] Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29:501–507.
- [118] Agrawal R, Fernandez-Sanz G, Bala S, et al. Desegmentation of Ozurdex implant in vitreous cavity: report of two cases. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:961–963.
- [119] Donmez O, Parlak M, Yaman A, et al. Splitting of a Dexamethasone implant (Ozurdex) following the injection. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2013;2013:247949.
- [120] Chalioulias K, Muqit MM. Vitreoretinal surgery for inadvertent intralenticular Ozurdex implant. *Eye (Lond)*. 2014;28:1523–1524.
- [121] Chhabra R, Kopsidas K, Mahmood S. Accidental insertion of dexamethasone implant into the crystalline lens – 12 months follow-up. *Eye*. 2014;28:624–625.
- [122] Coca-Robinot J, Casco-Silva B, Armada-Maresca F, et al. Accidental injections of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) into the crystalline lens. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:633–636.

[123] Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies. *Ophthalmology*. 2014;121:67–71.

