

DERLEME REVIEW

İlaçlarla İlişkili Üveit; Klinik, Tanı ve Tedavi

Uveitis Associated with Drugs; Clinical Findings, Diagnosis and Treatment

*Murat OKUTUCU / ORCID No: 0000-0002-3104-8838

*Dr. Öğrt. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat OKUTUCU, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Zihni Derin Yerleşkesi, Fener Mh. 53100 Merkez/Rize, Tel./Phone: +90 505 776 31 98, E-posta/E-mail: muratokutucu83@gmail.com

ÖZ

Bağışıklığın iyileşmesine bağlı üveit (BİBÜ), çok etkin antiretroviral tedavi (ÇEART) alan, sitomegalovirüs (CMV) retinitli, human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte hastalarda en sık görülen immün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromudur. ÇEART çağında CMV retinitli hastalar immün sistemin düzelmesi ile vitritis, maküler ödem, epiretinal membran, papillit ve iris sineşisi gibi birçok inflamatuvar komplikasyon geliştirebilirler. HIV'in oküler tutulumu göz önüne alındığında, CD4 hücre sayısı 50 hücre/mikrolitre altında olan hastalara rutin göz muayenesi ve dikkatli bir görme kaybı takibi tavsiye edilmektedir. ÇEART tedavisi sonucu bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması ile BİBÜ tedavisi gelecekte çözülmesi gereken önemli bir sorun olacaktır. Birçok sistemik, intravitreal, topikal ilaç kullanımı, aşı uygulaması ve herhangi bir madde kullanımı sonucunda üveit gelişebilir. Fakat ilaç ilişkili üveit çok nadir rastlanan bir olaydır. Yalnızca sınırlı miktarda bazı ilaçların üveite neden olduğu kanıtlanmıştır, diğer birçok ilaçta ise direk böyle bir etki gösterilememiştir. Ön üveit en sık rastlanan klinik bulgudur, bu nedenle yeni başlayan ön üveitli bir hastaya yakın zamanda yeni bir ilaç kullanma hikayesi sorulmalıdır. Bu hastalara herhangi bir üveit vakası gibi tanısız yaklaşım uygulanmalıdır. İlaç ilişkili üveit çoğunlukla ilacın kesilmesi ve inflamasyonun topikal olarak tedavi edilmesi ile haftalar içinde geriler. Bu makalede BİBÜ ve ilaç ilişkili üveitin klinik bulguları, tanı ve tedavisinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklığın iyileşmesine bağlı üveit, çok etkin antiretroviral tedavi, sitomegalovirüs retinitisi, ilaç ilişkili üveit.

ABSTRACT

Immune recovery uveitis (IRU) is the most common form of immune reconstitution inflammatory syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients with cytomegalovirus (CMV) retinitis who are receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) therapy. In patients with CMV retinitis in the HAART era, immune recovery may be associated with a greater number of inflammatory complications, including vitritis, macular edema, epiretinal membrane formation, papillitis and iris synechiae. Given the range of ocular manifestations of HIV, routine ocular examinations and screening carefully for visual loss are recommended in patients with CD4 counts <50 cells/microliter. With the increasing longevity of these patients due to the use of HAART, treatment of IRU may become an issue in the future. Uveitis has been associated with a number of systemic, intravitreal and topical medications, and may also occur after vaccination and the use of other substances. However, drug induced uveitis is a relatively rare event. Only a few drugs have been proven to cause uveitis, whereas many others may not represent a direct cause-and-effect relationship. Anterior uveitis is the most common clinical presentation and therefore, patients with a new onset anterior uveitis should be asked whether they have recently started any new medications. These patients need to undergo the same diagnostic protocol followed for any uveitis case. Drug-induced uveitis is almost always reversible within weeks of cessation of the medication and the institution of topical treatment of the inflammation. The clinical findings, diagnosis and treatment of IRU and drug induced uveitis are presented in this current study.

Keywords: Immune recovery uveitis, highly active antiretroviral therapy, cytomegalovirus retinitis, drug induced uveitis.

GİRİŞ

Acquired immuno deficiency syndrome (AIDS) insan bağışıklık sistemini çökerten human immunodeficiency virus'un (HIV) neden olduğu bir sendromdur. Bağışıklığın zayıflaması ile vücutta birçok fırsatçı enfeksiyon görülür. Sitomegalovirüs (CMV) retinitisi AIDS hastalarında en sık görülen fırsatçı göz enfeksiyonudur.

Bağışıklığın iyileşmesine bağlı üveit (BİBÜ), çok etkin antiretroviral tedavisi (ÇEART) ile CD4+ T lenfositlerde artış olan, AIDS ve inaktif CMV retinitli hastalarda gelişen bir göz içi inflamatuvar sendromdur.^[1] Gözdeki inflamasyon sonucu vitritis, papillit, kistoid maküler ödem (KMÖ), vitreomaküler traksiyon (VMT) sendromu, epiretinal membran (ERM) ve vizyonda azalma görülür.^[2] İlaç ilişkili üveit ise ilaç kullanımı sonrası meydana gelen,

yaygın olmayan ve iyi tanımlanmış bir yan etkidir. Üveite neden olabilen birçok ilaç vardır. Sistemik bifosfonatlar, intravitreal veya sistemik cidofovir, topikal veya sistemik kortikosteroidler, topikal antiglokomatöz tedaviler, sistemik rifabutin ve sistemik sulfonamidler bu ilaçlardan bazılarıdır.

Antiretroviral Tedavi Sonrası Üveit

HIV enfeksiyonunun başlangıcı inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve poliklonal T ve B lenfosit aktivasyonu ile karakterizedir. Hastalarda hem CD4+ hem de CD8+ T-lenfosit üretiminde artış görülür. İnterlökin-1, interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör α (TNF α) etkisi ile T lenfosit döngüsünde artış görülür.^[3] Bu kaskad ileride immün sistemin harabiyeti ile sonuçlanır. İmmün sistemin zayıflaması ile hasta oportunistik enfeksiyonlara açık hale gelir.^[4] Oküler dokuların doğal yapısı immünsupresif ve antiinflamatuvar özelliktedir. Retina pigment epiteli (RPE) patojen mikroorganizmaların kan yoluyla göze ulaşmasında önemli bir bariyer görevi yapar. HIV enfeksiyonunda görülen oküler komplikasyonların kan-retina bariyerinin yıkımıyla yakın ilişkisi vardır fakat altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.^[5] İmmün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromu HIV'li hastanın antiretroviral tedaviye başlanmasından sonra tedavi edilmiş oportunistik enfeksiyonunda paradoksik kötüleşme ile karakterizedir. Bu sendrom inflamasyonun neden olduğu doku harabiyetine bağlıdır.^[6-10]

Klinik Bulgular

BİBÜ vizyonda semptomatik azalma ve görme alanında yüzen cisimler ile ortaya çıkar. ÇEART tedavisinin başlangıcından haftalar sonra CD+ T-lenfosit sayısı artışı ile ön kamara reaksiyonu ve vitreusta bulanıklık oluşur.^[4,11] Holland,^[4] yaptığı çalışmada BİBÜ ilişkili katarakt ameliyatından sonra posterior sineşi, pupiller mebran ve intraoküler lens (İOL) üzerinde inflamatuvar depozit birikiminin sık görüldüğünü bildirmiştir. Karavellas ve ark.^[12] BİBÜ nedeniyle takip ettikleri 29 hastanın 7'sinde ön segmentte komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu komplikasyonlar arka subkapsüler katarakt, postoperatif uzun süre sebat eden ön kamara reaksiyonu ve buna sekonder gelişen posterior sineşi, İOL üzerinde görmeyi azaltan inflamatuvar depozit birikimidir. Henderson ve Mitchell,^[13] ÇEART tedavisi alan inaktif CMV retinitli 80 hastanın çoğunda tedaviye ihtiyaç göstermeyen ılımlı ve geçici vitritis gözlemlenmişlerdir. Yalnızca 7 hastada vizyonda azalmaya yol açtığı için tedavi gerektiren vitritis gözlemlenmişlerdir. Canzano ve ark.^[14] vitritisin rezolusyonundan sonra VMT sendromu gelişebileceğini bildirmişlerdir. KMÖ, BİBÜ'de görülen inflamasyona bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur ve HIV enfekte bireylerdeki görme kaybının en önemli nedenidir. Başlıca semptomlar görme azalması, metamorfopsi ve yüzen cisimler görülmesidir.^[15,16] Kempen ve ark.^[17] yaptıkları çalışmada BİBÜ'de KMÖ gelişme riskinin 20 kat arttığını bildirmişlerdir. BİBÜ'li hastalarda aktif CMV retinitli mevcudiyetinde buzlanmış dal anjiiti gelişebilir. Alp ve ark.^[18] ÇEART tedavisi alan BİBÜ'li bir hastada çok düşük CD4 T hücreleri (20 hücre/mm³) miktarına rağmen buzlanmış dal anjiiti gelişen bir hasta tanımlamışlardır. Karavellas ve ark.^[19] BİBÜ'de papillit gelişebildiğini bildirmişlerdir. BİBÜ'de retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişebilir. Wright ve ark.^[20] BİBÜ'ü olan 3 hastada periferik retinada neovaskülarizasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalardan birinde tekrarlayan vitreus hemorajisi nedeniyle vitrektomi yapılmıştır. Karavellas ve ark.^[12] BİBÜ nedeniyle takip ettikleri 21 hastanın 2'sinde proliferatif vitreoretinopati ve buna

bağlı yırtıklı retina dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir. BİBÜ'ye bağlı Figueiredo ve ark.^[21] hipopiyoulu panüveit, Arevalo ve ark.^[22] ise maküler hol geliştiğini bildirmişlerdir.

Tanı

BİBÜ, 1+ veya daha yüksek yoğunlukta vitritis, görsel olarak anlamlı yüzen cisimler, vizyonda 1 veya daha fazla sıra düşme, papillit ve maküler değişiklikler ile karakterizedir.^[12] Günümüzde BİBÜ için kesin olarak belirlenmiş tanımlayıcı kriter yoktur. BİBÜ genellikle AIDS ve CMV retinitli olan hastalarda ÇEART tedavisinden haftalar sonra non-enfeksiyöz göz içi inflamasyon gelişmesi ile tanınır. İnflamasyon CD4+ T-lenfosit miktarının 50/mm³'ten en az 100/mm³'e çıkması ile oluşur. ÇEART tedavisinin başlangıcından CD4+ T-lenfosit miktarının artışına kadar geçen süre genellikle 2 aydır.^[11] BİBÜ etkilenen gözde vizyonda azalma ve yüzen cisimler görülen özellikle posterior segment inflamasyonudur.^[11] Günümüzde AIDS'e bağlı gelişen CMV retinitli hastalardaki vizyon kaybının en önemli nedenidir. BİBÜ'in güncel tanısında en az 5 kriter gereklidir.

1. Hastada AIDS bulunması.
2. ÇEART tedavisi alıyor olması.
3. CD4+ T-lenfosit miktarının en az 2 ay içerisinde 100 hücre/mm³ üzerine çıkması.
4. Geçirilmiş CMV retinitli olması ve hastalık esnasında bunun inaktif olması.
5. Gelişen göz içi inflamasyonunun ilaç toksisitesi ya da fırsatçı enfeksiyon ile açıklanamıyor oluşu.

İnflamasyonun yoğunluğu geçirilmiş CMV retinitinin retina-da tuttuğu alanın büyüklüğüne, göz içi CMV antijen miktarına ve immün sistemin düzelme miktarına bağlıdır.

Tedavi

BİBÜ tedavisi, göz içi inflamasyonun lokalizasyonu, inflamasyonun yoğunluğu ve oküler komplikasyonların özellikle de KMÖ'in varlığına göre düzenlenir. Ön kamaradaki inflamasyonun tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılır.^[13] Eğer hastada KMÖ olmaksızın ılımlı düzeyde vitritis varsa sadece takip yeterli olur. BİBÜ, çok yoğun vitre içi inflamasyon ve/veya KMÖ varlığında CMV retinit rekürrensi olmadan, perioküler (triamsinolon asetonid 40 mg) veya kısa süreli oral kortikosteroidlerle tedavi edilir.^[23] Tedaviye dirençli hastalarda BİBÜ, intravitreal kortikosteroid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.^[24] Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda CMV reaktivasyonunu önlemek için bazı çalışmacılar anti-CMV tedavisi başlamayı önermişlerdir.^[4]

BİBÜ'li hastalarda vizyon kaybı genel olarak başta KMÖ olmak üzere maküler patolojilere bağlıdır. BİBÜ ve KMÖ'li hastalarda birçok tedavi seçeneği önerilmiştir. Uzmanlar ilk başta oral kortikosteroidleri önermişlerdir.^[25,26] Fakat Karavellas ve ark.^[27] depo subtenon steroid injeksiyonu uygulamışlar ve ılımlı bir sonuç elde etmişlerdir. Kosobucki ve ark.^[28] BİBÜ'e bağlı kronik maküler ödemli 5 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 3 ay günlük 900 mg valgansiklovir tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonunda hastaların fundus floresean anjiografi (FFA), görme keskinliği ve CD4+ T-lenfosit sayısını değerlendirmişlerdir. Hastaların vizyonlarında ortalama 11 harflik artış, FFA'larında maküler ödemde azalma kaydetmişlerdir. CD4 hücre sayıları stabil seyretmiştir. Morrison ve ark.^[29] 7 hastanın 8 gözüne toplam 13 doz intravitreal triamsinolon asetat uygulamışlar ve tüm hastaların görme keskinliğinde artış, maküla kalınlığında azalma kaydetmişlerdir. Çalışmacılar

minimum 9 aylık takip sonunda hiçbir hastada CMV reaktivasyonuna rastlamamışlar ve bu tip lokal tedavilerin sistemik oral kortikosteroid tedavisinin sistemik yan etkilerinden kaçınmak için de uygun olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan son çalışmalarda metotreksat gibi intravitreal immünsupresif injeksiyonun veya anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ajanların üveite bağlı maküler ödem tedavisinde çok düşük terapötik aktivitesi olduğu, çünkü VEGF blokajının antiinflamatuvar etkisinin henüz gösterilmediği bildirilmiştir.^[30]

BİBÜ tedavisinde, inflamasyon kontrolünde ve vizyon artışında kortikosteroid (subtenon, intravitreal ve sistemik) kullanımı çoğu vakada etkindir. Fakat VMT sendromu, ERM, katarakt ve proliferatif vitreoretinopati (PVR) olan hastalarda cerrahi tedavi gerekebilir. El-Bradey ve ark.^[24] ERM'si olan 4 hastaya pars plana vitrektomi yardımıyla membran soyulması işlemi uygulamışlar ve 3 hastada vizyonda artış kaydetmişlerdir. Fakat buna rağmen tüm hastalarda maküler ödemde azalma olmamıştır. Vitrektominin inflamatuvar KMÖ üzerindeki etkisi henüz belli değildir ve bu gelecekte çözülmesi gereken önemli bir sorun olacaktır.

Diğer İlaçlar İle İlişkili Üveit

İlaç ilişkili üveit, bir ilaç yan etkisi olduğu için iyatrojenik göz hastalığı olarak kabul edilebilir.^[31] İlaç ilişkili üveit ile yaş, cinsiyet ve human leukocyte antigen (HLA) ilişkisi yoktur. İlaç ilişkili üveite, sistemik, topikal veya intraoküler yoldan uygulanan tedaviler neden olur. İnfluenza, hepatit B ve Bacille Calmette-Guérin (BCG) gibi aşılarda da üveite neden olduğu gösterilmiştir.^[32-34]

Klinik Bulgular

İlaç ilişkili üveit genellikle ılımlı düzeyde semptomlara neden olur. Fakat rifabutin gibi bazı ilaçlar özellikle kan düzeyini artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanılırsa çok şiddetli üveite sebep olabilir.^[35-37] İlaç ilişkili üveit ön kamara reaksiyonu ile karakterizedir, vitritis ise daha nadir görülür. Ön kamara reaksiyonu çok nadir bazı vakalar dışında non-granümatöz karakterdedir.^[38-40] Daha az sıklıkla posterior sineşi ve hipopiyon gelişebilir.^[41] Yine bazı nadir olgular dışında retina ve koroid tutulumu yoktur.^[42-44] Sistemik yoldan uygulanan ilaçlar unilateral veya bilateral inflamasyona neden olabilir. Topikal veya intraoküler yoldan uygulanan ilaçlar ise sadece uygulanan gözde üveite yol açar. İlaç ilişkili üveitte, inflamasyona neden olan ilaç kesildikten sonra üveitin sebat etmesi olası değildir. İnflamasyona neden olan her ilacın kendine özgü klinik özellikleri vardır. Aşağıda bu ilaçları tek tek inceleyeceğiz.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar (alendronat, klodronat, etidronat, pamidronat, risedronat, zoledronat), üveit yanında konjonktivit, episklerit ve sklerite de neden olabilir. Nonspesifik konjonktivit nadiren tedaviye ihtiyaç gösterir. Bilateral anterior üveit ve unilateral posterior üveit ise bazen çok şiddetli olabilir ve yoğun topikal veya sistemik tedavi gerektirebilir.^[45]

Sidofovir

Intravitreal veya intravenöz sidofovir uygulaması sonrasında bilateral anterior üveit ve hipotoni gelişebilir. 40 mg ve 100 mg/lık ilk intravenöz uygulama sonrasında vizyon kaybına yol açacak şiddette üveit ve hipotoni bildirilmiştir. Posterior sineşi, katarakt, hipotoni makulopatisi, KMÖ ve vitritis sidofovire bağlı üveitin uzun dönem sekelleri olarak görülebilir.^[46]

Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlere bağlı gelişen üveiti anlamak zordur çünkü bu ilaçlar zaten üveit ve diğer birçok oküler inflamasyon tedavisinde kullanılırlar. Bu ilişki ilk defa Krupin^[47] tarafından 2000 hasta üzerinde yaptığı, kortikosteroidlere karşı gelişen göz içi basıncı (GİB) yüksekliğini değerlendirdiği araştırmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada 2000 hastadan 2'sinde tek taraflı anterior üveit gelişmiş ve ilaç kesilmesini takiben üveit gerilemiştir.

Prostaglandin Analogları

Prostaglandin analoglarına bağlı en sık görülen yan etkiler, konjonktival hiperemi, kirpiklerde uzama, iris renginde koyulaşma ve göz çevresi cildinde pigmentasyondur. Daha nadir görülen yan etkiler ise iris kisti, geri dönüşlü anterior üveit, KMÖ ve herpes simpleks keratiti reaktivasyonudur.^[48-57] Cellini ve ark.^[58] travoprost, latanoprost ve bimatoprost tedavisi alan kronik açık açılı glokom hastalarının ön kamara reaksiyonunu değerlendirmişler ve çalışma sonucunda latanoprost tedavisi alan hastalarda ön kamara reaksiyonunun travoprost ve bimatoprost tedavisi alan hastalardan daha şiddetli olduğunu gözlemlemişlerdir. Anterior üveit ve KMÖ prostaglandin analog tedavisi alan postoperatif katarakt hastalarında görülen nadir yan etkilerdir.

Metipranolol

Metipranolole bağlı gelişen anterior granümatöz üveit ilk defa 1991 yılında yayınlanmıştır. Akingbehin ve Villada^[59] 15 hasta, Kinshuck^[60] ise 8 hasta bildirmiştir. Metipranolole bağlı üveit anterior ve mutton fat keratik presipitatlar ile birlikte granümatöz karakterdedir. İlacın kesilmesi ve topikal kortikosteroid kullanımı ile üveit geriler.^[59-61]

Brimonidin

Brimonidine bağlı en sık görülen yan etkiler kaşıntı ve foliküler konjonktivitir. Şu ana kadar brimonidin'in neden olduğu 14 üveit vakası bildirilmiştir. Bu vakalar ortalama ilaç başlandıktan 1 yıl sonra görülmüştür. Üveit anterior granümatöz özelliktedir. Topikal kortikosteroid ve ilaç kesilmesini takiben üveit gerilemiştir.^[62,63]

Rifabutin

Rifabutin'e bağlı olan üveit, ilaç ilişkili üveitler içerisinde klinik özellikleri en iyi bilinenidir. 1990'ların başında Siegal ve ark.^[37] günlük 1000 mg rifabutin tedavisi alan AIDS'li 16 hastanın 2'sinde üveit geliştiğini bildirmiştir. 1. vakada üveit unilateral ve şiddeti orta düzeyde idi. Daha sonra rifabutin tedavisinin yüksek dozlarda devam edilmesiyle şiddeti artarak panoftalmi karakterini aldı. Diğer vaka bilateral anterior üveit vasıfta idi. Her iki vaka da daha sonra ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi ile geriledi. Rifabutin'in AIDS'li hastalarda Mycobacterium avium complex'i-ne karşı koruyucu etkisi bulunduğundan sonra birçok üveit vakası bildirildi.^[64-66] Rifabutine bağlı görülen üveitin karakteri sıklıkla hafiften orta dereceye kadar değişen unilateral anterior üveit ve hafif vitritis şeklindedir. Üveit, tedavi başlangıcından ortalama 2 hafta ile 9 ay arasında değişen bir sürede gelişir.^[67,68] Şiddetli hipopiyon ve bilateral vakalar da bildirilmiştir.^[69,70] Üveit başladıktan sonra rifabutin tedavisine devam edilen nadir vakalarda vitreus opasiteleri, pars planitis benzeri sendrom, fundus görüntüsünü engelleyen yoğun vitritis, infeksiyöz endoftalmi veya panoftalmiyi taklit eden klinik görüntüsü olan vakalar bildirilmiştir.^[35,36,71]

Tablo 1. İlaç ilişkili üveite neden olan ilaçlar ve üveit karakteristiği.

Sistemik İlaçlar (oral, intravenöz, subkutan)	Üveit Karakteristiği
Antiproteazlar	Ön üveit
Bifosfonatlar	Ön üveit, episklerit, sklerit
Klorpromazin	Ön üveit, lens üzerinde pigment birikimi
Cidofovir	Ön üveit, hipotoni
Kobalt	Ön üveit
Oral kontraseptif	Ön üveit, retinal vaskülit, papilödem
Sitozin arabinozid	Ön üveit
Dietilkarbamazin	Ön üveit, koryoretinit
Hidralazin	Lupus like sendrom, episklerit, retinal vaskülit
İbuprofen	Ön üveit
İnterlökin 3, interlökin 6	Ön üveit
İpilimumab	Ön üveit, multifokal koroid
Moksifloksasin	Ön üveit
Prokainamid	Lupus like sendrom, episklerit
Kinidin	Ön üveit
Rifabutin	Ön üveit, hipopiyon, retinal vaskülit, vitrit
Streptokinaz	Ön üveit
Sulfonamid	Ön üveit
Talidomit	Ön üveit
Topiramet	Ön üveit, sklerit
Etanercept	Ön üveit, vaskülit, sklerit
Infliximab	Ön üveit
Adalimumab	Ön üveit
Trimetoprim	Retinal hemoraji
Amfoterisin B	Ön üveit
Topikal anestezipler (benoksinat, butakain, dibukain, diklonin, fenakain)	Ön üveit
β-blokerler (betaksolol, levobunolol, timolol)	Ön üveit
Brimonidin	Ön üveit, alerjik konjonktivit, retinokoroidit
Kortikosteroidler	Ön üveit
Metipranolol	Granümatöz ön üveit,
Mitomisin C	Ön üveit

Sulfonamidler

Sulfonamidlere bağlı şu ana kadar 15 vaka bildirilmiştir. Bunlardan 14'ünü Tilden ve ark.^[72] bildirmiştir. Bu vakalardan 12'si trimetoprim-sulfamethoxazole bağlı gelişmiştir. Tüm vakalarda ilaç başlandıktan ortalama 1-8 gün sonra anterior üveit gelişmiştir ve bunlardan 6'sı bilateralidir.

Triamsinolon

Intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonuna bağlı noninfeksiyöz veya steril endoftalmi vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda şiddetli ağrı, vizyon kaybı, vitritis ve hipopiyonlu ön üveit görülebilmektedir. Bu semptomlar topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisi ile hızlıca düzelmektedir. İnflamatuar reaksiyon

Sistemik İlaçlar (oral, intravenöz, subkutan)	Üveit Karakteristiği
Bimatoprost	Ön üveit
Latanoprost	Ön üveit, toksik keratit, kistoid maküler ödem
Travoprost	Ön üveit
Thiotepa	Ön üveit
İntraoküler ilaçlar, cerrahi için kullanılan ilaçlar	
Lokal anestezipler (bupivakain, kloropropain, etidokain, lidokain, mepivakain, prilokain, propoksikain)	Ön üveit
Antibiotikler (amfoterisin B, basitrasin, tetrasikline, klortetrasiklin, kolistin, eritromisin, neomisin, penisilinler, polimiksin B, streptomisin, kloramfenikol)	Ön üveit
Hava	Ön üveit
Alfa kimotripsin	Şiddetli vitrit
Bevacizumab	Ön üveit
Cidofovir	Ön üveit, hipotoni
Metotreksat	Steril endoftalmi
Ürokinaz	Steril hipopiyon, vitreus hemorajisi
Perfluorokarbonlar	Ön üveit
Silikon yağı	Ön üveit
Triamsinolon asetonid	Steril endoftalmi
Aşılar	
Bacille Calmette-Guérin (BCG)	Akut ön üveit, kronik retinal pigment epitel anormallikleri/iris atrofi, optik nöropati
Influenza	Ön üveit, vitrit/optik nörit, sklerit
Hepatit B	Ön üveit, akut posterior multifokal plakoid pigment epitelopati (APMPPE), optik nörit
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak	Panüveit, koryoretinit
Protein purified derivative (PPD) deri testi	Ön üveit, vitrit, multifokal koroidit, seröz retina dekolmanı
Meningokok c aşısı	APMPPE
Diğer	
Deri tatuajı	Ön üveit
İntravezikal BCG	Ön üveit, koryoretinit

injeksiyondan 1-3 gün sonra başlar ve sonuç görme keskinliğini etkilemeden 1-2 gün içerisinde geriler.^[73-75] Yapılan bir çalışmada daha önce üveit ve oküler cerrahi hikayesi olan vakalar, intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrasında steril endoftalmi gelişmesine daha yatkın bulunmuştur.^[76,77]

Anti-VEGF ilaçlar

VEGF'nin, KMÖ, koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve retinal neovaskülarizasyon gibi üveit komplikasyonlarında önemli bir rolü vardır. Bevacizumab, pegaptanip ve ranibizumab gibi anti-VEGF ilaçlar bu komplikasyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat buna rağmen anti-VEGF ilaçların ve özellikle de bevacizumabın yoğun ve ciddi göz içi inflamasyona yol açıcı etkisi iyi bilinmemektedir.^[78] Yapılan son çalışmalarda insidansı

% 0,14 ile % 1,49 arasında değişmektedir.^[79-83] Hastalar genellikle injeksiyondan sonra 24 saat içerisinde gelişen yüzen cisimlerden ve birkaç gün içerisinde başlayan görme azalmasından yakınır. Sistemik ve topikal kortikosteroid tedavisine yavaş bir şekilde cevap verirler.^[83,84]

Metotreksat

Intravitreal metotreksatın intraoküler lenfoma, proliferatif vitreoretinopati, üveit ve retinokoroidopati gibi hastalıkların tedavisinde kullanımı bilinmektedir. Smith ve ark.^[85] intraoküler lenfoma nedeniyle intravitreal metotreksat tedavisi alan 26 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 4 olguda steril endoftalmi geliştiğini bildirmiştir.

Tümör Nekrozis Faktör (TNF) İnhibitörleri

İnfliksımab, adalimumab ve etanerceptin birçok otoimmün hastalıkta kullanımının etkili ve güvenli olduğu bilinmektedir. Lim LL ve ark.^[86] etanercepte bağlı 43, infliksımaba bağlı 14 ve adalimumaba bağlı 2 üveit vakası bildirmiştir. Giganti ve ark.^[87] ise tedaviye dirençli diabetik maküler ödem ve KNV nedeniyle 0.5 mg/0.05 ml intravitreal infliksımab uygulanan 4 hastadan 2'sinde panüveit geliştiğini bildirmişlerdir. İnflamasyon topikal kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınmıştır. Çalışmacılar intravitreal infliksımaba karşı gelişen bu inflamatuvar cevabı ilaç içerisindeki monoklonal antikorlar, bilinmeyen proteinler ve diğer atık maddelere bağlamışlardır. Bu nedenle intravitreal infliksımab hem immunojenik hemde retinotoksik etkileri nedeniyle iyi tolere edilememektedir.

Tanı

Klinisyenler öncelikle birçok ilaç kullanımı sonrasında intraoküler inflamasyon gelişebileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar. Üveitle ilişkili bulunmuş başlıca ilaçlar tablo 1'de gösterilmiştir. Hastanın kullandığı ilaçlar, yapılan son aşıları bu liste ile karşılaştırılabilir. Sonrasında hastanın alışkanlıkları, örneğin deri tatuajı gibi, sorgulanmalıdır. Eğer mümkünse ilaç inflamasyon tamamen düzelinceye kadar kesilmeli sonrasında tekrar başlanmalıdır. İnflamasyon yeniden oluşursa üveitin söz konusu ilaca bağlı gelişmiş olma ihtimali yüksektir. Hastada ilaca bağlı üveitten çok güçlü bir şekilde şüphelenilse bile diğer üveitlerdeki tanısalla yaklaşım uygulanmalıdır. Naranjo ve ark.^[88] bir yan etkinin kullanılan ilaca bağlı geliştiğini tespit etmek için 7 kriter tanımlamıştır.

1. Yan etki sıklıkla bildirilmiş ve kanıtlanmış olmalıdır.
2. İlacın kesilmesi ile inflamasyonda düzelme olmalıdır.
3. Yan etkinin muhtemel diğer sebepleri dışlanmış olmalıdır.
4. İlacın dozunun artırılması ile yan etkinin şiddeti artmalıdır.
5. Yan etki objektif bir bulgu ile kanıtlanmış olmalıdır.
6. Hastalar benzer ilaçlarla benzer yan etkiler bildirmelidir.
7. İlacın kesildikten sonra tekrar başlanması ile yan etki tekrar başlamalıdır.

Tedavi

İlaç ilişkili üveitin tedavisi öncelikle yan etkinin ilaca bağlı olduğunun belirlenmesi ve ardından söz konusu ilacın kesilmesidir. Hasta klasik topikal üveit tedavisine (kortikosteroid ve sikloplejik ilaçlar) ve yan etkiye neden olan ilacın kesilmesine hızlıca yanıt verir.

Sonuç

BİBÜ, AIDS'li ve inaktif CMV'li hastalarda ÇEART tedavisi sonrasında görülen göz içi inflamatuvar sendromdur. BİBÜ'e bağlı gelişen KMÖ tedavisi halen tartışmalıdır. Oral, perioküler ve intravitreal kortikosteroid tedavisi sonrasında ancak ılımlı etki bildirilmiştir. Retinal neovaskülarizasyon sonucu vitre içi hemoraji ve ERM gibi cerrahi gerektiren komplikasyonlara yol açabilir. İlaç ilişkili üveit ise sistemik, topikal veya intravitreal yoldan uygulanan ilaç sonrası gelişen iyatrojenik bir hastalıktır. Hastalık tedavisinde öncelikle inflamasyonun kullanılan ilaca bağlı olduğunun kesin olarak tespit edilmesi gerekir. Daha sonra neden olan ilacın kesilmesi ile çoğu vakada inflamasyon herhangi bir komplikasyona yol açmadan geriler. Bazı vakalarda topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisi gerekli olur. Daha nadir olgularda posterior sineşi, katarakt, kistoid maküler ödem, hipoton makulopatisi, vitreus opasiteleri gibi görme azlığına yol açan komplikasyonlara yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald JC, Avila CP, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. Arch Ophthalmol. 1998;116(2):169-175.
2. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. 2000;129(5):634-639.
3. Sudharshan S, Biswas J. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. Indian J Ophthalmol. 2008;56(5):357-362.
4. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. Am J Ophthalmol. 2008;145(3):397-408.
5. Westendorp MO, Shatrov VA, Schulze-Osthoff K, Frank R, Kraft M, Los M et al. HIV-1 Tat potentiates TNF-induced NF-κB activation and cytotoxicity by altering the cellular redox state. EMBO J. 1995;14(3):546-554.
6. Tsang CSP, Samaranayake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review. Oral Dis. 2010;16(3):248-256.
7. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC Jr et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005;19(4):399-406.
8. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(4):251-261.
9. Behrens GMN, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology. 2000;202(2):186-193.
10. Grant PM, Komarow L, Lederman MM, Pahwa S, Zolopa AR, Andersen J et al. Elevated interleukin 8 and T-helper 1 and T-helper 17 cytokine levels prior to antiretroviral therapy in participants who developed immune reconstitution inflammatory syndrome during actg a5164. J Infect Dis. 2012;206(11):1715-23.
11. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. 2000;129(5):634-639.
12. Karavellas MP, Song M, MacDonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol. 2000;130(1):57-64.
13. Henderson HWA, Mitchell SM. Treatment of immune recovery vitritis with local steroid. Br J Ophthalmol. 1999;83(5):540-545.
14. Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome fol-

- lowing highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina*. 1998;18(5):443-447.
15. Guzak R, Rodman J, Pizzimenti J. Cystoid macular edema as a result of immune-recovery uveitis. *Optom Vis Sci*. 2011;88(2):344-351.
16. Yoganathan K. Cystoid macular edema secondary to immune recovery uveitis in a man with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Clin Ophthalmol*. 2010;4(1):1065-67.
17. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113(4):684-694.
18. Alp MN, Baykam N, Kural G. Immune recovery uveitis associated with highly active antiretroviral therapy in a patient with CMV retinitis and AIDS despite a low CD4+ T cell count: case report and a review of the literature. *Int J Ophthalmol*. 2010;30(2):183-189.
19. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;179(3):697-700.
20. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Masur H, Polis MA, Robinson MR. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):1063-66.
21. Figueiredo L, Rothwell R, Bilhoto M, Varandas R, Fonseca S. Immune recovery uveitis masked as an endogenous endophthalmitis in a patient with active CMV retinitis. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2013;2013:462968.
22. Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina*. 2003;23(4):495-502.
23. Agarwal A, Kumari N, Trehan A, Khadwal A, Dogra MR, Gupta V et al. Outcome of cytomegalovirus retinitis in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus treated with intravitreal ganciclovir injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(9):1393-401.
24. El-Bradey MH, Cheng L, Song M, Torriani FJ, Freeman WR. Long-term results of treatment of macular complications in eyes with immune recovery uveitis using a graded treatment approach. *Retina*. 2004;24(3):376-382.
25. Dunn JP. Immune recovery vitritis in HIV infection: commentary. *Am J Ophthalmol*. 1998;280(2):185-186.
26. Holland GN. Immune recovery uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1999;7(3-4):215-221.
27. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ et al. Immune recovery vitritis and uveitis in aids: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina*. 2001;21(1):1-9.
28. Kosobucki BR, Goldberg DE, Bessho K, Koh HJ, Rodanant N, Labree L et al. Valganciclovir therapy for immune recovery uveitis complicated by macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):636-638.
29. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(2):334-339.
30. Modorati G, Miserocchi E. Intravitreal injection therapy in the treatment of noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:110-121.
31. Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis: reporting inflammation while avoiding inflammatory reports. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:805-806.
32. Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf*. 1997;17(3):197-207.
33. Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(6):557-570.
34. Fraunfelder FT, Grove IA. Drug-induced ocular side effects and drug interactions. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996
35. Akduman L, Del Priore LV, Kaplan HJ, Powderly WG. Rifabutin induced vitritis in AIDS patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 1996;4(4):219-224.
36. Schimkat M, Althaus C, Becker K, Sundmacher R. Rifabutin-associated anterior uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(4):195-201.
37. Siegal FP, Eilbott D, Burger H, Gehan K, Davidson B, Kaell AT et al. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/ arthritis. *AIDS*. 1990;4(5):433-441.
38. Cates CA, Jeffrey MN. Granulomatous anterior uveitis associated with 0.2% topical brimonidine. *Eye (Lond)*. 2003;17(5):670-671.
39. Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11(1): 67-71.
40. Hondeghem K, Augustinus B, De Smet MD. Bilateral granulomatous uveitis as a side effect of topical brimonidine: two case reports. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2009;311:51-52.
41. Saran BR, Maguire AM, Nichols C, Frank I, Hertle RW, Brucker AJ et al. Hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated for systemic Mycobacterium avium complex infection with rifabutin. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1159-65.
42. Arevalo JF, Russack V, Freeman WR. New ophthalmic manifestations of presumed rifabutin-related uveitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(4):321-324.
43. Guex-Crosier Y, Chamot L, Zografos L. Chorioretinitis induced by intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for urinary bladder carcinoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003;220(3):193-195.
44. Maier M, Feucht N, Lanzl I, Kook P, Lohmann CP. Retinochoroidopathy after intravitreal anti-VEGF treatment. *Ophthalmologe*. 2009;106(8):729-734.
45. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1275-79
46. Kirsch LS, Arevalo JF, De Clercq E, Chavez de la Paz E, Munguia D, Garcia R et al. Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(4):466-476.
47. Krupin T, LeBlanc RP, Becker B, Kolker AE, Podos SM. Uveitis in association with topically administered corticosteroid. *Am J Ophthalmol*. 1970;70(6):883-885.
48. Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(2):105.
49. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1916-24.
50. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):929-932.
51. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(4):544-547.
52. Krohn J, Hove VK. Iris cyst associated with topical administration of latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):91-93.
53. Rowe JA, Hattenhauer MG, Herman DC. Adverse side effects associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(5):683-685.
54. Sudesh S, Cohen EJ, Rapuano CJ, Wilson RP. Corneal toxicity associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(4):539-540.
55. Kaufman HE, Varnell DE, Thompson HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):531-536.
56. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):602-604.
57. Eisenberg DL, Camras CB. A preliminary risk-benefit assessment of latanoprost and unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drug Saf*. 1999;20(6):505-514.
58. Cellini M, Caramazza R, Bonsanto D, Bernabini B, Campos EC. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. *Ophthalmologica*. 2004;218(5):312-317.
59. Akingbehin T, Villada JR. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(9):519-523.
60. Kinshuck D. Glaucoma (metipranolol) induced uveitis and increase in intraocular pressure.

- raocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(9):575.
61. Melles RB, Wong IG. Metipranolol-associated granulomatous iritis. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):712-715.
 62. Sodhi PK, Pandey RM, Ratan SK. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in primary open angle glaucoma. *Int J Clin Pract.* 2003;57(10):875-878.
 63. Hondeghem K, Augustinus B, De Smet MD. Bilateral granulomatous uveitis as a side effect of topical brimonidine: two case reports. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2009;(311):51-2.
 64. Becker K, Schimkat M, Jablonowski H, Häussinger D. Anterior uveitis associated with rifabutin medication in AIDS patients. *Infection.* 1996;24(1):34.
 65. Chaknis MJ, Brooks SE, Mitchell KT, Marcus DM. Inflammatory opacities of the vitreous in rifabutin-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(4):580.
 66. Fuller JD, Stanfield LE, Craven DE. Rifabutin prophylaxis and uveitis [letter]. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1315-6.
 67. Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG, Smith JA, Harris SD, Flanagan TP et al. Acute uveitis associated with rifabutin use in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):716-722.
 68. Karbassi M, Nikou S. Acute uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiving prophylactic rifabutin. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(6):699-701.
 69. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P et al. Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2313-19.
 70. Shafran SD, Deschênes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. *MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network.* *N Engl J Med.* 1994;330(6):438-439.
 71. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clobazimine, and ciprofloxacin. *Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group.* *N Engl J Med.* 1996;335(6):377.
 72. Tilden ME, Rosenbaum JT, Fraunfelder FT. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(1):67-69.
 73. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004;24(5):676-698.
 74. Jonisch J, Lai JC, Deramo VA, Flug AJ, Fastenberg DM. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1051-54.
 75. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina.* 2003;23(5):686-691.
 76. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, Puliafito CA. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):489-492.
 77. Cavalcante LL, Cavalcante ML, Murray TG, Vigoda MM, Piña Y, Decatur CL et al. Intravitreal injection analysis at the Bascom Palmer Eye Institute: evaluation of clinical indications for the treatment and incidence rates of endophthalmitis. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:519-524.
 78. Johnson D, Hollands H, Hollands S, Sharma S. Incidence and characteristics of acute intraocular inflammation after intravitreal injection of bevacizumab: a retrospective cohort study. *Can J Ophthalmol.* 2010;45(3):239-242.
 79. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berruol MH, Farah ME et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(1):81-87.
 80. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(11):1344-49.
 81. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina.* 2009;29(3):313-318.
 82. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, Kamei M, Ikuno Y, Oshima Y et al. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):372-376.
 83. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, Guymer RH, Harper CA, Wong TY et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1911-15.
 84. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prünte C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol.* 2009;93(4):457-462.
 85. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1709-16.
 86. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3248-52.
 87. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Schartman J, Falk N. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina.* 2010;30(1):71-80.
 88. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245.



Dr. Öğrt. Üyesi Murat OKUTUCU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldu. Erzurum Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlama Merkezi'nde 2 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptı. İstanbul Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde asistanlık eğitimini tamamlayarak 2014 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Doğubayazıt Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesinde 3 yıl Göz Hastalıkları Uzmanı olarak görev yaptı. 2017 yılında Rize Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Dr. Öğrt. Üyesi olarak göreve başladı. Halen aynı hastanede görev yapmaktadır. Aktif olarak vitreoretinal cerrahi ve retina hastalıkları ile ilgilenmektedir.