

DERLEME REVIEW

Üveite Neden Olan İlaçlar: Patogenez, Tanı ve Tedavi

Drugs Causing Uveitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

*Ayşegül Mavi Yıldız / ORCID No: 0000-0001-5575-4465, ** Remzi Avcı / ORCID No: 0000-0003-2378-3311,

*** Sami Yılmaz / ORCID No: 0000-0003-1612-3358

*Doç. Dr. Bursa Retina Göz Hastanesi, Bursa, Türkiye

**Prof. Dr. Bursa Retina Göz Hastanesi, Bursa, Türkiye

***Op. Dr. Bursa Retina Göz Hastanesi, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0341

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Mavi Yıldız, Retina Göz Hastanesi, Esentepe mah. Sanayi cad. No: 171, Nilüfer, Bursa, Türkiye

Tel./Phone: +90505 369 1410, **E-posta/E-mail:** dramavi85@hotmail.com

ÖZ

Sistemik, perioküler, intraoküler ve topikal yolla uygulanan bazı ilaçlar sonucu ortaya çıkabilen ilaca bağlı üveit, son on yılda, çok sayıda yayında kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır. İlacın kullanım dozu, süresi ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar, üveit tablosunun gelişmesinde belirleyici olabilmektedir. Nadir görülen, hafiften ağıra geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilen ilaca bağlı üveit tablosu, doğru tanı ve ilgili kullanımının sonlandırılması sonucu genellikle hızla gerilemektedir. Bu sebeple, üveite neden olan ilaçların klinisyenlerce bilinmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRAF/MEK inhibitörleri, moksifloksasin, prostaglandin analogları, rifabutin, sifovir, üveit.

ABSTRACT

Drug-induced uveitis, which may result from systemic, periocular, intraocular, and topical application of certain drugs, has been covered extensively in numerous publications over the last decade. The dose and duration of the drug and other drugs used simultaneously may be determinative in the development of the uveitis. Drug-induced uveitis, which is rare and can occur in a wide clinical spectrum from mild to severe, usually regresses rapidly with accurate diagnosis and discontinuation of the relevant drug. Therefore, it is important for clinicians to be aware of the drugs that cause uveitis.

Keywords: BRAF/MEK inhibitors, moxifloxacin, prostaglandin analogues, rifabutin, cidofovir, uveitis.

Giriş

Üveit; iris, siliyer cisim ve koroidden oluşan uvea dokusunun inflamasyonu olarak tanımlanır. Sıklıkla genç erişkin popülasyonu etkileyen üveitin dünya çapında tüm körlük vakalarının %5-20'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^[1] Üveit anatomik olarak etkilenen bölgeye göre; anterior, intermediyer, posterior ve pan-üveit şeklinde sınıflandırılabilir gibi, etiyolojiye göre enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak nitelendirilebilir.^[2-4]

İlaca bağlı üveit, prevalansı %0,5 olup oldukça nadir görülen, ancak klinisyenler tarafından tanınması önem taşıyan bir durumdur.^[5] Sistemik, topikal veya intravitreal yol ile uygulanan ilaçlar sonucu ortaya çıkabilen bu durum, giderek daha fazla tanınmaktadır. Oküler inflamasyon anterior, intermediyer, posterior veya pan-üveit şeklinde olabilir ve nadiren episklerit veya sklerit şeklinde ortaya çıkabilir.^[6-8] Ayrıca, ilacın kullanılmaya başlaması ile üveitin ortaya çıkışı arasında birkaç gün olabileceği gibi, hastalık aylar sonra da ortaya çıkabilir. İlaca bağlı üveit, genellikle ilacın kesilmesinden sonra, bazen de tedaviye steroidlerin eklenmesi ile hızla düzelmektedir. Bu sebeple, hem uzun süreli inflamasyonun sonuçlarından, hem de yüksek maliyetli laboratuvar testlerinden kaçınmak için, klinisyenlerin üveite neden olabilecek ilaçları tanımaları önemlidir.

Diğer taraftan, hem özgün tanısal bir testinin olmayışı hem de kliniğinin değişken bir yelpazede oluşu sebebiyle ilaca bağlı üveitin tanısı pek de kolay değildir.

Etiyopatogenez

İlaca bağlı üveitin etiyopatogenezi, henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da mevcut iki hipotez ile açıklanmaktadır.^[9-16]

1. **Direkt Etki:** İlacın topikal, intrakameral ya da intravitreal yolla göze direkt girişi sonrası meydana gelen üveit tablosudur. İlacın bizzat kendisinin, metabolitlerinin ya da taşıyıcısının toksik etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.
2. **İndirekt Etki:** İlaç uygulaması sonrası oluşan immün komplekslerin ya da artan serbest radikallerin bir sonucu olarak ortaya çıkan inflamasyon tablosudur. Antikor antijen komplekslerinin uveal dokuda birikmesi (örn. bifosfanatlar), antibiyotik uygulaması sonrası, mikroorganizmaların ölümü sonucu salınan antijenlere karşı gelişen immün reaksiyon (örn. rifabutin) ya da ilacın melanin pigmentine bağlanarak, serbest radikal detoksifikasyon kabiliyetini değiştirmesi sonucu meydana gelebilir.

Son dekatta, ilaç ile yan etkileri arasındaki nedenselliğin nicel olarak değerlendirmesi amacıyla, Naranjo ve arkadaşlarının daha önceden belirlediği 10 kriteri temel alarak bir skorlama sistemi ge-

Tablo 1. Bir ilaç ile advers reaksiyon arasındaki nedenselliğin nicel değerlendirmesi için Naranjo Skor Tablosu

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Skor
1. Bu reaksiyon hakkında daha önce kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
2. Olumsuz olay, şüpheli ilaç uygulandıktan sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
3. İlaç kesildiğinde advers reaksiyon düzeldi mi, yoksa belirli bir antagonisti uygulandı mı?	+1	0	0	
4. İlaç yeniden verildiğinde advers reaksiyon yeniden ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	
5. İlaç dışında reaksiyona sebep olabilecek alternatif sebepler var mı?	-1	+2	0	
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon yeniden ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	
7. İlaç kanda (veya diğer sıvılarda) toksik olduğu bilinen konsantrasyonlarda mı saptandı?	+1	0	0	
8. Doz artırıldığında reaksiyon daha mı şiddetliydi ya da doz azaltıldığında daha az mı şiddetliydi?	+1	0	0	
9. Hastanın daha önceki aynı ilaca veya benzer ilaçlara benzer bir reaksiyonu oldu mu?	+1	0	0	
10. Olumsuz olay herhangi bir objektif kanıtla doğrulandı mı?	+1	0	0	
Toplam puan				
Tablonun alıntılanıldığı kaynak makale: '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: 239-245.'				

liştirilmiştir. [6,17,18] Bu skorlama ile hastanın kullandığı her bir ilaç için 10 kriterin değerlendirilmesi sonucu, kümülatif bir puan elde edilmekte, bu şekilde ilaç ile yan etkileri arasındaki ilişkinin gücü değerlendirilmektedir. Toplam puanın 9 ve üzeri olması kesin bir ilişkiyi, 5-8 arası olması muhtemel bir ilişkiyi, 1-4 arası olması olası bir ilişkiyi ifade ederken, 0 olması ilişkiyi şüpheli kılmaktadır (Tablo 1).

İlaç İlişkili Üveite Neden olan Ajanlar

İlacı bağıli üveite sebep olduğu bilinen birçok topikal, intraküler ve sistemik ilaç mevcuttur. [19] Naranjo algoritmasına göre üveite neden olduğu düşünülen ilaçların özetlendiği liste ve üveit gelişimini tetikleme olasılıklarının nicel değerlendirmesi Tablo 2'de verilmiştir. Bu derlemede, rifabutin, sidofovir, prokainamid, ritonavir ve prostaglandin (PG) analoglarına bağıli gelişen üveitlerden bahsedilecektir.

Sistemik Ajanlar

1. Rifabutin

Rifabutin, tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. [20] Genellikle antiretroviral tedavi alan ve rifampini tolere edemeyen AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu) hastalarında kullanılmaktadır. Ayrıca, rifabutin, AIDS ve düşük CD4+ T hücre sayısı olan hastalarda Mycobacterium avium kompleksi (MAC) profilaksisi ve tüberküloz dışı atipik mikobakterilerin (Mycobacterium kansasii ya da malmoense) sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır. Profilaksi için önerilen doz, 300 mg/gün olmakla birlikte atipik mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde ilaç dozu 450-600 mg/güne yükseltilebilmektedir.

Diğer taraftan rifabutin, ilacı bağıli üveitin en bilinen sebeplerindendir. Genellikle, non-granümatöz, hipopiyonlu anterior üveit şeklinde karşımıza çıkmakla birlikte, nadiren pan-üveit gibi ağır bir tabloya da sebep olabilmektedir. [21,22] Rifabutin ile ilişkili üveitin hem ilacın direkt toksik etkisi hem de immün kompleks birikimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda üveit insidansı ile düşük vücut ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Shafran ve arkadaşları [23] vücut ağırlığı 65 kg'ın üzerinde, 55-65 kg arasında ve 55

kg'ın altında olan bireyler için rifabutine bağıli üveit insidansının sırasıyla; %14, %45 ve %65 olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, günlük 300 mg'ın üzerindeki rifabutin dozları üveit gelişimi ile ilişkili bulunmuş ve ilaç dozu ile tedavi süreci arttıkça üveit riskinin ve şiddetinin arttığından bahsedilmiştir.

Rifabutinin flukonazol, azitromisin ve klaritromisin gibi makrolidlerle eşzamanlı kullanımı, hepatik mikrozomal sitokrom P-450'nin inhibisyonu sebebiyle, rifabutin ve metabolik ürünlerinin serum konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır. [24,25] Yapılan çalışmalar, profilaktik dozda (300 mg/gün) ve tek başına rifabutin kullanımının güvenli olduğu ancak çoklu ilaç kullanımı durumunda üveit riskinin ciddi oranda arttığı yönündedir.

Bununla beraber, rifabutin klaritromisin metabolizmasını hızlandırarak serum konsantrasyonlarında %50 azalmaya sebep olmaktadır. Rifabutin ile ilişkili üveit, genellikle topikal steroid ve sikloplejik tedaviye iyi yanıt vermektedir. [26,27] Bu nedenle, ilk aşamada ilacın kesilmesi şart değildir. Ancak topikal tedaviye yanıt vermeyen ya da sık nüks eden üveit tablosu varlığında ilacın kullanımının sonlandırılması uygun olacaktır.

2. Sidofovir

Sitomegalovirüs retinit, AIDS ve CD4+ T hücreleri <50 hücre/mm3 olan hastalarda en sık görülen fırsatçı oküler enfeksiyondur. [28] HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) ile enfekte hastalar arasında prevalansı yaklaşık %25'tir.

Sidofovir, sitomegalovirüs retinit tedavisinde intravitreal veya intravenöz olarak kullanılan, viral DNA polimerazın seçici bir inhibitörüdür. [29] Sitomegalovirüs retinit tedavisinde kullanılan diğer birçok ilaçtan (gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet) daha uzun hücre içi yarı ömrüne sahiptir. Klinik pratikte genellikle diğer antiviral ilaçlara dirençli olgularda kullanılmaktadır. [30]

Hem intravitreal hem de parenteral sidofovir uygulaması sonucu ilacı bağıli üveit gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, intravitreal uygulama sonrası hastaların %14-26'sında, parenteral uygulama sonrası ise hastaların %26-59'unda anterior üveit geliştiği bildirilmiştir. [31,32] Sidofovir ile ilişkili üveit, tipik olarak granümatöz anterior üveit şeklindedir. Tutulum, tek ya da iki taraflı olabilir, üveite sıklıkla posterior sineşi ve oküler hipotoni eşlik etmektedir. Sidofovir ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %22'sin-

Tablo 2. Naranjo algoritması kullanılarak ilaçla bağlı üveitin nicel değerlendirilmesi

Her bir kriter için Naranjo skoru

Uygulanma yolu	İlaç	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Toplam skor	Nedenselliğin olasılığı
Sistemik	Bağıışıklık kontrol noktası inhibitörleri	1	2	1	2	2	0	0	0	1	1	10	Kesin
	BRAF ve MEK inhibitörleri	1	2	1	2	2	0	0	0	1	1	10	Kesin
	Cidofovir	1	2	1	2	2	0	1	1	0	1	11	Kesin
	Rifabutın	1	2	1	2	2	0	0	1	0	1	10	Kesin
	Bifosfonatlar	1	2	1	1	2	0	0	0	1	1	10	Kesin
	Sülfonamidler	1	2	1	2	2	0	0	0	1	1	10	Kesin
	TNF α inhibitörleri	1	2	1	2	2	0	0	0	0	1	9	Kesin
	Florokinolonlar	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	6	Muhtemel
	DEC	1	2	1	0	-1	1	0	0	0	1	5	Muhtemel
Topikal	Metipranolol	1	2	1	2	2	0	0	1	0	1	10	Kesin
	Brimonidin	1	2	1	2	2	0	0	0	0	1	9	Kesin
	PG analogları	1	2	1	2	2	0	0	0	0	1	9	Kesin
İntraoküler	Cidofovir	1	2	1	2	2	0	1	1	0	1	11	Kesin
	Anti-VEGF ajanlar	1	2	1	2	2	1	0	0	1	1	11	Kesin
	Triamsinolon asetonit	1	2	1	2	-1	0	0	0	1	1	7	Muhtemel
Aşılar	BCG	1	2	1	2	2	0	0	0	0	1	9	Kesin
	İnfluenza	1	2	1	0	2	0	0	0	0	1	7	Muhtemel
	KKK	1	2	1	0	2	0	0	0	0	1	7	Muhtemel
	Hepatit B	1	2	0	0	2	0	0	0	0	1	6	Muhtemel
	HPV	1	2	1	2	-1	0	0	0	0	1	6	Muhtemel
	Varicella	1	2	1	0	-1	0	0	0	0	1	4	Olası

BCG, Bacillus Calmette-Guerin; DEC, diethylcarbamazine; HPV, human papilloma virus; KKK, Kızamık, kızamıkçık, kabakulak; PG, prostaglandin; TNE, tumor nekroz faktör; VEBE, vasküler endotelial büyüme faktörü.

Tablonun alıntıldığı kaynak makale: '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: 239-245.'

de hipotoni ortaya çıkmaktadır. Hipotoni; ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen eksudatif makülopati, siliyer cisim dekolmanı ve koroid efüzyonu ile komplike olabilir. Özellikle, dörtten fazla intravitreal sidofovir enjeksiyonu uygulanan olgularda, üveit ve hipotoni riskinin arttığı bilinmektedir. [33,34]

Sidofovire bağlı üveitin dolaşımdaki ilaç düzeyine kümülatif maruziyet ve direkt ilaç toksisitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, üveit gelişen hastalarda, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek CD4+ T lenfosit sayısı olduğu bildirilmiştir. Bu durum, üveit gelişiminde antiretroviral tedavi ile restore olan immün yanıtın da katkısı olduğuna işaret etmektedir. [35,36] Sidofovir kullanımı sonrası gelişen hipotoni, üveitten bağımsız izole bir bulgu olarak da karşımıza çıkabilir. HIV hastalarında genel olarak göz içi basıncının bir miktar düştüğü bilinmektedir. Sidofovire bağlı hipotoninin, nefrotoksositeye benzer şekilde, siliyer cisim epitel hasarına bağlı, hümeör aköz üretiminin azalması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Literatürde sidofovir uygulaması sonrası florofotometri ile aköz üretiminin azaldığını gösteren, ultrasonografik biomikroskopi ile siliyer cismin atrofisini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. [37, 38]

Antiretroviral tedavi altında artan CD4+ T lenfosit sayıları ile ilişkili bir diğer üveit türü olan immün iyileşme üveiti (immune recovery uveitis), sidofovire bağlı üveitten ayırt edilmelidir. [39,40] Bu üveit tipi, latent sitomegalovirüs retinitisi olan HIV hastalarında, antiretroviral tedaviden sonra artmış göz içi inflamasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İmmün iyileşme üveitinde tipik olarak anterior ya da intermediyer üveit görülmekte ve tabloya kistoid maküla ödemi, optik disk ödemi, epiretinal membran, vitreomakular traksiyon, retinal neovaskülarizasyon ve katarakt eşlik edebilmektedir. Sidofovir ilişkili üveitin tipik özellikleri olan posterior sineşi ve granümatöz keratik presipitatlar ise pek izlenmemektedir.

Gut ve hiperürisemi tedavisinde kullanılan probenesid, sidofovirin siliyer cisimden intraoküler sekresyonunu inhibe ederek üveit ve hipotoni insidansını azaltabilir. [41,42] Epitel bariyerlerindeki organik anyon transportunun yarışmalı inhibitörü olan probenesidin sidofovire bağlı nefrotoksositeyi de önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Sidofovir ile ilişkili üveit gelişmiş olguların büyük çoğunluğu topikal steroid ve sikloplejik tedaviye yanıt verdiğinden ilk aşamada ilacın kesilmesi zorunlu değildir. [43] Ancak, dirençli üveit ya da hipotoni gelişen hastalarda ilacın kesilmesi ya da diğer antivirallere geçilmesi gerekebilir.

Özetle; düşük göz içi basıncı olan, diyabet gibi kan-retina bariyerinin yıkım riski yüksek, daha önce göz içi inflamasyon atağı geçirmiş, üveite neden olan rifabutin vb. diğer ilaçları kullanan hastalar ve antiretroviral tedavi altında etkin bir immün iyileşme fazında olanlarda sidofovir uygulamasından kaçınılmalıdır.

3. Prokainamid

Prokainamid, kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan, sınıf 1a antiaritmik bir ilaçtır. Literatürde prokainamid kullanımının, otoimmün yolak üzerinden sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri tabloya yol açtığı ile ilgili yayınlar mevcuttur. [44,45] Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, prokainamid kullanımı ile doz ve süreye bağımlı şekilde anti-nükleer antikor (ANA) seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Bugüne kadar, ilaca bağlı SLE'ye neden olan 100'ün üzerinde ilaç bildirilmiş olmakla birlikte; sadece prokainamid ve hidralazine, %20 ve %5-8 ile iki yüksek riskli ilaç olarak kabul edilmektedir. [46,47] Prokainamidin otoimmüniteyi hangi yol üzerinden uyardığı halen net olarak bilinmemektedir. Nichols ve arkadaşları [48] yüksek doz (günde 4 kez 750-1000mg)

prokainamid tedavisi alan bir hastada, bilateral, yaygın vazo-okluzif retinopati geliştiğini bildirmişlerdir. Yazarlar, ilacın kesilmesi ve sistemik steroid başlanmasına rağmen, iskemi alanlarında geniş atrofi geliştiğini ve 3. aydaki sonuç görme keskinliğinin sağ gözde el hareketi düzeyinde, sol gözde ise 20/300 düzeyinde kaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca, olgunun ANA ve lupus koagülanı seviyelerindeki yükselişe binaen, yazarlar tablonun prokainamide bağlı gelişmiş SLE tablosuna sekonder olabileceğinden bahsetmektedir. Turgeon ve Slamovits. [49], prokainamid kullanan bir hastada, ilaca bağlı lupus sendromunun bir parçası olarak gelişen bir sklerit vakası tanımlamıştır.

Sonuç olarak, prokainamid SLE benzeri bir otoimmün tabloya sebep olarak, hem oküler dokularda hem de diğer organ/sistemlerde inflamatuvar ve trombotik tablolara yol açabilmektedir. Artmış serum ANA düzeylerinin saptanması tanıya yardımcı olmakta; sklerit, episklerit gibi tablolar ilacın kesilmesi sonrası hızla gerilerken, tıkaçıcı vaskülit tablosu gelişmesi durumunda kalıcı görme kayıpları yaşanabilmektedir.

İlaca bağlı lupus, şu özellikleri ile SLE'den ayırt edilebilir;

- SLE'de kadın:erkek oranı 9:1 iken, ilaca bağlı lupus kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir.
- İlaca bağlı lupus olgularının %80-%90'ında, ANA'nın bir alt grubu olan anti-histon antikorları bulunurken; SLE için tipik olan anti-dsDNA (çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan antikor) ve hipokomplementemi, genellikle izlenmez.
- SLE'ye eşlik edebilen nefrit ve santral sinir sistemi tutulumu ilaca bağlı lupusta genellikle izlenmez.
- İlaca bağlı lupus tablosu ilgili ilacın kesilmesi sonrası genellikle hızla geriler.

4. Ritonavir

Ritonavir, HIV/AIDS tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Güçlü bir sitokrom P450 enzim inhibitörü olması sebebiyle ritonavir, serum rifabutin konsantrasyonunu önemli ölçüde artırabilmektedir. Rifabutinin ritonavir ile birlikte uygulanması, rifabutinin ve 25-0-desasetil metabolitinin konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki alanını, tek başına rifabutinin uygulanmasına kıyasla sırasıyla; 4 ve 35 kat artırmaktadır. [50] Doz azaltımı yapılmadan, rifabutin ve ritonaviri aynı anda alan hastalarda lökopeni, artralji, üveit ve ciltte renk değişikliği gelişme riski artmaktadır. Lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanılması durumunda, toksisite riskini azaltmak için rifabutin dozu en az %75 oranında (günde bir kez 300 mg veya haftada 2-3 kez 150 mg) azaltılmalıdır. [51,52] Lin ve arkadaşları [53], günde iki kez 400/100 mg, lopinavir/ritonavir ile eşzamanlı 300 mg/gün rifabutin kullanan 41 yaşındaki HIV pozitif bir hastada, tedavinin 86. gününde pan-üveit geliştiğini bildirmişlerdir. Rifabutinin kesilmesini takiben topikal steroidler ve sikloplejikle üveit hızla gerilemiş ve görme keskinliğinin el hareketi düzeyinden 20/20'ye çıkmıştır. Benzer şekilde, Fournier ve arkadaşları [54], ritonavir kullanan HIV (+) bir hastada anterior üveit geliştiğini bildiren bir olgu yayınlamışlardır.

Sonuç olarak, ritonavir kullanımı esnasında ortaya çıkan üveitlerin büyük çoğunluğu ritonavirin rifabutinin metabolizmasını yavaşlatması ve serum konsantrasyonlarını artırması sonucu meydana gelmektedir. Antiretroviral tedavi alan HIV (+) bir hastada, izole anterior üveit ortaya çıkması durumunda ilaç ile ilişkili üveit ön planda akla gelmelidir. Zira, fırsatçı enfeksiyonlara bağlı üveitler genellikle vitreus, retina ve koroidi de etkileyen daha ciddi üveit tablolarıyla karşımıza çıkmaktadır.

5. Moksifloksasin

Florokinolon grubundan bir antibiyotik olan moksifloksasin; hem gram pozitif hem de gram negatif, aerobik ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkili, geniş spektrumlu bir moleküldür.^[55] Sistemik moksifloksasin; toplumsal kaynaklı bakteriyel pnömoni yanı sıra, deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır.

Bilateral Akut İris Transillüminasyonu (BAİT) ve Bilateral Akut İris Depigmentasyonu (BADİ), 2000'li yılların başında tanımlanmış, sistemik antibiyotik kullanımına bağlı geliştiği düşünülen, irisin akut başlangıçlı depigmentasyonu ile karakterize, üveit maskeli sendromlardır. Bilinen ilk bilateral akut iris depigmentasyonu vakası 2006 yılında Tuğal Tutkun ve ark.^[56] tarafından yayınlanmıştır. Literatürdeki olguların çoğu ülkemizden yayınlanmış olup, sistemik antimikrobiallerden özellikle moksifloksasin ve ayrıca klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin klavulanat tedavisi sonucu ortaya çıkabildiği bilinmektedir.^[57-59] Bunun dışında, topikal florokinolon kullanımı sonrası BAİT ve BADİ gelişimi bildiren yayınlar da mevcuttur.^[60]

Esas olarak, 30-50 yaş arasındaki genç kadınları etkileyen BAİT ve BADİ sendromlarında, tipik olarak semptomlar başlamadan birkaç hafta önce belirti veren üst solunum yolu enfeksiyonu ve oral moksifloksasin kullanım öyküsü mevcuttur.^[61,62] Epidemiyolojik açıdan, BADİ sendromu daha çok genç (ortalama 30 yaş civarı) kadınları etkilerken, BAİT sendromu sıklıkla orta yaş (45 yaş civarı) kadınlarda görülmektedir. İris depigmentasyonunun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, etkilenen hastaların sırasıyla %40 ve %20'sinde HLA-B51 ve HLA-B27 pozitifliği saptanması, altta yatan otoimmün bir etyolojiye işaret etmektedir.^[63,64]

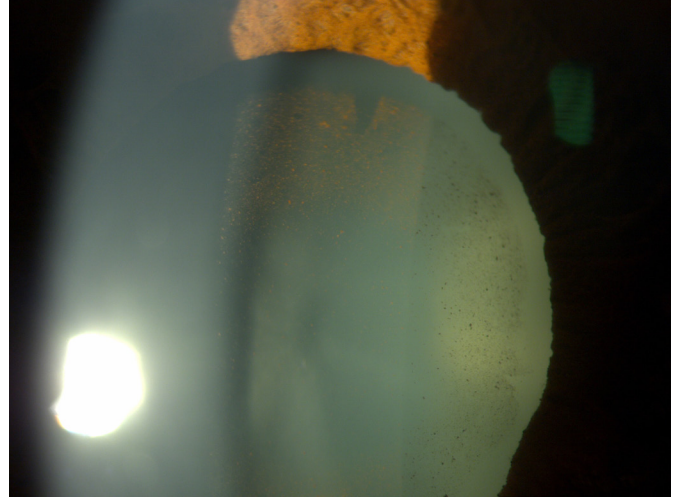
Ayrıca, literatürde bir gözde BAİT, diğer gözde BADİ sendromu tespit edilmiş olguların olması, iki klinik durumun bağlantılı olduğunu göstermektedir. Pigment dispersiyonunun, BAİT'te iris pigment epitelinden, BADİ'de ise daha çok stromadan kaynaklandığı düşünülmektedir.^[65]

Bilateral akut iris depigmentasyonu, iris stromasının akut başlangıçlı depigmentasyonu, ön kamara açısı, lens ön yüzeyi ve kornea endotelinde pigment birikimi ile karakterizedir. Hastalar genellikle, ilaç kullanımına başladıktan 2-3 hafta sonra gözde kızarıklık, ağrı ve ışık hassasiyeti ile başvurmaktadır. Ön kamarada ve özellikle inferior iridokorneal açıda ağır pigment birikimi görülmekle birlikte, keratik presipitat veya inflamatuvar hücre reaksiyonu genellikle izlenmez.

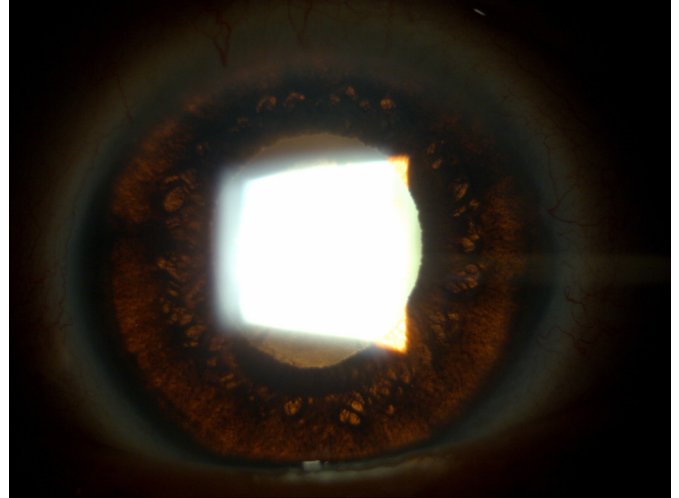
Bilateral akut iris transillüminasyonu, BADİ'de görülen depigmentasyona ek olarak; iris transillüminasyon defektleri, sfinkter paralizisine bağlı pupil distorsiyonu ve bazen posterior sineşi ile karşımıza çıkabilmektedir (Resim 1, Resim 2 ve Resim 3). Ayrıca özellikle BAİT'e oküler hipertansiyon ve bazen filtran cerrahi gerektirecek düzeyde glokom eşlik edebilmektedir.

Ayrııcı tanıda, iridosiklit, pigment dispersiyon sendromu (PDS) ve psödoeksfoliasyon sendromu önde gelen başlıklar arasındadır. İridosiklitten farklı olarak, BAİT ve BADİ sendromlarında ön kamarada inflamatuvar hücre reaksiyonu ve kreatik presipitatlar görülmez. Pigment dispersiyon sendromunda, BAİT'e benzer şekilde bilateral iris depigmentasyonu ve transillüminasyon meydana gelmekle birlikte, depigmentasyon genellikle daha hafif, midperiferde ve radyal şekildedir.^[66]

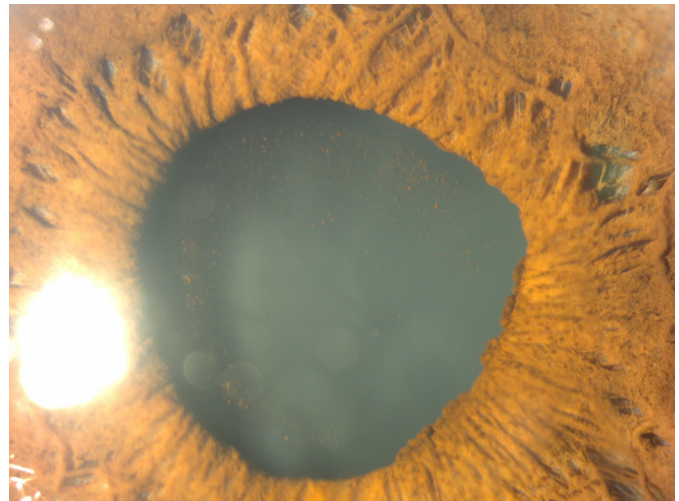
Ayrıca PDS, BAİT ve BADİ'ye göre daha hafif ve kronik gidişli bir tablodur. Pigment dispersiyon sendromunun tipik bulguları olan iris konkavitesi ve Krukenberg içiği, BAİT ve BADİ sendromlarında görülmez.



Resim 1: Bilateral akut iris transillüminasyonu (BAİT) tanılı bir olgunun ön segment fotoğrafında, iris depigmentasyonuna bağlı, lens kapsülü üzerinde pigment birikimi izlenmektedir (Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'un arşivinden alınmıştır).



Resim 2: Resim 1'deki BAİT olgusunda yaygın iris transillüminasyonu izlenmektedir (Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'un arşivinden alınmıştır).



Resim 3: Resim 1'deki BAİT olgusunda iris transillüminasyonu ve lens kapsülünde pigment birikimi dışında, pupil atoni izlenmektedir (Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'un arşivinden alınmıştır).

Tedavide en önemli nokta, BAİT veya BADİ sendromunu düşündürülen semptomlar ortaya çıktığında antibiyotik tedavisinin hızla kesilmesidir. Gerek duyulan olgularda, topikal ya da sistemik kortikosteroid tedavisi de kullanılabilir. Bununla birlikte, çoğu zaman tanıda geç kalınmakta ve ilacın kesilmesine rağmen iris transillüminasyonu, pupiller atoni, fotofobi ve glokom kalıcı olabilmektedir. Bu sebeple, BAİT ve BADİ sendromlarının göz hekimlerince bilinmesi, ilgili semptomları gösteren hastaların sistemik antibiyotik kullanımı açısından sorgulanması ve ilacın zamanında kesilmesi önem arz etmektedir.

6. Melanom için Hedefe Yönelik İlaç Tedavileri

Erken evre kütanöz malign melanom, tek başına cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilirken, evre ilerledikçe sağkalım oranları önemli ölçüde azalmaktadır.^[67] İnoperabl metastatik melanomun, 2011'den önce 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altında, medyan sağkalım süresi ise 1 yıldan kısa iken; günümüzde immün kontrol noktası ve BRAF/MEK inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile sağkalım süreleri önemli ölçüde artmıştır.^[68]

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, T hücre aktivasyon yolağını baskılayan molekülleri inhibe ederek, tümöre karşı hücrel immün yanıtı aktive etmektedir. Bu grupta; monoklonal anti-sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen (CTLA)-4 antikoru ipilimumab, anti-programlanmış hücre ölüm (PD-1) reseptör antikorları olan pembrolizumab ve nivolumab sayılabilir.^[69-72] Bahsedilen immünoterapötik ajanlar ile sağkalım bir miktar artmış olsa da, bir grup hasta bu tedaviye de yanıt vermemektedir. Bu noktada, BRAF/MEK inhibitörleri ile hedefe yönelik tedavi devreye girmektedir. Kutanöz malign melanom olgularının %40-%60'ında BRAF gen mutasyonu bulunmakta ve bu olgular en hızlı ilerleyen melanom grubunu oluşturmaktadır.^[73,74]

BRAF/MEK inhibitörleri, normal hücrel büyüme ve çoğalmanın anahtar düzenleyicisi olan mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu üzerinden etki göstermekte ve BRAF-mutant melanom olgularında sağ kalımı ciddi ölçüde iyileştirmektedir. Sıkça kullanılan BRAF ve MEK inhibitörleri sırasıyla; vemurafenib, dabrafenib, encorafenib ve trametinib, cobimetinib, binimetinibdir. Bununla birlikte, bağışıklık kontrol noktası ve özellikle BRAF/MEK inhibitör tedavisi alan hastalarda otoimmün ve inflammatuar orjinli yan etkiler geliştiği bilinmektedir.^[75-78] Oküler yan etki insidansı, immün kontrol noktası inhibitör tedavisi alan hastalarda %1-4 arasında değişirken, bu oran BRAF/MEK inhibitör tedavisi alan hastalarda %25-%100 olarak bildirilmiştir.^[79-82]

Bilinen en önemli yan etkilerden biri üveittir. İmmün kontrol noktası veya BRAF/MEK inhibitörü tedavisi alan kütanöz melanomlu hastalarda, genel popülasyona kıyasla üveit gelişim riski 83 kat artmaktadır.^[83]

Diğer birçok ilaca bağlı üveitin aksine, immün kontrol noktası veya BRAF/MEK inhibitörlerine bağlı üveit, genellikle gürültülü seyretmekte; anterior, intermediyer, posterior tutulum ve hatta panüveit ile karşımıza çıkabilmektedir. Ön kamarada belirgin hücre, posterior sineşi, sekonder katarakt, vitreusta bulanıklık, epiretinal membran, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, kistoid maküla ödemi, multifokal koroidit, disk kabarıklığı ve seröz makula dekolmanı en sık rapor edilen üveitik bulgulardır.^[84-92]

Yakın zamanda Yanagihara ve ark.^[93] BRAF-mutant metastatik melanom tanısıyla 2 aydır dabrafenib/trametinib tedavisi almakta olan 32 yaşındaki bir olguda, bilateral anterior üveit ve multifokal koroidit geliştiğini bildirmişlerdir. İlaçların kesilmesi ve subtenon steroid uygulanması ile aktif üveitin hızla gerilediği fakat arka kutupta yaygın koryoretinal skar odakları geliştiğini belirtilmiştir.

BRAF/MEK inhibitörlerine bağlı üveitin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmış olmakla birlikte, olası mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir;^[94,95]

- 1) Uveal melanositlere doğrudan toksisite
- 2) kütanöz melanom hücrelerindeki antijenlerle koroidal melanositlerin çapraz reaksiyonu
- 3) MAPK yolunun BRAF ve MEK'ten sonraki bileşeni olan ERK'nin doğrudan inhibisyonu sonucu oksidatif stresin artması
- 4) BRAF mutasyonu geliştiren hücrelerde, ERK'in paradoksal aktivasyonu sonucu, T hücre proliferasyonu ve interlökin-2 üretiminde artış

Ayrıca, MEK inhibitörlerinin, doğrudan retinal toksisite ile pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptör disfonksiyonuna yol açabildiği ve kan-retina bariyerinin bozulmasına neden oldukları düşünülmektedir.

Mevcut veriler yan etkinin doz ve süre bağımlı olabileceğine işaret etmektedir.^[96]

Ek olarak, BRAF/MEK inhibitörlerinin, uzun süreli ve eşzamanlı kullanımı olası bir sinerjistik veya aditif etki ile panüveit gibi ciddi bir tabloyu beraberinde getirebilmektedir. Tanı için, metastatik cilt kanseri tedavisi alan ve üveit bulguları saptanan olgular, halk arasında 'akıllı ilaç tedavisi' olarak bilinen BRAF/MEK inhibitörlerinin kullanımı açısından detaylıca sorgulanmalıdır. Özellikle, izole koroidal tutulum ile başvuran olgularda, koroidal metastaz ile koroidal inflamasyon ayırımının yapılmasında OKT, fundus floresin anjiyografi, indosiyenin yeşili anjiyografi ve özellikle ultrasonografiden faydalanılabilir. Net ayırım yapılamayan olgularda, orbital ve kranyal manyetik rezonans görüntüleme ek bilgi sağlayabilmektedir.

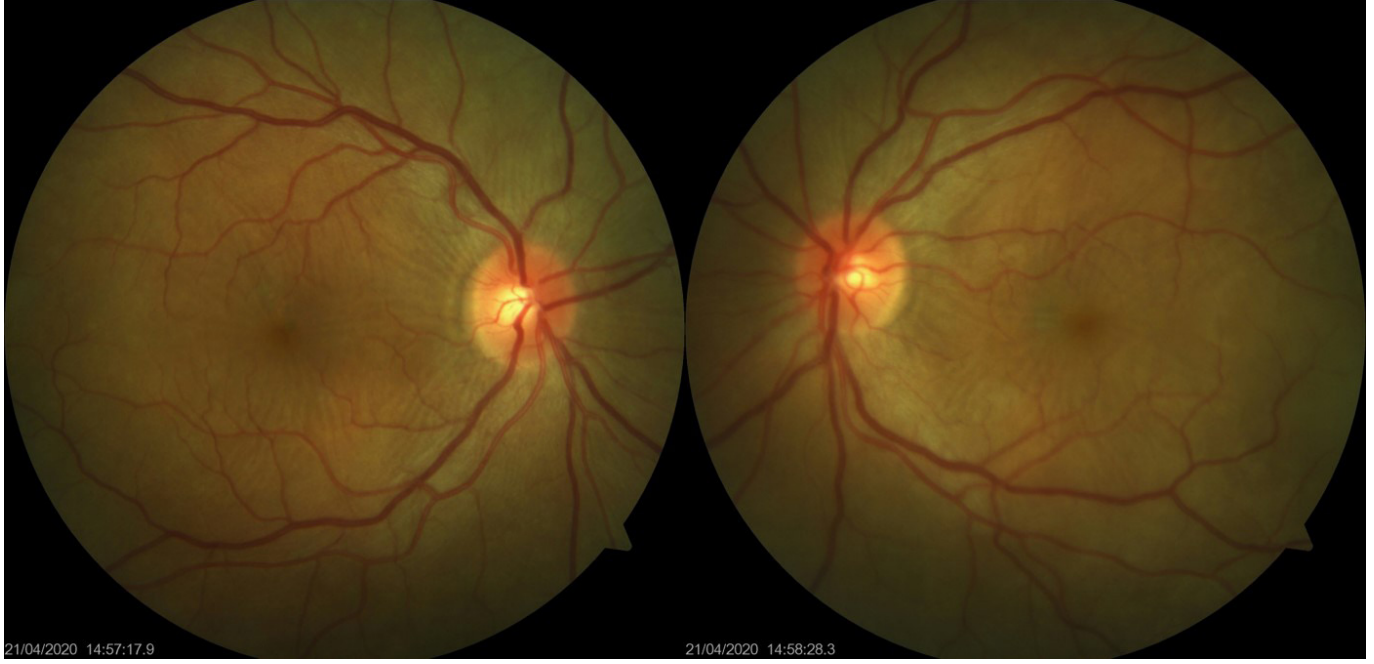
Tedavide, öncelikle ilgili ilacın onkoloji birimi ile konsülte edilerek kesilmesi, ardından görmeyi tehdit edecek düzeyde bir inflamasyon varsa; topikal, perioküler ve sistemik steroidlerin tedavisi dahil edilmesi önem arz etmektedir.

Örnek Olgu

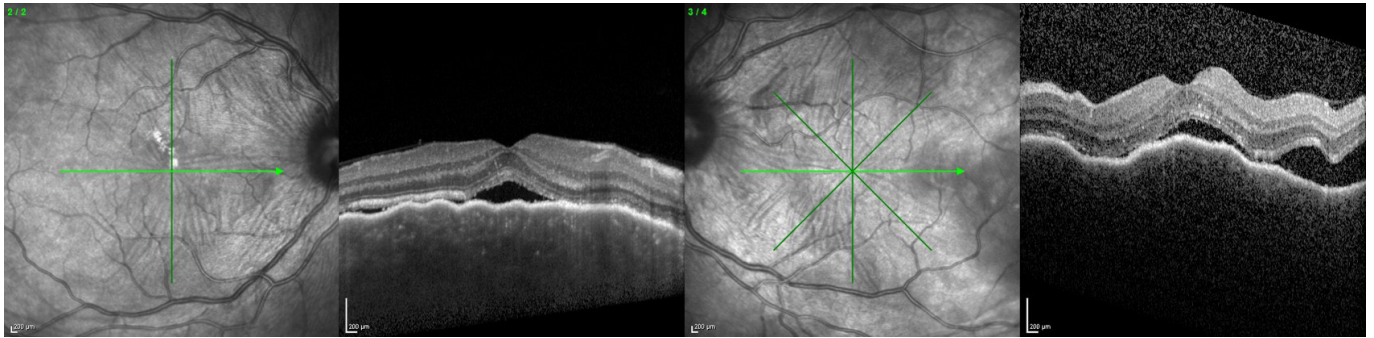
Medikal onkoloji biriminde, 2014'ten beri metastatik, kütanöz malign melanom tanısıyla takipli olan 49 yaşında kadın hasta, görmede azalma şikayeti olması üzerine Mart 2020'de göz hastalıkları kliniğine refere edildi. Ocak 2020'den beri günde 2 kez dabrafenib 150 mg ve trametinib 2 mg tablet kullanmakta idi.

İlk muayenede görme keskinliği sağda 20/40 solda 20/63 idi. Biomikroskopik muayenede bilateral ön kamarada +2 hücre ve inferior endotelde ince keratik presipitatlar dikkat çekmekteydi. Ayrıca, sol gözde orta derecede vitritis izlenmekteydi. Dilate fundus muayenesinde bilateral arka kutupta koryoretinal katlantılar ve çok sayıda seröz retina dekolmanı odağı izlendi (Resim 4). Spektral domain optik koherens tomografide OKT'de; koryoretinal katlantılar ve seröz retina dekolmanı odaklarına ek olarak koroid kalınlığında artış ve normal koroidal damar yapısında bozulma izlendi (Resim 5). Optik disk başından alınan OKT kesitlerinde (Spectralis® Heidelberg, software version 6.0 Heidelberg, Germany), peripapiller sinir lifi tabakasında kalınlık artışı olduğu görüldü (Resim 6). Floresin anjiyografide bilateral optik diskte sızıntı ve disk etrafında nokta şeklinde hiperfloresan odaklar mevcut idi (Resim 7). Ayrıca geç dönemde, makula bölgesinde yaygın hiperfloresans dikkat çekmekte idi.

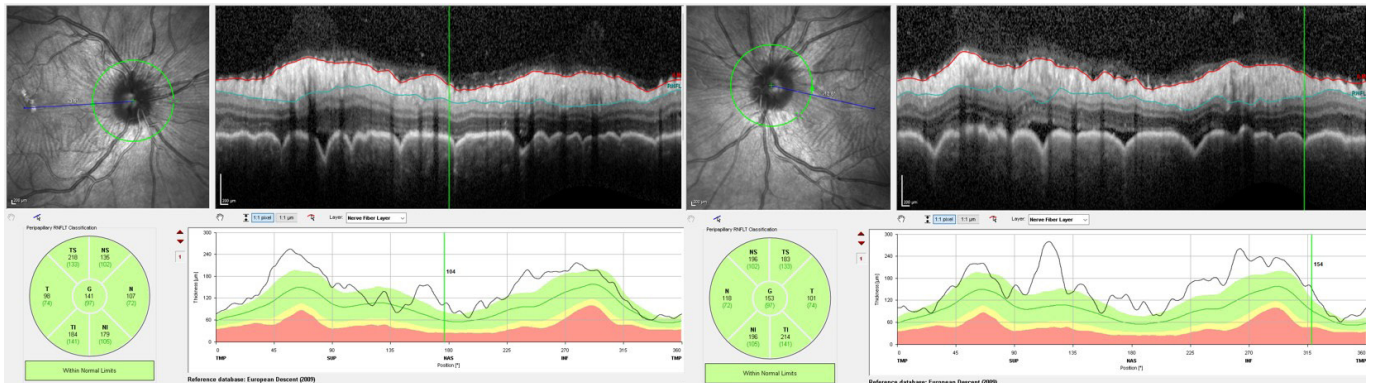
Bu bulgularla, ilaca bağlı üveit ön tanısıyla onkoloji kliniği ile konsülte edilerek hastanın her iki ilacı da kesildi. Ayrıca, sistemik (3 gün intravenöz 1 g/gün, ardından oral 1 mg/kg/gün tedricen azaltılarak kesilecek şekilde) ve topikal steroid tedavisi başlandı.



Resim 4: Metastatik kutanöz malign melanom tanısıyla 2 aydır dabrafenib ve trametinib tedavisi almakta olan 49 yaşında kadın hastanın dilate retina muayenesinde, bilateral arka kutupta koryoretinal katlantılar ve çok sayıda seröz retina dekolmanı odağı izlenmekte (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır).



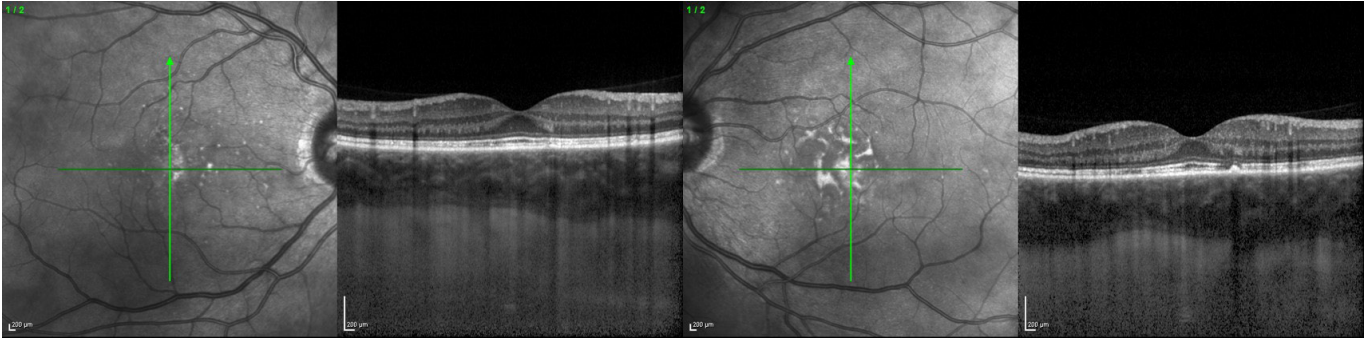
Resim 5: Makula optik koherens tomografi görüntülemesinde; bilateral koryoretinal katlantılar ve seröz retina dekolmanı odaklarına ek olarak koroid kalınlığında artış ve normal koroidal damar yapısında bozulma izlenmekte (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır).



Resim 6: Optik disk başından alınan optik koherens tomografi kesitlerinde, bilateral peripapiller sinir lifi tabakasında kalınlık artışı olduğu izlenmekte (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır).



Resim 7: Fundus floresein anjiografide, bilateral optik diskte sızıntı ve disk etrafında nokta şeklinde hiperfloresan odaklar izlenmekte (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır).



Resim 8: Sistemik ve topikal steroid tedavisi sonrası 45. günde alınan makula optik koherens tomografi tetkikinde, koryoretinal katlantılar ve seröz retina dekolmanının büyük oranda gerilediği izlendi (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Yaklaşık 1,5 ay sonra yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği her iki gözde 20/25 idi. Bilateral ön kamaranın sakin olduğu, koryoretinal katlantılar ve seröz retina dekolmanının büyük oranda gerilediği izlendi (Resim 8). Üveit tablosunun gerilemesi üzerine onkoloji kliniği ile yapılan konsültasyon sonucunda ilaçlara daha düşük dozda (trametinib, 1,5 mg; dabrafenib, 100 mg) başlanmasına karar verildi. İki ay sonra yapılan kontrolde hastanın görme keskinliği bilateral 20/20'ye artış gösterdi, ön ve arka segment muayenesi normal idi.

Topikal Ajanlar

1. Prostaglandin Analogları

Endojen prostaglandinler (PG), vücutta hem inflamasyonun başlatılması (pro-inflamatuar) hem de sonlandırılmasında (anti-inflamatuar) rol oynamaktadır.^[97] PG analogları (latanaprost, bimatoprost ve travaprost), açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır.^[98] Uveoskleral çıkışı artırmalarının yanı sıra, Schlemm kanalından konvansiyonel dışa akımı artırdıklarına dair kanıtlar da mevcuttur. PG analogları, göz içi basıncı düşürücü etkilerini, siliyer kastaki prostaglandin reseptörlerine bağlanarak, siliyer kasın gevşemesi ve aköz hümör

çıkışının artması yoluyla meydana getirmektedir. Bunun dışında; siliyer kas, iris kökü ve skleradaki kolajeni parçalayan matriks metalloproteinazlarını indükleyerek trabeküler akım direncini azaltırlar.^[99] Camras ve arkadaşları^[100], 1977'de yürüttükleri hayvan deneyi çalışmasında, düşük dozlarda topikal PG analoglarının göz içi basıncını azalttığını ortaya çıkarmışlardır. Diğer taraftan, yazarlar yüksek dozda PG analoglarının, kan-aköz bariyerinin yıkılmasına ve oküler inflamasyona yol açtığını bildirmişlerdir.

Sonraki yıllarda, muhtemelen ekstraselüler matriksteki yıkıcı etkisi ve kan-aköz bariyerinin bozulmasının bir sonucu olarak, PG analoglarının anterior üveit ve kistoid makula ödemeine yol açabildiği ile ilgili artan sayıda veri literatüre eklendi. Özellikle, afakik ya da arka kapsül rüptürü olan psödo-fakik hastalarda, trabekülektomi operasyonu geçirmiş olgularda ve maküler ödem için bilinen risk faktörleri (diyabet, üveit, retinal ven oklüzyonu hikayesi vb.) olanlarda üveit riskinin daha da arttığı bilinmektedir. Cerrahi geçirmiş gözlerde, PG analoglarına bağlı kistoid makula ödeminin daha sık görülmesi; cerrahinin yarattığı ek inflamasyonun yanı sıra, trabekülum, lens ve/veya arka kapsül bariyerinin ortadan kalması sonucu, ilacın arka segmente yayılımının artması ile açıklanmaktadır.

PG analogları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise; latanoprost kullananlarda üveit (%0,48) ve kistoid makular ödem insidansının (%0,19) bimatoprost kullananlara kıyasla (üveit, %0,01; kistoid makular ödem, %0,00) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.^[101] İlginç bir şekilde, halihazırda anterior üveit ve glokomu olan olgular, PG analoglarına bağlı üveit ve kistoid makula ödemi gelişimi açısından ilave riskli olarak bulunmamıştır.^[102] Bu durum, bu hasta grubunda sıklıkla prostaglandinlerin potansiyel yan etkileri azaltabilen, kortikosteroidler ve/veya diğer immünomodülatör ajanların eş zamanlı kullanımı ile açıklanabilir.

PG analoglarına bağlı gelişen üveit genellikle ön kamarada sınırlı, non-granümatöz reaksiyon şeklinde olmakla birlikte, literatürde yoğun granümatöz üveit eşliğinde posterior sineşi ve hatta koroid dekolmanı bildiren yayınlar da mevcuttur.^[103, 104]

2. Brimonidin tartrat

Seçici bir α_2 -agonist olan brimonidin tartrat, glokom ve oküler hipertansiyon tedavisinde sıklıkla ikinci basamak tedavi veya kombine topikal rejimin bir parçası olarak kullanılmaktadır.^[105] Etki mekanizması hem aköz humör üretimini azaltmak hem de uveoskleral dışa akımı hızlandırmak şeklindedir. Brimonidin retinal ganglion hücreleri için nöroprotektif etkisi olmakla birlikte, duyarlı popülasyonda granümatöz konjonktivit, kronik dermatit gibi ilacın kesilmesini gerektirecek yan etkilere sebep olabilmektedir.^[106,107]

Topikal brimonidin tartrat kullanımına bağlı granümatöz anterior üveit, ilk defa 2000 yılında, Byles ve ark.^[108] tarafından tanımlanmış olup sonrasında konuyla ilgili birçok olgu serisi bildirilmiştir.^[109-112] En sık görülen klinik özellikler; derin siliyer enjeksiyon ve koyun yağı keratik presipitatlar olmakla birlikte, ön kamarada hücre, fibrin reaksiyon ve posterior sineşi de izlenebilmektedir. Ayrıca, olguların büyük bir çoğunluğunda üveit atağı esnasında göz içi basıncında artış olabilmektedir.

Bu nadir üveit tipinin ayırt edici özellikleri ve mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. İlacın kullanımına başlanması ile üveit gelişimi arasında değişen süreler (1 hafta- 49 ay) bildirilmiştir. Ancak, genellikle 75 yaş üstü hastalarda, uzun süreli topikal brimonidin tartrat kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[113] Birçok vakada, ilk uygulama ile üveitin ortaya çıkması arasındaki uzun bir zaman diliminin olması, primer toksik reaksiyonun yanı sıra, antijen aracılı, sekonder bir hücrel immün reaksiyonun da patofizyoloji de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[114]

Tanı için öncelikle granümatöz üveitin en sık nedenleri olan; sarkoidoz, tüberküloz, sfiliz, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, sempatik oftalmi, multipl skleroz vb. hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Ayrıca, klinisyenlerin topikal brimonidin kullanımının granümatöz üveite sebep olabileceğini bilmesi ve bu açıdan kullanılan topikal ilaçları sorgulaması önem arz etmektedir.^[115]

Tedavide, en önemli basamak, üveitin brimonidin kaynaklı olabileceğinin düşünülerek ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesini takiben genellikle semptomlar hızla gerilemekte ve tekrar atak izlenmemektedir. Bunun yanı sıra, şiddetli üveit varlığında topikal steroid ve sikloplejik ajanlar da tedaviye eklenebilir.

3. β blokerler

Topikal β adrenerejik antagonistler (β blokerler), primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonda primer seçenekleri arasındadır. Bununla birlikte, tedavi sırasında; perioküler dermatit, konjonktival keratinizasyon, üveit gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir.^[116-119] Metipranolol veya diğer β -blokerlerin topikal

kullanımına bağlı üveit gelişimi oldukça ender rastlanan bir durumdur. Retrospektif çalışmalarda, metipranolol ile ilişkili yıllık üveit insidansı 6/1000 -1,87/1000 arasında rapor edilmiştir.^[120,121] Literatürde topikal timolol, betaksolol ve metipranolol kullanımı sonrası granümatöz veya non-granümatöz anterior üveit gelişimi bildiren olgu sunumları mevcuttur.^[122-124]

Oldukça nadir görülen topikal β bloker ilişkili üveitin etyopatogenezi hakkında bilinenler oldukça sınırlı olmakla birlikte; Akingbehin ve ark.^[125] metipranololün yüksek dozda kullanımı ile anterior üveit gelişimi arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Belirtiler genellikle ilacın kesilmesinden kısa süre sonra tamamen gerilemektedir.

Sonuç

Birçok sistemik, perioküler, intraoküler ve topikal ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkabilen ilaca bağlı üveit, hekimler tarafından giderek daha fazla tanınmaktadır. Son yıllarda, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların tedavisinde biyolojik immünomodülatör ajanların kullanıma girmesi, ilaca bağlı üveit insidansında önemli bir artışa sebep olmuştur. Neden ne olursa olsun, ilaca bağlı üveitlerin büyük çoğunluğu ilacın kesilmesi ve bazen sistemik ve/veya topikal kortikosteroid, midriyatik tedavi ile hızla gerilemektedir. Bu önemli ve kolay tedavi edilebilir durumun tanınması için, genellikle iyi bir anamnez yeterlidir. Üveite neden olabilen ilaçların bilinmesi, hem hastayı hem de hekimi detaylı üveit etiyojisi araştırmalarından kurtarabilir, ayrıca hızlı, ucuz ve etkin tedavinin anahtarını hekime sunabilir.

Teşekkür

'Moksifloksasin' başlığı altındaki örnek bilateral akut iris transillüminasyonu (BAİT) olgusu fotoğraflarını derlemede kullanılmak üzere bizimle paylaştığı için, Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'a teşekkürlerimizi sunarız.

'Melanom için Hedefe Yönelik İlaç Tedavileri' başlığı altındaki örnek olgunun verilerini, derlemede kullanılmak üzere bizimle paylaşan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı akademisyenleri; Prof. Dr. Özgür Yalçınbayır ve Doç. Dr. Gamze Uçan Gündüz'e teşekkürlerimizi sunarız.

Açıklama: Derlemede adı geçen ilaç, ürün, firma vb. ile ilgili herhangi bir çıkar çatışmam ya da finansal ilintim yoktur.

Kaynaklar

1. McCannel C, Holland G, Helm C, Cornell P, Winston J, Rimmer T. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. Am J Ophthalmol 1996;121:35-46.
2. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG) clinical classification of uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2008;16:1-2.
3. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol 1987;103:234-235.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. 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;140:509-516.
5. Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. Drug Saf 1997;17:197-207.
6. London NJ, Garg SJ, Moorthy RS, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect 2013;3:43-60.
7. Moorthy RS, Moorthy MS, Cunningham ET. Drug-induced

- uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:588–603.
8. Cordero-Coma M, Salazar-Mendez R, Garzo-Garc I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:111–26.
9. Mader, R., Narendran, A., Lewtas, J., Bykerk, V., Goodman, R. C., Dickson, J. R., et al. Systemic vasculitis following influenza vaccination-report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20:1429–31.
10. Worledge S. Hong Kong treatment services-royal postgraduate medical school-british medicalresearch council co-operative study of rifampicin plus ethambutol in daily and intermittent regimens. The detection of rifampicin-dependent antibodies. *Scand J Respir Dis* 1973;84:60–3.
11. 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;330:438–9.
12. Martins JC, Wilensky JT, Asseff CF, Obstbaum SA, Burk KM. Corticosteroid-induced uveitis. *Am J Ophthalmol* 1974;77:433–7.
13. D'Amato RJ, Alexander GM, Schwartzman RJ, Kitt CA, Price DL, Synder SH. Evidence for neuromelanin involvement in MPTP- induced neurotoxicity. *Nature* 1987;327:324–6.
14. Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. *Drug Metab Rev* 1984;15:1183–212.
15. Salazar-Bookaman MM, Wainer I, Patil PN. Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:217–39.
16. Broekhuysen RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). III. Induction by immunization with purified uveal and skin melanins. *Exp Eye Res* 1993;56:575–83.
17. 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: 239–245.
18. Moorthy RS, London NJ, Garg SJ, Cunningham ET Jr. Drug-induced uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24:589–97.
19. Iqbal KM, Hay MW, Emami-Naeini P. Medication-induced Uveitis: An Update. *J Ophthalmic Vis Res* 2021;16(1):84–92.
20. Rockwood N, Cerrone M, Barber M, Hill AM, Pozniak AL. Global access of rifabutin for the treatment of tuberculosis-why should we prioritize this? *J Int AIDS Soc* 2019;22(7):e25333. doi:10.1002/jia2.25333
21. Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(1):111–26.
22. Testi I, Agarwal A, Agrawal R, Mahajan S, Marchese A, Miserocchi E, Gupta V. Drug-induced uveitis in HIV patients with ocular opportunistic infections. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(7):1069–75.
23. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Deschênes J, Phillips P, Turgeon F et al. Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for Mycobacterium avium complex bacteremia: a multivariate analysis. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *J Infect Dis* 1998;177(1):252–5.
24. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard W, Tanaka K. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for Mycobacterium avium-Myco bacterium intracellulare infection. *J Infect Dis* 1995;171:747–50.
25. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993;329:828–33.
26. Frank MO, Graham MB, Wispelway B. Rifabutin and uveitis. *N Engl J Med* 1994; 330:868.
27. Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG, Smith JA, Harris SD, Flanigan TP et al. Acute uveitis associated with rifabutin use in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:716–722
28. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindgren ML et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30 (1): 5–14.
29. Anonymous. Long-term follow-up of patients with AIDS treated with parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis: the HP-MPC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *AIDS* 2000; 14:1571–1581.
30. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome-bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):198–216.
31. Rahhal FM, Arevalo JF, Chavez de la Paz E, Munguia D, Azen SP, Freeman WR. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal cidofovir in patients with AIDS. A preliminary report. *Ann Intern Med* 1996;125:98–103.
32. Chavez-de la Paz E., Arevalo JF, Kirsch LS, Munguia D, Rahhal FM, De Clercq E. et al. Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMPV (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Analysis and prevention. *Ophthalmology* 1997 Mar; 104(3):539–544.
33. Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, García I et al. Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplant Proc* 2006; 38:2412–2413.
34. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard, RE. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:733–737.
35. Akler ME, Johnson DW, Burman WJ, Johnson SC. Anterior uveitis and hypopyon after intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998;105:651–657.
36. Ambati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR. Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. *Br J Ophthalmol* 1999;83 (10):1153–1158.
37. Banker AS, Arevalo JF, Munguia D, Rahhal FM, Ishimoto B, Berry C et al. Intraocular pressure and aqueous humor dynamics in patients with AIDS treated with intravitreal cidofovir (HPMPC) for cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124(2):168–180.
38. Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, Weinberg DV, Feuer WJ, Leonard RE. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):733–7.
39. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczyk M. Immune recovery uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment. *Mediators Inflamm* 2014;2014:971417.
40. Yeo TH, Yeo TK, Wong EP, Agrawal R, Teoh SC. Immune recovery uveitis in HIV patients with cytomegalovirus retinitis in the era of HAART therapy-a 5-year study from Singapore. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2016 Dec;6(1):41.

41. Ambati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR. Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1153–1158.
42. Lacy SA, Hitchcock MJ, Lee WA, Tellier P, Cundy KC. Effect of oral probenecid coadministration on the chronic toxicity and pharmacokinetics of intravenous cidofovir in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 1998;44(2):97–106.
43. Akler ME, Johnson DW, Burman WJ, Johnson SC. Anterior uveitis and hypotony after intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998; 105:651–657.
44. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5):490–497.
45. Huang Y, Lin Z, Huo Y, Geng X, Li M, Yang Y et al. Procainamide-induced autoimmunity: Relationship to T-helper 2-type T-cell activation. *Hum Exp Toxicol* 2018;37(6):647–662.
46. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209:135–147.
47. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009; 19:338–347.
48. Nichols CJ, Mieler WF. Severe retinal vaso-occlusive disease secondary to procainamide-induced lupus. *Ophthalmology* 1989;96(10):1535–1540.
49. Turgeon PW, Slamovits TL. Scleritis as the presenting manifestation of procainamide-induced lupus. *Ophthalmology* 1989;96(1):68–71.
50. Cato III A, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman R. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 414–421.
51. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 769–802.
52. Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1193–1203.
53. Lin HC, Lu PL, Chang CH. Uveitis associated with concurrent administration of rifabutin and lopinavir/ritonavir (Kaletra). *Eye (Lond)* 2007;21(12):1540–1541.
54. Fournier S, Deplus S, Janier M, Poinson Y, Decazes JM, Modai J. Uvéite antérieure chez des patients infectés par le VIH. 3 cas chez des patients traités par une antiprotéase [Anterior uveitis in HIV-infected patients. 3 cases in patients treated with an antiprotease]. *Presse Med* 1998;27(18):844–848.
55. Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, Somberg LR, Nakeeb A, Cambria RA, Towne JB. In vitro activities of moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with intra-abdominal and diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):1012–6.
56. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Bilateral acute depigmentation of the iris. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;244(6):742–746.
57. Tugal-Tutkun I, Onal S, Garip A, Taskapili M, Kazokoglu H, Kadayifcilar S et al. Bilateral acute iris transillumination. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1312–1319.
58. Degirmenci C, Guven Yilmaz S, Palamar M, Ates H. Bilateral acute iris transillumination: case report. *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30(2):122–124.
59. Gonul S, Bozkurt B. Bilateral acute iris transillumination (BAIT) initially misdiagnosed as acute iridocyclitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(2):115–117.
60. Kawali A, Mahendradas P, Shetty R. Acute depigmentation of the iris: a retrospective analysis of 22 cases. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):33–39.
61. Tugal-Tutkun I, Araz B, Taskapili M, Akova YA, Yalniz-Akka-ya Z, Berker N et al. Bilateral acute depigmentation of the Iris: report of 26 new cases and four-year follow-up of two patients. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1552–1557.
62. Portmann A, Gueudry J, Siahmed K, Muraine M. Le syndrome de dépigmentation bilatérale aiguë de l'iris. *J French Ophthalmol*. 2011;34(5):309–312.
63. Wefers Bettink-Remeijer M, Brouwers K, van Langenhove L, De Waard PW, Missotten TO, Martinez Ciriano JP et al. Uveitis-like syndrome and iris transillumination after the use of oral moxifloxacin. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2260–2262.
64. Hinkle DM, Dacey MS, Mandelcorn E, Kalyani P, Mauro J, Bates JH et al. Bilateral uveitis associated with fluoroquinolone therapy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31 (2):111–116.
65. Tranos P, Lokovitis E, Masselos S, Kozeis N, Triantafylla M, Markomichelakis N. Bilateral acute iris transillumination following systemic administration of antibiotics. *Eye*. 2018; 32: 1190–1196.
66. Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma—a major review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(9):868–882.
67. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635–48.
68. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517–26.
69. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23
70. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R et al. Anti-programmed-death-receptor1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384(9948):1109–17.
71. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122–33
72. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4311–18
73. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM et al. Mechanism of activation of the RAF/ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116(6):855–67
74. Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP kinase in melanoma. *Adv Anat Pathol* 2013;20(4):217–26
75. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015; 7: 122–136
76. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr K.M, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29: 264–6.
77. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger S.M, Zimmer L, Ugurel S et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Canc*. 2016; 60: 190–209
78. Zimmer L, Goldinger S.M, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, car-

- diac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Canc.* 2016; 60: 210-225
79. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(4):387-394.
80. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina.* 2018;38(6):1063-1078.
81. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):831-7.
82. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol.* 2016;27(6):998-1005.
83. Dimitriou F, Urner-Bloch U, Eggenschwiler C, Mitsakakis N, Mangana J, Dummer R et al. The association between immune checkpoint or BRAF/MEK inhibitor therapy and uveitis in patients with advanced cutaneous melanoma. *Eur J Cancer.* 2021;144:215-223.
84. Schoenberger SD, Kim SJ. Bilateral multifocal central serous-like chorioretinopathy due to MEK inhibition for metastatic cutaneous melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2013;2013:673796.
85. Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to trametinib and dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):146.
86. Mozo Cuadrado M, Tabuenca Del Barrio L, Compains Silva E. Bilateral drug-induced uveitis and epiretinal membrane during the treatment of a metastatic cutaneous melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):543-545.
87. Messersmith WA, Falchook GS, Fecher LA, Gordon MS, Vogelzang NJ, DeMarini V DJ et al. Clinical activity of the oral MEK1/MEK2 inhibitor GSK1120212 in pancreatic and colorectal cancer. *J Clin Orthod.* 2011;29:246.
88. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1437-1441.
89. Tyagi P, Santiago C. New features in MEK retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(Suppl 1):221.
90. Draganova D, Kerger J, Caspers L, Willermann F. Severe bilateral panuveitis during melanoma treatment by Dabrafenib and Trametinib. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2015;5(1):17.
91. Woltsche N, Kruger MA, Weger M, Wolf IH, Seidel G. Intravitreal steroid treatment for uveitis associated with dabrafenib and trametinib for metastatic cutaneous melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;1-3.
92. Niro A, Recchimurzo N, Sborgia A, Guida M, Alessio G. Bilateral ischemic retinal vasculitis in metastatic cutaneous melanoma patient treated with dabrafenib and trametinib: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(5):783-785.
93. Yanagihara RT, Tom ES, Seitzman GD, Saraf SS. A Case of Bilateral Multifocal Choroiditis Associated with BRAF/MEK Inhibitor Use for Metastatic Cutaneous Melanoma [published online ahead of print, 2021 May 19]. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;1-5.
94. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol.* 2016;27(6):998-1005
95. Choe CH, McArthur GA, Caro I, Kempen JH, Amaravadi RK. Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):831-837.
96. Mettler C, Monnet D, Kramkimel N, Tréluyer JM, Mouthon L, Brézin A et al. Ocular Safety Profile of BRAF and MEK Inhibitors: Data from the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Ophthalmology.* 2021;128(12):1748-1755.
97. Scher JU, Pillinger MH. The anti-inflammatory effects of prostaglandins. *J Investig Med* 2009;57(6):703-708.
98. Toris C, Camras C, Yablonski M. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2a analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1993;100:1297-1304.
99. Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:102-9.
100. Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:1125-34.
101. Hu J, Vu JT, Hong B, Gottlieb C. Uveitis and cystoid macular oedema secondary to topical prostaglandin analogue use in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2020;104(8):1040-4.
102. Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaludin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol* 2008; 92:916-921.
103. Chiam P. Travoprost induced granulomatous anterior uveitis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011;2011:507073.
104. Massimo L, Micelli Ferrari L, Nikolopoulou Gisotti E, Zito R, MicelliFerrari T et al. Granulomatous uveitis and choroidal detachment in a patient after topical treatment with Bimatoprost: A case report [published online ahead of print, 2021 Jan 28]. *Eur J Ophthalmol* 2021;1120672121990573.
105. Nguyen EV, Azar D, Papalkar D, McCluskey P. Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma.* 2008;17:40-2.
106. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:847-852.
107. Mundorf T, Wilcox KA, Ousler 3rd GW, Welch D, Abelson MB. Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. *Adv Ther.* 2003;20:329-336
108. Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:287-91.
109. Becker HI, Walton RC, Diamant JI, Zegans ME. Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2% brimonidine tartrate. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004;122:1063-6.
110. Beltz J, Zamir E. Brimonidine induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:128-33.
111. Carrasco MA, Schlaen BA, Zárate JO. Brimonidine-timolol fixed combination induced granulomatous inflammation of the eye. *Int Ophthalmol.* 2013;33(5):557-60.
112. Hopf S, Mercieca K, Pfeiffer N, Prokosch-Willing V. Brimonidine-associated uveitis - a descriptive case series. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):489.
113. 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;51-2.
114. Moorthy RS, London NJS, Garg SJ, Cunningham ET. Drug-induced uveitis. Curr Opin Ophthalmol. 2013;24:589-97.
 115. Beltz J, Zamir E. Brimonidine Induced Anterior Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(2):128-133.
 116. van Beek LM, de Keizer RJ, Polak BC, Elzenaar PR, van Haeringen NJ, Kijlstra A. Incidence of ocular side effects of topical beta blockers in the Netherlands. Br J Ophthalmol. 2000;84(8):856-859.
 117. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases. Arch Ophthalmol 1987;105(12):1660-3.
 118. Deros D, de Keizer RJ, de WolV-Rouendaal D, Soudijn W. Con-junctival keratinisation, an abnormal reaction to an ocular be-ta-blocker. Acta Ophthalmol 1989;67(3):333-8.
 119. Akingbehin T, Villada JR. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis. Br J Ophthalmol 1991;75(9):519-23.
 120. Kessler C, Christ T. Incidence of uveitis in glaucoma patients using metipranolol. J Glaucoma 1993;2(3):166-70.
 121. Beck RW, Moke P, Blair RC, Nissenbaum R. Uveitis associated with topical beta-blockers. Arch Ophthalmol 1996;114(10):1181±2.
 122. Patel NP, Patel KH, Moster MR, Spaeth GL. Metipranolol-associated nongranulomatous anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1997;123(6):843-4.
 123. Watanabe TM, Hodes BL. Bilateral anterior uveitis associated with a brand of metipranolol. Arch Ophthalmol 1997;115:421-2.
 124. Jain S. Betaxolol-associated anterior uveitis. Eye 1994; 8(Pt 6): 708-9.
 125. Akingbehin AO. In discussion: O'Connor GR. Granulomatous uveitis and metipranolol. Br J Ophthalmol 1993;77(8):536-7.



Doç. Dr. Ayşegül Mavi Yıldız

14.03.1985'te Ankara'da doğmuştur. Tıp eğitimini 2009'da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamladıktan sonra, 2009-2014 yılları arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık eğitimini tamamlayarak göz hastalıkları uzmanı ünvanını almıştır. 2015-2018 yılları arasında, International Council of Ophthalmology (ICO)'nun düzenlemiş olduğu; 'Basic Science, Optics and Refraction, Clinical Science ve Advanced examination' sınav basamaklarını geçerek FICO (Fellow of ICO) ünvanını almıştır. Ardından, Dr. Mavi Yıldız, 2019'da Royal College of Surgeons of Edinburgh üyeliğine kabul edilmiştir. 2018'de European Board of Ophthalmology (EBO) sınavını ilk %10'luk dilim içerisinde geçerek FEBO (Fellow of EBO) ünvanını almış, ayrıca Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) Sınav Başarı Ödülü'nü almaya hak kazanmıştır. 2020'den itibaren TOD Genç Oftalmologlar yönetim kurulunda görev yapmakta olan Dr. Mavi Yıldız ayrıca, Türk Cumhuriyetleri Oftalmoloji Derneği (TCOD) ve EURETINA Young Ophthalmologist aktif üyesidir. Tıbbi ilgi alanları arasında; medikal ve cerrahi retina, nörooftalmoloji ve üvea hastalıkları yer almaktadır. Mart 2022'de oftalmoloji dalında doçentlik ünvanı alan Dr. Mavi Yıldız, 2019 yılından bu yana Bursa Retina Göz Hastanesi'nde çalışmalarına devam etmektedir.