



Non-Enfeksiyöz Üveit Tedavisinde İntravitreal Deksametazon İmplant Uygulamaları

Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-infectious Uveitis

İD Murat Hasanreisioğlu*, İD Hüseyin Baran Özdemir**, İD Kaan Özkan*, İD Murat Yüksel*, İD Zeynep Aktaş*, İD Hatice Tuba Atalay*, İD Şengül Özdek*, İD Gökhan Gürelık*

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Enfeksiyöz olmayan üveit tanısı olan gözlerde intravitreal deksametazon-implant (DEX) uygulamalarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: En az 1 yıl takibi olan erişkin grup 44 hastanın 62 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral foveal kalınlık (SFK), göz içi basıncı (GİB), vitreus bulanıklık skoru, enjeksiyon nedeni, enjeksiyon öncesi/sonrası immün-baskılayıcı ve steroid kullanımı, enjeksiyon sayısı ve komplikasyon sıklığı geriye dönük değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama takip süresi 21±10 (12-64) ay idi. Kadın/erkek oranı 29/15 idi. Ortalama yaş 50±14,5 (22-75) idi. En sık üveit etiyolojileri idiyopatik üveit (25 olgu %40,3) ve Behçet hastalığı (17 olgu, %27,4) idi. Başlıca DEX enjeksiyonu sebepleri gözde kistoid maküler ödem ve dirençli vitreus bulanıklığı birlikteliği (26 göz, %41,9) idi. Takip süresince 22 (%30) göze tekrarlayan enjeksiyonlar (19 göz iki enjeksiyon, 3 göz üç enjeksiyon) uygulandı. Enjeksiyon sonrası ortalama EİDGK 0,55 LogMAR'dan sırasıyla 1., 3. ve 6. ayda 0,38, 0,32 ve 0,35'e çıktı (p<0,001). Ortalama GİB enjeksiyon öncesi 14,2 olup, 1., 3., 6. ayda sırasıyla 15,8, 15,7 ve 15,4 idi (p=0,848). Ortalama SFK enjeksiyon öncesi 386 µm olup, 1., 3., 6. ayda sırasıyla 288, 311 ve 302 µm'ye düştü (p<0,001). GİB artışı nedeni ile 5 göze anti-glokom başlanması gerekti. Takip başlangıcında 23 göz psödotak (%37,1) iken, takip sonunda bu değer 41 göze (%66,1) çıktı. Tekrarlayan enjeksiyon gereken hastalarda implant etkinliği ilk enjeksiyona benzerlik gösterdi. Takip boyunca sistemik immünomodülatör tedavide önemli değişiklik olmadı.

Sonuç: İntravitreal DEX implant uygulamaları sistemik immünomodülatör tedaviyi değiştirmemekle beraber oküler inflamasyonu lokal baskılayarak genel hastalık kontrolüne yardımcı olabilmektedirler. Tekrarlayan uygulamalarda da ilk uygulamaya benzer görsel ve anatomik sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak GİB artışı ve katarakt progresyonunun takibi, özellikle birden fazla enjeksiyon yapılan hastalarda, önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon-implant, üveit, Ozurdex, intravitreal enjeksiyon

Abstract

Objectives: To evaluate the long-term results of intravitreal dexamethasone implant (DEX) for noninfectious uveitis.

Materials and Methods: The study included 62 eyes of 44 patients treated with DEX implant due to noninfectious uveitis and followed up for at least a year. Best-corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness, intraocular pressure (IOP), vitreous haze score, indications, immunomodulatory therapy and steroid usage before/after injection, number of injections, and adverse events were analyzed retrospectively.

Results: Average follow-up was 20 months (range 12-64 months). The female/male ratio was 29/15. Mean age was 50 years (range 22-75 years). The most frequent uveitis etiologies were idiopathic (25 patients, 40.3%) and Behçet's uveitis. (17 patients, 27.4%) The

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Baran Özdemir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 505 871 92 39 E-posta: baranozdemir@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-5585-253X

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.06.2019

Cite this article as: Hasanreisioğlu M, Özdemir HB, Özkan K, Yüksel M, Aktaş Z, Atalay HT, Özdek Ş, Gürelık G. Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-infectious Uveitis. Turk J Ophthalmol. 2019;49:250-257

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

most common indication for DEX injection was cystoid macular edema together with resistant vitreous haze (26 eyes, 41.9%). Twenty-two eyes (30%) received more than one DEX injection. Mean BCVA was improved from 0.55 logMAR at baseline to 0.38, 0.32, and 0.35 after 1, 3, and 6 months, respectively ($p < 0.001$ for each). Mean CFT was decreased from 386 μ m at baseline to 288, 311, and 302 μ m after 1, 3, and 6 months, respectively ($p < 0.001$ for each). Mean IOP did not change significantly during follow-up. Five eyes (8%) received topical anti-glaucoma medication (IOP ≥ 25 mmHg). Eighteen (46%) of 39 phakic eyes underwent cataract surgery during follow-up. Similar efficacy of the DEX implant was observed in eyes that received multiple injections. Systemic immunomodulatory therapy did not change significantly during follow-up.

Conclusion: Intravitreal DEX injection does not alter systemic immunomodulatory therapy, but may facilitate the management of noninfectious uveitis by suppressing local intraocular inflammation. Multiple injections yielded comparable visual and anatomical outcomes to single injections. Follow-up for ocular hypertension and cataract formation are important, especially in eyes receiving multiple injections.

Keywords: Dexamethasone implant, uveitis, Ozurdex, intravitreal injection

Giriş

Enfeksiyöz olmayan üveitler, gelişmiş ülkelerde körlük nedenlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır.¹ Görme kaybının en sık nedenleri ise kistoid maküla ödemi (KMÖ), sekonder katarakt ve göz içi basıncı yüksekliği (GİB) ve vitreus bulanıklığıdır (VB).² Enfeksiyöz olmayan üveit tedavisinde esas olarak inflamasyonun baskılanması amaçlanmaktadır ve tedavide sıklıkla antimetabolitler ve kalsinörin inhibitörleri, biyolojik ajanlar gibi immünomodülatör ajanlar kullanılmaktadır.³

Kortikosteroidler de hızlı, yaygın ve etkin anti-enflamatuvar özellikleri nedeni ile üveitlerin tedavisinde önemli yer tutmaktadırlar.⁴ Fakat sistemik kortikosteroidlerin kan şekeri yüksekliği, sistemik hipertansiyon, kemik yoğunluğunda azalma, depresyon, kilo alma gibi yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır.⁵ Bu nedenle sistemik yan etkilerden muaf olduğu varsayılan lokal kortikosteroid uygulamaları gündeme gelmiştir. Ancak bu amaçla kullanılan periorbital ve intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının katarakt ve göz içi basıncı (GİB) yüksekliği gibi sık görülen yan etkilere yol açması ve tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmesi nedeniyle daha güvenli olduğu düşünülen yavaş salınımlı implantlar gündeme gelmiştir.^{6,7}

Daha güvenli ve uzun süreli etkileri olduğu öne sürülen intravitreal deksametazon implantları (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, ABD) vitreus kavitesi içerisine kolayca enjekte edilebilecek şekilde geliştirilmiştir. Deksetazon implant (DEX), 0,7 mg deksametazon ve poli(laktik-ko-glikolik asit) birleşiminden oluşmuş biyoparçalanabilir polimerdir.⁸ Vitreus kavitesine yavaşça dağılarak altı ay boyunca intravitreal deksametazon salınımı sağlamaktadır. Retina ven tıkanıklıklarına bağlı KMÖ, diyabetik maküla ödemi ve enfeksiyöz olmayan üveitlerde kullanım endikasyonu bulunmaktadır.^{9,10,11} HURON (cHronic Uveitis evaluation of the intRavitreal dexamethasONE implant) çalışması ile enfeksiyöz olmayan üveitlerde etkinliği araştırılmıştır.¹¹ Bu çalışma, enfeksiyöz olmayan üveitlerde tek doz enjeksiyonun inflamasyonu baskıladığını ve etkinliğin altı aya kadar sürdüğünü göstermiştir.

Bu çalışmada, tek merkezde takip edilen enfeksiyöz olmayan üveit tanısı olan gözlerde intravitreal 0,7 mg DEX uygulamalarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya enfeksiyöz olmayan üveit tanısı olup, yeni sistemik tedavi başlanmış, mevcut sistemik tedavinin değiştirilmesinin istenmediği veya sık atak geçirmeyen hastalarda KMÖ, dirençli VB veya her ikisinin bulunması ve posterior sklerit gibi göz içi inflamasyon nedeniyle Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Temmuz 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında DEX enjeksiyonu yapılmış 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Yerel etik kuruldan onay alınarak ve çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası en az 1 yıl takibi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veri Toplama

Hasta verilerinden yaş; cinsiyet; lateralite; üveit tanıları; DEX implant uygulama endikasyonları; üveitin anatomik sınıflandırması; enjeksiyon öncesi ve sonrası sistemik tedavide kullanılan ilaçlar; DEX uygulama sayısı; komplikasyonlar; uygulama öncesi ve sonrası 1., 3., 6. ayda kaydedilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, ön segment muayene bulguları (özellikle lens durumu), fundus muayene bulguları, optik koherens tomografi (OKT) ile alınmış santral foveal kalınlık (SFK), VB skoru (SUN - Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group kriterlerine göre); eğer birden fazla DEX uygulaması yapılmışsa uygulamalar arası süre ve toplam takip süresi değerlendirilmiştir. Snellen eşeli ile alınmış EİDGK değerleri istatistiksel analiz yapılmadan önce ondalık sistemden minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (LogMAR) cinsine çevrilmiştir. OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile alınan santral foveal kalınlık ölçümleri cihazın otomatik ölçtüğü değerler ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS yazılımı (sürüm 22,0, SPSS, Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımı normal olan değerler (1. enjeksiyon EİDGK, SFK ve GİB) için, başlangıç ve diğer zaman noktaları arasındaki EİDGK, GİB ve SFK değerlerindeki değişimler için "paired t-test" uygulandı. Verilerin dağılımı normal olmayan değerler (2. ve 3. enjeksiyon EİDGK, SFK ve GİB) için, başlangıç ve diğer zaman noktaları arasındaki EİDGK, GİB ve SFK değerlerindeki değişimler için "Wilcoxon signed-

rank test” uygulandı. P değeri <0,05 olan parametrelerdeki değişim anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Kırk dört hastanın 62 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, üveit tanıları, lokalizasyonu ve aldıkları sistemik tedaviler Tablo 1’de verilmiştir. En sık enfeksiyöz olmayan üveit nedeni idiyopatik (%40,3) olup, ikinci sırada Behçet hastalığı (%27,4) yer almaktaydı. Enfeksiyöz olmayan gruba oküler tüberküloz tanısı ile anti-tüberküloz tedavi almış ancak sonrasında Jarish-Herxheimer benzeri enflamatuvar reaksiyon geliştiren 2 (%3,2) olgu da çalışmaya dahil edildi. En sık anatomik tutulum arka üveitti (%53,2). Hastaların %40,9’u sistemik tedavi almamaktaydı. On yedi hasta ortalama 16 mg (aralık: 2-72 mg) sistemik kortikosteroid almaktaydı. İntravitreal DEX uygulama endikasyonları Tablo 2’de verilmektedir. En sık DEX uygulama endikasyonu sebebi 44 gözde (%70,9) bulunan KMÖ idi. KMÖ ve dirençli VB birlikteliği 26 gözde (%41,9) mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri Tablo 3’te yer almaktadır. Başlangıç ortalama EİDGK 0,55±0,46 idi. VB skorunun 24 gözde (%39) 2+ ve üzerinde olduğu görüldü. Yirmi üç (%37,1) göz

halihazırda katarakt ameliyatı geçirmiş iken, 25 (%40) gözün ise saydam kristalin lense sahip oldukları dikkati çekmekte idi. Altmış iki gözün 22’sine (%35,4) birden fazla DEX uygulaması yapıldığı izlendi.

İntravitreal DEX enjeksiyonundan sonra klinik sonuçlar Tablo 4, 5 ve 6’da verilmiştir. İlk DEX uygulaması sonrası bazal EİDGK düzeyi 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak artmıştır (p<0,001). GİB değeri, enjeksiyondan sonra 1. ayda bazal ölçüme göre anlamlı şekilde artmasına rağmen (p=0,007), 3. ve 6. ayda anlamlı değişiklik göstermemiştir (sırasıyla p=0,202 ve 0,848). SFK ölçümlerine göre KMÖ bazal değerlere göre tedaviden sonra 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla p=0,001; 0,002; 0,004). Vitreus bulanıklığı 33 (%53) gözde mevcutken 6. ayda 6 (%10) gözde saptanmıştır (Resim 1). Vitreus bulanıklığının azalması bazal muayeneye göre 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

İkinci kez DEX uygulanan gözlerde (n=22, %35), ilk enjeksiyon ile arasındaki ortalama süre 4,5 ay (aralık: 3-25 ay) olmuştur. Sadece 3 gözde (%4) üçüncü DEX uygulaması yapılmıştır. On bir gözde (%17) DEX uygulamasının 6 aydan önce uygulanması gerekmiştir. Bu gözlerde, tek doz DEX

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri, üveit tanıları, lokalizasyonu ve aldıkları sistemik tedaviler	
Demografik özellikler	
Hasta sayısı	44
Göz sayısı	62
Yaş (yıl)	49,93±14,55 (dağılım: 22-75)
Cinsiyet (Kadın:Erkek)	29:15
Takip süresi (ay)	20,16±11,65 (dağılım: 12-64)
Tanı (n=44)	
İdiyopatik	19 (%43,2)
Behçet hastalığı	13 (%29,6)
Sarkoidoz	2 (%4,6)
Posterior sklerit	2 (%4,6)
VKH	2 (%4,6)
Sempatik oftalmi	1 (%2,2)
Multiple skleroz	1 (%2,2)
Ampijinöz koroidit	1 (%2,2)
Serpinjinöz koroidit	1 (%2,2)
IRVAN	2 (%4,6)
Üveit anatomik sınıflandırma (n=62)	
İntermedier üveit	16 (%25,8)
Arka üveit	33 (%53,2)
Panüveit	11 (%17,7)
Posterior sklerit	2 (%3,2)
VKH: Vogt-Koyanagi Harada hastalığı, IRVAN: İdiyopatik retinit, vaskülit, anevrizma ve nöroretinit	

Tablo 2. İntravitreal DEX uygulaması endikasyonları (n=62)	
Endikasyon [n (%)]	
KMÖ + dirençli vitreus bulanıklığı	26 (%41,9)
KMÖ	18 (%29)
Dirençli vitreus bulanıklığı	5 (%8,1)
Koroidit	3 (%4,8)
Vaskülit	2 (%3,2)
Ameliyat öncesi inflamasyon kontrolü	2 (%3,2)
Arka sklerit	2 (%3,2)
KMÖ + panüveit	2 (%3,2)
Dirençli vitreus bulanıklığı + vaskülit	2 (%3,2)
KMÖ: Kistoid maküla ödemi, DEX: Deksmetazon	

Tablo 3. İntravitreal DEX uygulanan gözler başlangıç klinik özellikleri (n=62)	
EİDGK (LogMAR)	0,55±0,46 (dağılım: 0-2,00)
Vitreus bulanıklık skoru	
0	29 (%46,8)
1	9 (%14,5)
2	16 (%25,8)
3	8 (%12,9)
SFK (µm)	386±145
GİB (mmHg)	14,2±2,5
Uygulama sayısı (n=62)	
1 uygulama	40 (%64,5)
2 uygulama	19 (%30,6)
3 uygulama	3 (%4,8)
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SFK: Santral foveal kalınlık, GİB: Göz içi basıncı, DEX: Deksmetazon	

Tablo 4. Intravitreal DEX uygulamalar sonrası EİDGK düzeyleri				
	Deksametazon implant sayısı			p* değeri
	1	2	3	
Bazal				
Hasta sayısı	62	22	3	0,701
Ortalama (minimum - maksimum)	0,55 (0,00-2,00)	0,51 (0,00-1,70)	0,40 (0,00-0,70)	
SD	0,46	0,42	0,36	
1. ay				
Hasta sayısı	62	22	3	0,152
Ortalama (minimum - maksimum)	0,38 (0,00-2,00)	0,40 (0,00-1,00)	0,40 (0,00-0,70)	
SD	0,39	0,34	0,36	
p değeri**	<0,001	0,051	1,000	
3. ay				
Hasta sayısı	62	22	3	0,891
Ortalama (minimum - maksimum)	0,32 (0,00-2,00)	0,38 (0,00-1,30)	0,46 (0,00-0,70)	
SD	0,40	0,34	0,40	
p değeri**	<0,001	0,077	0,317	
6. ay				
Hasta sayısı	52	22	3	0,533
Ortalama (minimum - maksimum)	0,35 (0,00-2,00)	0,36 (0,00-1,30)	0,46 (0,00-0,70)	
SD	0,42	0,35	0,40	
p değeri**	<0,001	0,030	0,317	
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SD: Standart sapma, DEX: Deksаметazon, *Tekrarlayan DEX uygulaması sonrası aynı zaman noktalarındaki cevap arasındaki fark, **DEX uygulaması sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol muayenelerde ölçülen EİDGK düzeylerinin bazal değer ile karşılaştırılması ile elde edilen istatistiksel sonuç				

Tablo 5. İntravitreal DEX uygulamalar sonrası SFK (µm) ölçümleri				
	Deksametazon implant sayısı			p* değeri
	1	2	3	
Bazal				
Hasta sayısı	62	22	3	0,474
Ortalama (minimum - maksimum)	386 (161-779)	384 (161-696)	333 (267-399)	
SD	145	148	93	
1. ay				
Hasta sayısı	62	22	3	0,974
Ortalama (minimum - maksimum)	288 (158-399)	281 (158-375)	322 (265-379)	
SD	55	56	80	
p değeri**	0,001	0,001	0,180	
3. ay				
Hasta sayısı	62	22	3	0,145
Ortalama (minimum - maksimum)	311 (185-618)	288 (209-392)	313 (264-363)	
SD	106	49	70	
p değeri**	0,002	0,007	0,180	
6. ay				
Hasta sayısı	52	22	3	0,890
Ortalama (minimum - maksimum)	302 (176-542)	314 (214-570)	317 (259-376)	
SD	75	89	82	
p değeri**	0,004	0,008	0,180	
SFK: Santral foveal kalınlık, SD: Standart sapma, DEX: Deksetazon, *Tekrarlayan DEX uygulaması sonrası aynı zaman noktalarındaki cevap arasındaki fark, **DEX uygulaması sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol muayenelerde bulunan SFK ölçümlerinin bazal değer ile karşılaştırılması ile elde edilen istatistiksel sonuç				

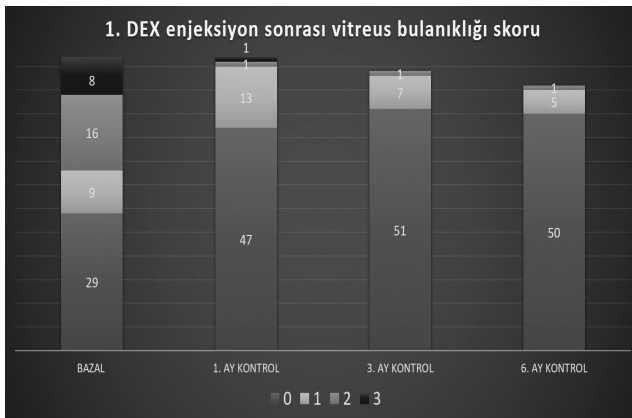
uygulaması yapılanlar ve 6 aydan sonra DEX uygulaması yapılanlarla karşılaştırıldığında, EİDGK'nin benzer şekilde arttığı, SFK'nin azaldığı fakat ilk aylarda GİB'nin arttığı görülmüştür (Resim 2). Tablo 4, 5, 6'da sırası ile DEX uygulama sayısına göre EİDGK, SFK, GİB değişimleri verilmektedir. İkinci kez DEX enjeksiyonu yapılan hastalarda ilk enjeksiyona benzer olarak EİDGK'nin bazal değerle karşılaştırıldığında

1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı olarak arttığı ve SFK değerlerinin de bazal değerle karşılaştırıldığında 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı azaldığı görülmüştür. GİB bazal değerlerle karşılaştırıldığında 1., 3. ve 6. aylardaki değişiminin istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür. Üçüncü doz enjeksiyon yapılan hastalarda EİDGK, SFK ve GİB değerleri, bazal değerlerle ve 1., 3. ve 6. ay değerleriyle karşılaştırıldığında

Tablo 6. Intravitreal DEX uygulamalar sonrası GİB (mmHg) ölçümleri

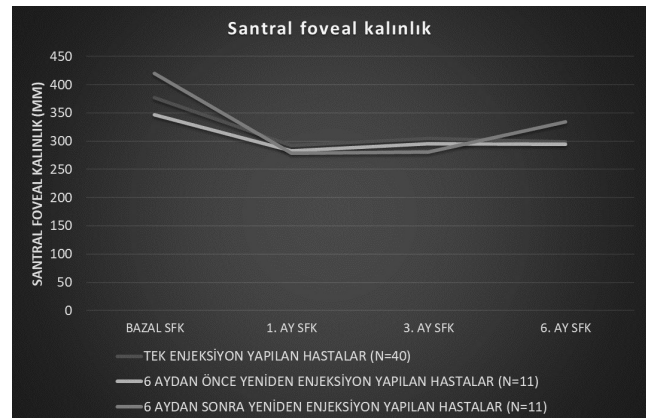
	Deksametazon implant sayısı			p* değeri
	1	2	3	
Bazal				
Hasta sayısı	62	22	3	
Ortalama (minimum - maksimum)	14,2 (6-21)	14,6 (9-20)	15,6 (14-18)	0,453
SD	2,5	2,5	2	
1. ay				
Hasta sayısı	62	22	3	
Ortalama (minimum - maksimum)	15,8 (5-22)	15,27 (10-19)	15,3 (15-16)	0,255
SD	2,7	2,2	0,5	
p değeri	0,007	0,227	0,655	
3. ay**				
Hasta sayısı	62	22	3	
Ortalama (minimum - maksimum)	15,8 (9-27)	15,18 (11-18)	14 (12-16)	0,663
SD	3,1	1,8	2	
p değeri**	0,202	0,172	0,180	
6. ay				
Hasta sayısı	52	22	3	
Ortalama (minimum - maksimum)	15,4 (9-25)	14,25 (10-20)	16 (14-18)	0,985
SD	3,8	3,6	2	
p değeri**	0,848	0,820	0,655	
GİB: Göç içi basıncı, SD: Standart sapma, DEX: Deksametazon, *Tekrarlayan DEX uygulaması sonrası aynı zaman noktalarındaki cevap arasındaki fark, **DEX uygulaması sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol muayenelerde ölçülen GİB düzeylerinin bazal değer ile karşılaştırılması ile elde edilen istatistiksel sonuç				

GİB: Göz içi basıncı, SD: Standart sapma, DEX: Deksametazon, *Tekrarlayan DEX uygulaması sonrası aynı zaman noktalarındaki cevap arasındaki fark, **DEX uygulaması sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol muayenelerde ölçülen GİB düzeylerinin bazal değer ile karşılaştırılması ile elde edilen istatistiksel sonuç



Resim 1. Grafikte 1. doz intravitreal doksametazon implant enjeksiyonu öncesi ve sonrası 1., 3., 6. aylarda hastalarda saptanan vitreus bulanıklığı skorunun dağılımı gösterilmektedir. Vitreus bulanıklığının ilk 3 ayda belirgin azaldığını ve bu etkinin 6. aya kadar devam ettiği görülmektedir

DEX: Deksametazon



Resim 2. Grafikte tek doz, 6 aydan önce ve 6 aydan uzun sürede tekrarlayan doz intravitreal doksametazon implant uygulanan hastaların, ilk doz enjeksiyon öncesi ve sonrası santral foveal kalınlık (SFK) ölçümleri görülmektedir. SFK bütün gruplarda benzer şekilde değişim gösterdiği izlenmektedir

Tablo 7. Başlangıç ve final muayenelerde sistemik ilaç kullanan olgu sayıları (n=44)

	Enjeksiyon öncesi	Takip sonu
Tedavi almıyor	16 (%36,4)	19 (%43,2)
Sadece sistemik steroid	5 (%11,4)	1 (%2,3)
En az 1 immünomodülatör ajan	12 (%27,2)	17 (%38,6)
- Siklosporin - Azatioprin - İnterferon alfa2 a - Leflunomid - İnflksimab - Adalimumab - Siklosporin + Azatioprin - Azatioprin + Kolşisin - Siklosporin + Azatioprin + Kolşisin - İnflksimab + Leflunomid	3 1 3 1 - - 1 1 1 1	2 3 4 - 2 2 2 1 - 1
Steroid + en az 1 immünomodülatör ajan	11 (%25)	7 (%15,9)
- Prednizolon + Siklosporin + Azatioprin - Prednizolon + Siklosporin - Prednizolon + Azatioprin - Prednizolon + Azatioprin + Kolşisin - Prednizolon + Kolşisin - Prednizolon + Mikofenolat Mofetil - Prednizolon + Leflunomid	1 3 2 1 2 1 1	4 1 - - - 1 1

istatistiksel anlamlı değişmediği görülmüştür. Birinci ve ikinci doz enjeksiyon yapılan hastaların bazal, 1. ay, 2. ay ve 6. ay alınan EİDGK, SFK ve GİB değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür.

Takip başlangıcında 62 gözün 25'inde saydam lens, 23'ünde psödo-faki ve 14'ünde katarakt saptanmıştır. Final muayenede 62 gözün 9'unda saydam lens, 41'inde psödo-faki ve 12'sinde katarakt mevcuttu. Takip başlangıcında fakik olup, takip süresi içerisinde katarakt operasyonu yapılan 18 göz içerisinde 8 göze iki doz, 10 göze ise bir doz DEX enjeksiyonu yapılmıştır. Lensi saydam olup takip sonunda katarakt geliştiren fakat cerrahi uygulanmayan hastalarda 4 göze tek doz, 1 göze iki doz ve 1 göze 3 doz DEX enjeksiyonu yapılmıştır. Takip süresi boyunca 5 hastaya topikal antiglokom tedavi başlanması gerektiği (GİB >20 mmHg). Hiçbir hastaya yüksek GİB nedeniyle cerrahi gereksinimi olmadı. İlk DEX enjeksiyonu öncesi 44 hastanın 16'sı (%36,4) tek başına veya başka ilaçla kombine sistemik steroid olmak üzere 28 hasta (%63,6) sistemik tedavi almaktaydı. Son muayenede tek başına veya başka ilaçla kombine sistemik steroid tedavisi alan hasta sayısı 8 (%18,2) olup, toplamda 25 hasta (%56,9) sistemik tedavi almaktaydı (Tablo 7). Başlangıç sistemik tedavileri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.

Tartışma

Bu çalışmada, enfeksiyöz olmayan üveitlerde intravitreal DEX enjeksiyonu etkinliğinin gerçek yaşam sonuçları araştırılmıştır. Tek merkezli, retrospektif çalışmamızın sonuçları; DEX enjeksiyonunun oküler inflamasyonu baskılamada faydalı olduğu, tekrarlayan enjeksiyonlarla da benzer sonuç alınabildiği fakat katarakt ve GİB takibinde dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Ayrıca DEX enjeksiyonunun hastalığın sistemik

kontrolüne yardımcı, sistemik steroid kullanımını azaltmada faydalı olduğu fakat sistemik immün-baskılayıcı tedavi alımını çok etkilemediği görülmüştür.

Göz içi inflamasyonunun baskılanması ve görme seviyesinin korunması enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde esas amaçlanan kriterlerdir. DEX enjeksiyonu sonrası EİDGK düzeyinin arttığı ve en az altı ay korunduğu daha önce HURON çalışması ile bildirilmiştir.¹¹ Kısıtlı bir hasta grubu ile kısa dönem sonuçları mevcut olan HURON çalışması, enfeksiyöz olmayan üveit tedavisinde DEX'in yeri olduğunu gösterse de, gerçek yaşamda karşılaşılan hastalarla ilgili kısıtlı veri sağlamaktadır. Zarranz-Ventura ve ark.¹² 2014 yılında enfeksiyöz olmayan üveit tanısı konulmuş 63 hastanın 82 gözünde DEX sonuçlarını içeren retrospektif kohort, çok merkezli bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada EİDGK, SFK ve VB'de istatistiksel anlamlı düzelme olduğu fakat bir yıl takip edilen hastaların %40,7'sinde ortalama 6,6 ay içinde ikinci enjeksiyon gereksinimi olduğu bildirilmiştir. Tomkins-Netzer ve ark.¹³ yayınladığı retrospektif çalışmada DEX etkinliğinin medyan 6 ay sürdüğünü bildirmişlerdir. Pohlmann ve ark.² prospektif çalışmada da görme artışının birinci aydan itibaren başladığını ve 6. aya kadar korunduğunu yayınlamıştır. Çalışmamızda da bazal EİDGK'ye göre takip boyunca 1., 3., ve 6. ayda görme keskinliği istatistiksel anlamlı artmıştır ve çoğunlukla korunmuştur. Çalışmamızda 62 gözün %31'ine (22 göz), medyan 4,7 ayda ikinci doz enjeksiyon gerekmiş olup 3 göze (%5) de üç doz DEX enjeksiyonu yapılmıştır. Enfeksiyöz olmayan üveitlerde en sık görme kaybı sebebi KMÖ'dür.^{14,15} KMÖ sıklığında sağlanan azalma görme keskinliğinde artışı sağlamaktadır. Pohlmann ve ark.² DEX'in KMÖ'ye etkisinin etiyolojiye göre değiştiğini, idiyopatik üveit tanısı olan hastalarda sarkoidoz veya diğer sistemik hastalıklarla

ilişkili üveitlere göre KMÖ azalmasının daha uzun sürdüğünü ve Birdshot retinokoroidopati hastalarda KMÖ'nün daha hızlı azaldığını bildirmişlerdir. KMÖ'nün kronik olmasının DEX yanıtını değiştirmediği ve diğer tedavilere dirençli olgularda da yüksek oranda KMÖ'nün tamamen iyileşmesiyle beraber görme artışı sağlandığı bildirilmiştir.^{16,17} Re-enjeksiyon sıklığı ise kronik KMÖ bulunan olgularda daha siktir.^{12,16} Bizim re-enjeksiyon süremizin daha kısa olmasının sebebi randomize olmayan hasta seçimi nedeniyle muhtemel uzun süre devam eden intraoküler inflamasyonun enjeksiyona kısıtlı cevabı, kronik KMÖ veya yeterli baskılanamayan sistemik hastalık nedeni ile olabilir.

VB, göz içi inflamasyon baskılandıkça azalmaktadır. DEX, vitreus içinde kaldığı sürece lokal inflamasyonu iyi ölçüde baskılamaktadır.^{2,12,18} VB'nin de azalması görme keskinliğinde artış sağlayacaktır. İlk enjeksiyon öncesi 62 gözün 33'ünde 1+ veya daha yüksek vitreus bulanıklığı skoru tespit edilen çalışmamızda, enjeksiyondan 6 ay sonra sadece 6 gözde 1+ veya daha yüksek vitreus bulanıklığı skoru (beş gözde 1+, bir gözde 2+) tespit edilmiştir. DEX enjeksiyonu göz içi inflamasyonu lokal olarak baskılayarak uzun dönem vitreus bulanıklığını azaltmaktadır.

Sistemik steroidlerin oldukça ciddi ve sık görülen yan etkileri, off-label uygulanan perioküler veya intravitreal triamsinolon enjeksiyonlarının kısa süren etkisiyle beraber sıklıkla GİB yüksekliğine neden olması enfeksiyöz olmayan üveitlerin yönetimini zorlaştırmaktadır.¹¹ İmmünomodülatör ve immün-baskılayıcı sistemik tedavilerle birlikte inflamasyonun lokal kontrolü için DEX güvenli ve uzun etkili bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır.¹¹ HURON çalışması ile enfeksiyöz olmayan üveitlerde etkinliği gösterilen DEX, yaklaşık 6 ay boyunca göz içi inflamasyon kontrolü sağlamış olup EİDGK'de istatistiksel anlamlı artış, VB ve SFK'de istatistiksel anlamlı azalma sağlamıştır. GİB artışı %10'dan daha az görülmüştür. DEX uygulanan 1110 gözün geriye dönük incelendiği bir çalışmada da sadece 65 göze topikal antiglokoma başlanması gerektiği, 5 hastaya selektif lazer trabeküloplastisi yapıldığı, hiçbir hastaya cerrahi ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da benzer olarak EİDGK'de artış, SFK ve VB'de azalma sağlanmış olup görülen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca çalışmamızda 62 gözün 5'inde antiglokoma başlanması gereken (>25 mmHg) GİB yüksekliği saptanmış olup bu sonuç HURON çalışmasına benzerdir.

DEX uygulamasının temel amacı lokal inflamasyon kontrolüdür. Enfeksiyöz olmayan üveitlerde temel tedavi sistemik immün-baskılayıcı ajanlarla inflamasyon kontrolü ve atak sıklığının azaltılmasıdır. Sık atak geçirmeyen veya yeni sistemik tedavi başlanmış hastalarda hızlı inflamasyon kontrolü amacıyla DEX enjeksiyonları faydalı olmaktadır. Ayrıca vitreus bulanıklığı ve KMÖ gibi görmeyi azaltan patolojilerin hızlıca gerilemesini sağlamaktadır. Mevcut sistemik immün-baskılayıcı tedavi alan hastalarda ise tedavinin değiştirilme kararı verilmeden önce lokal inflamasyon kontrolü sağlamada yardımcı olan DEX uygulaması, hastaların kullanmaya alışmış olduğu ve yan etki yaşamadığı tedavide kalmasını da sağlayabilmektedir. DEX enjeksiyonu

sonrası sistemik steroid kullanan hasta sayısı azalsa da immün-baskılayıcı tedavi alan hasta sayısında değişiklik olmamıştır. Daha önce flucinolone acetone implant için yapılmış olan "Multicenter Uveitis Steroid Treatment" çalışmasında implantın sistemik immün-baskılayıcı tedavi gereksinimini azalttığı, hastalık kontrolünün intravitreal enjeksiyon ile sağlanabildiği bildirilmiştir.²⁰ Tomkins-Netzer ve ark.¹³ çalışmalarında dahil edilen 33 gözün 21'ine tek DEX enjeksiyonu sonrasında immün-baskılayıcı tedavi ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir. Tsang ve ark.¹⁷ ise sistemik tedavi almayanların DEX enjeksiyonuna yanıtının daha zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Fabiani ve ark.²¹ DEX enjeksiyonu sonrası hastalara verilen steroid dozunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını, intravitreal DEX enjeksiyonunun sistemik steroid koruyucu bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir. İntravitreal DEX enjeksiyonu sistemik steroid ihtiyacını azaltıyor gibi görünse de genel olarak sistemik immün-baskılayıcı tedaviye etkisini gösterecek kanıt bulunmamaktadır. Bu konuda prospektif, iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

HURON çalışmasının kısıtlılıklarından biri de hastaların sadece 6 ay takip edilmesi olup uzun dönem sonuçlar verilmemesidir. Bu nedenle daha uzun sürede ortaya çıkan katarakt komplikasyonu hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Fluocinolone acetone implant için yapılmış olan çalışmada hastalarda katarakt gelişim oranı %80 çıkmıştır.²⁰ DEX enjeksiyonu sonrası çok daha düşük katarakt gelişim oranları bildirilmiştir.^{12,13,16} Nobre-Cardoso ve ark.²² çalışmalarında katarakt gelişen bütün hastalara birden fazla enjeksiyon yapıldığını belirtmiştir. Pohlmann ve ark.² yaptığı prospektif tek merkezli çalışmada ortalama 22 ay takip edilen hastalarda yarı yarıya olan psödoftalmi sayısı dördüncü enjeksiyon öncesi %94'e kadar çıktığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ortalama 20 ay takip edilen hastaların 62 gözünün takip başlangıcında 23'ünde psödoftalmi mevcutken takip sonunda 41 gözde psödoftalmi tespit edildi. DEX uygulanan hastalar, özellikle tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyuluyorsa, uzun dönemde katarakt gelişimi açısından dikkatli takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif yapısı ve az hasta sayısı içermesinden kaynaklanmaktadır. Fakat az sayıda olsa da göz içi inflamasyona sebep olan çeşitli hasta gruplarını içermesi ve gerçek yaşamda karşılaşılan hasta grubuna örnek teşkil etmesi de çalışmayı güçlü kılan faktörlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak, intravitreal DEX enjeksiyonu göz içi inflamasyonu baskılamada faydalı, uzun dönemde görsel ve anatomik sonuçları iyi olan ve bu etkileri tekrarlayan enjeksiyonlarda koruyan bir tedavidir. Fakat GİB ve katarakt oluşumu açısından diğer intravitreal steroid tedavilerine göre güvenli görünse de yakın takip gerektirmektedir. Sistemik steroid ihtiyacını azaltıyor gibi görünse de bu konunun ve sistemik immün-baskılayıcı tedaviler üzerine etkisinin uzun dönemli, prospektif çalışmalarla açığa çıkarılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu E-18-2388.

Hasta Onayı: Her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Murat Hasanreisioğlu, Zeynep Aktaş, Hatice Tuba Atalay, Şengül Özdek, Gökhan Gürelık, **Konsept:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir, **Dizayn:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir, **Veri Toplama veya İşleme:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir, Kaan Özkan, Murat Yüksel, **Analiz veya Yorumlama:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir, **Literatür Arama:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir, **Yazan:** Murat Hasanreisioğlu, Hüseyin Baran Özdemir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, Zierhut M, Barisani-Asenbauer T, LeHoang P, Lightman S. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:452-470.
- Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S, Steurer T, Thees S, Pleyer U. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience. *Ophthalmology.* 2018;125:1088-1099.
- Imrie FR, Dick AD. Nonsteroidal drugs for the treatment of noninfectious posterior and intermediate uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:212-219.
- Lee RW, Dick AD. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation. *Eye (Lond).* 2012;26:17-28.
- Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:478-483.
- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor AB. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:336-340.
- Brady CJ, Villanti AC, Law HA, Rahimy E, Reddy R, Sieving PC, Garg SJ, Tang J. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD010469.
- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:80-86.
- Kanra AY, Ardagil Akçakaya A, Arı Yaylalı S, Altinel MG, Sevimli N. The Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusion: Real-life Data and Prognostic Factors in a Turkish Population. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:331-337.
- Akıncıoğlu D, Küçükercilioğlu M, Durukan AH, Aykaş S, Ayyıldız Ö, Erdurman FC. Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:274-278.
- Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:545-553.
- Zarranz-Ventura J, Carreno E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, Fonollosa A, Artaraz J, Pelegrin L, Adan A, Lee RW, Dick AD, Sallam A. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1136-1145.
- Tomkins-Netzer O, Taylor SR, Bar A, Lula A, Yaganti S, Talat L, Lightman S. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121:1649-1654.
- de Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol.* 2010;47:136-147.
- Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11:29-38.
- Khurana RN, Porco TC. Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implant for Persistent Uveitic Cystoid Macular Edema. *Retina.* 2015;35:1640-1646.
- Tsang AC, Virgili G, Abtahi M, Gottlieb CC. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:685-692.
- Palla S, Biswas J, Nagesha CK. Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:767-770.
- Yılmaz İ, Saraçoğlu B, Ahmet S, Baz Ö, Özkaya A, Taşkapılı M. Intracocular Pressure Changes after Single Dexamethasone Implant Injection: A real life clinical study, review of 1110 cases. *Ret-Vit.* 2017;26:99-104.
- Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, Thorne JE. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology.* 2011;118:1916-1926.
- Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Bacherini D, Guerriero S, Favale RA, Fusco F, Franceschini R, Frediani B, Iannone F, Galeazzi M, Tosi GM, Cantarini L. Systemic Steroid Sparing Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Chronic Noninfectious Uveitic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33:549-555.
- Nobre-Cardoso J, Champion E, Darugar A, Fel A, Lehoang P, Bodaghi B. Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25:447-454.