

2010 Yılında Üveit: Tanı, Takip ve Tedavide Yenilikler

Uveitis in 2010: Advances in the Diagnosis, Follow-up, and Treatment

İlknur Tugal Tutkun, Carl P. Herbort*

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Inflammatory and Retinal Eye Diseases Centre for Ophthalmic Specialised Care, Clinic Montchoisi, Lausanne, Switzerland*

Özet

Bu derlemenin amacı üveit konusunda son yıllardaki gelişmeleri özetlemektir. Tanı alanındaki en önemli gelişme intraoküler sıvıların polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile üveite neden olan enfeksiyon ajanlarının saptanabilmesidir. Tubulointerstisyel nefrit ve üveit sendromu tanısında yeni bir laboratuvar tetkik olarak idrarda beta-2-mikroglobulin düzeylerine bakılmaktadır. Özellikle latent tüberküloz tanısına yardımcı bir laboratuvar test geliştirilmiştir. Hastanın periferik kan lenfositlerinin tüberküloz basiline spesifik cevap olarak interferon gamma sekresyonu ölçülmektedir. Yeni geliştirilen klinik tanı kriterleri sayesinde biyopsi ile sarkoidoz tanısı ispatlanamayan olgulara olası oküler sarkoidoz tanısı konulabilmektedir. İntraoküler inflamasyonun takibi konusunda en önemli gelişme laser flare fotometre ile ön kamara sıvısının protein içeriğinin, yani bulanıklığının objektif ve kantitatif olarak ölçülebilmesidir. İndosiyanın yeşili anjiyografi koroid inflamasyonunun tanı ve takibinde, optik koherens tomografi üveite sekonder makula ödeminin ve diğer makula patolojilerinin tanı ve takibinde çok önemli kazanımlar sağlamıştır. Tedavi konusundaki en önemli gelişmeler kortikosteroidlerin enjeksiyonla veya implantlarla göz içine uygulanabilmesi, üveit patogeneğinde rol oynayan pro-inflamatuvar molekülleri hedefleyen biyolojik ajanların kullanıma girmesi ve üveitin neovasküler komplikasyonlarının tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanılmasıdır. Üveit hastalarının bu gelişmelerden yararlanması için yeni teknolojilerin yaygınlaşması ve yeni tedavi ajanlarının ulaşılabilir olması gerekir. (*TOD Dergisi 2010; 40: 179-83*)

Anahtar Kelimeler: Üveit, polimeraz zincir reaksiyonu, beta-2 mikroglobulin, interferon gama salınım analizleri, laser flare fotometre, indosiyanın yeşili anjiyografi, optik koherens tomografi, biyolojik ajanlar, anti-VEGF ajanlar

Summary

The purpose of this review is to summarize recent advances in the field of uveitis. The most important diagnostic improvement is the use of polymerase chain reaction (PCR) technology for the diagnosis of infectious uveitis. Urinary beta-2 microglobulin assay is a new investigational test that is used for the diagnosis of tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome. Interferon-gamma release assays have been developed for the detection of memory T cells in the peripheral blood of patients with latent tuberculosis. New clinical diagnostic criteria enable a diagnosis of ocular sarcoidosis in the absence of biopsy-proven systemic sarcoidosis. Objective and quantitative measurement of anterior chamber flare by laser flare photometry is the most important progress in the assessment and monitoring of intraocular inflammation. Another major development is the use of indocyanine green angiography for accurate assessment of choroidal inflammation. Optical coherence tomography allows noninvasive assessment of uveitic macular edema and other macular pathologies. New therapeutic modalities include intraocular corticosteroid injections and implants, biologic agents that target pro-inflammatory molecules involved in the pathogenesis of uveitis, and anti-VEGF agents that are used for the treatment of neovascularizations secondary to uveitis. New technologies and new therapeutic agents should become available to all uveitis specialists for all uveitis patients to benefit from these advances. (*TOD Journal 2010; 40: 179-83*)

Key Words: Uveitis, polymerase chain reaction, beta-2 microglobulin, interferon-gamma release assays, laser flare photometry, indocyanine green angiography, optical coherence tomography, biologic agents, anti-VEGF agents

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlknur Tugal Tutkun, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Tel.: +90 212 414 22 74 Gsm: +90 532 414 16 06
E-posta: itutkun@istanbul.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 12.02.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.03.2010

Giriş

1990'lı yıllara kadar üveit etyolojisinde sinüzit, dış absesi gibi fokal enfeksiyon araştırılır, pek çok hasta idiyopatik olarak tanımlanıp sadece kortikosteroidlerle tedavi edilmeye çalışılırdı. Üveit alanında son yıllarda meydana gelen gelişmeler ve yenilikler sayesinde, bu alanda çalışan oftalmologlar çok daha farklı bir konuma taşınmıştır. Bu derlemede üveit konusunda özellikle klinik açıdan bugün gelinen nokta ve gelecekte beklenenler özetlenerek, yazarlar açısından önemli olduğu düşünülen noktalar vurgulanmıştır.

Üveit pratiğinde yenilikler üç ana başlık altında incelenebilir. Öncelikle, tanı tekniklerinde gelişmeler sayesinde spesifik tanı alamayan hasta oranı önemli ölçüde azalmıştır. İkinci olarak, intraoküler inflamasyonun değerlendirilmesi ve ölçümündeki gelişmeler sayesinde hastalığın monitorizasyonu ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi daha doğru yapılabilmektedir. Son olarak, yeni immunsupresif ajanlar ve patogeneze rol oynayan hedef moleküllere yönelik biyolojik ajanlar gibi yeni sistemik tedavi yöntemleri ve göz içine doğrudan ilaç uygulanabilme teknikleri sayesinde en ciddi üveit olgularında bile hastalığı kontrol altına almak mümkün olabilmektedir.

Yeni Tanı Yöntemleri

Tanı amacıyla intraoküler sıvıların analizi yeni bir yöntem değildir. Ancak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğindeki gelişmeler sayesinde, daha önce mikrobiyolojik tanısı güç olan mikroorganizmaların saptanması tanı alanında bir çığır açmıştır. Bir çalışmada etyolojisi bilinmeyen 1520 üveit hastasının %11,1'inde intraoküler sıvı ve/veya serum örneklerinin PCR analizi sayesinde tanı konulabildiği bildirilmiştir. Bu yöntemle saptanabilen etyolojik ajanlar tropheryma whipplei, spiroketler, bartonella türleri, intrasellüler bakteriler (klamidya, riketsia, koksella, vb) ve diğer nadir mikroorganizmalar olup daha önce üveitle ilişkisi bilinmeyen ajanlardır (1). Hümör aközün PCR analizi sayesinde immun yetmezliği olmayan kişilerde sitomegalovirusun neden olduğu bir ön üveit antitesi tanımlanmıştır (2-4). Ayrıca eskiden beri bilinen bir üveit antitesi olan Fuchs üveitinin etyolojisinde rubella virus veya sitomegalovirusun rol oynadığı yine PCR çalışmaları ile gösterilmiştir (5-10). Şüpheli klinik tanısı olan infeksiyöz arka üveitlerde de hümör aköz veya vitreus örneklerinde herpes viruslar, toksoplasma, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus gibi ajanların PCR analizi ile saptanması sonucu %81 oranında tanı konulabildiği bildirilmiştir (11).

Eskiden nadir bir antite olduğu düşünülen tubulointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu yeni bir tanı yönteminin kullanıma girmesi ile daha sık bildirilmeye başlanmıştır. İdrarda beta-2-mikroglobulin düzeylerinde artış ile TINU ilişkisi gösterilmiş ve özellikle çocukluk çağıının bilateral ön üveitlerinde etyolojik tetkik listesine yeni bir laboratuvar parametre eklenmiştir (12,13).

Oküler tüberküloz tanısı yıllarca problem yaratmıştır. Tüberkülozla uyumlu olabilecek bir göz tablosuyla karşılaşan oftalmologlar için diğer disiplinler tarafından aktif sistemik tüberküloz tanısının konması ve PPD deri testi dışında bir tanı yaklaşımı bulunmamaktaydı. Göğüs hastalıkları uzmanlarının değerlendirmesi sonucu aktif pulmoner tüberküloz saptanmayan hastalarda göze sınırlı hastalığın tanısı konulamamaktaydı. Rutin BCG aşısı uygulanan toplumlarda PPD pozitifliğini yorumlamak güçtür. Ayrıca M. Tuberculosis dışındaki diğer mikobakterilerin de pozitif PPD reaksiyonuna sebep olması nedeniyle spesifik değildir. PPD testinin hassasiyetinin %75-90 olarak bilinmesine karşılık, dissemine enfeksiyonu olan hastalarda ve immunsuprese bireylerde yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Son yıllarda geliştirilen testler sayesinde hastanın tüberküloz basiline duyarlı hafıza hücreleri olduğunu, dolayısıyla tüberküloz basiliyle daha önce karşılaştığını göstermek mümkün olmaktadır. Interferon gama salınım analizleri "Interferon-gama releasing assays" olarak adlandırılan bu testler, hastanın periferik kan lenfositleri Mycobacterium tuberculosis antijenleri ile enkübe edildiğinde bu antijenlere duyarlı lenfositlerin proliferasyonunu gösteren interferon gama salgılamasına dayanır (14). Ticari olarak bulunan iki tip test olup (T-SPOT.TB ve Quantiferon-Gold TB) her ikisi de aynı derecede güvenilir testlerdir. Latent tüberküloz ile aktif hastalığın ayırımında yardımcı olmamalarına rağmen, bu testler immunsuprese hastalarda daha hassas ve aşılı veya atipik mikobakterilerle karşılaşmış hastalarda da daha spesifik olduğundan üveit pratiğinde yaygın bir tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde pek çok üveit uzmanı oküler tüberkülozla uyumlu bulguları olan hastalarda pozitif interferon gama testi sonuçlarına dayanarak anti-tüberküloz tedavi başlayabilmektedir. Uzun yıllar immunsupresif tedavi uyguladığımız serpiginöz koroidit, artık aksi ispatlanmadıkça tüberküloz ile ilişkili bir antite olarak kabul edilmektedir (15,16).

Klinik tanı kriterleri açısından önemli bir gelişme oküler sarkoidoz olgularında tanının kategorize edilmesidir. Daha önce biyopsi ile kesin tanı konulmayan olgularda bilateral hiler lenfadenopati, anjeri ve/veya serum ACE yüksekliğine dayanılarak sadece olası "presumed" sarkoidoz tanısı konulabilirken, 2006 yılında bir çalıştay düzenlenerek oküler bulgular, laboratuvar testleri ve biyopsiye göre tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunun için

sarkoidozla uyumlu 7 göz bulgusu ve 5 laboratuvar bulgusu belirlenmiştir. Bu kriterlere göre, biyopsi yapılmamış ve akciğerde radyolojik bulgusu olmayan ama 3 göz bulgusu ve 2 laboratuvar bulgusu olan hastalarda olanaklı “probable” oküler sarkoidoz, biyopsi yapılmış ama negatif ise ve buna karşılık hastada 4 göz bulgusu ve en az 2 laboratuvar bulgusu varsa muhtemel “possible” oküler sarkoidoz tanısı konulabilmektedir (17).

İntraoküler İnflamasyonun Değerlendirilmesi ve Ölçümünde Yenilikler

İntraoküler inflamasyonun derecelendirilmesi yıllardır biyomikroskopik muayenede kalitatif olarak (hümör aköz bulanıklığı-“flare”) ve semi-kantitatif olarak (ön kamara hücreleri) yapılmaktadır. 2005 yılında bu skorlama sistemleri standardize edilmeye çalışılmış ancak 1950’lerden beri kullanılan skorlama sistemlerine önemli bir yenilik getirilmemiştir (18). Oysa 1990’lı yıllardan beri kullanıma sunulmuş olan laser flare fotometre cihazı ile objektif, kantitatif ve tekrarlanabilir nitelikte ölçüm yaparak hümör aköz protein içeriği saptanabilmekte, yani flare ölçümü yapılabilmektedir (19). Glokom takibinde tonometre ile göz içi basıncı ölçümü ile üveit takibinde laser flare fotometre ile flare ölçümü aynı değerdedir. Bu parametreler, glokom veya üveit hastalarının takibinde kullandığımız tek parametre değildir ama takibin vazgeçilmez parametresidir. Flare ölçümü hem akut hem de kronik üveitlerde tedavinin monitorizasyonu için gereklidir. Sadece ön üveitlerde değil, arka üveitlerde de flare ölçümü anlamlı değişiklikler göstermektedir. Behçet hastalarında ön kamara flare değeri ile flöresein anjiyografik kaçak arasında korelasyon mevcuttur ve subklinik yüksek flare olan hastalarda atak tekrarlaması riski de yüksektir (20). Pediatrik üveitlerde yüksek laser flare değerleri, yeni komplikasyon gelişme riski açısından tek başına en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (21).

Üveitlerin tanı ve takibinde kullanıma giren diğer majör teknik indosiyaniye yeşili anjiyografidir (İSYA). Koroidi tutan inflamasyon hiçbir oftalmoskopik veya flöresein anjiyografik bulgu vermeyebilir veya bu yöntemlerle saptanabilenden çok daha yoğun olabilir. Koroidal inflamasyonun tam değerlendirilmesi için İSYA görüntüleme şarttır. Özellikle multipl geçici beyaz nokta sendromu “multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS)” ve birdshot koryoretinopati tanısında İSYA vazgeçilmez görüntüleme yöntemidir. Diğer koryokapillaritler (akut posterior multifokal plakoid pigment epiteliyopati, serpijinöz koroidit), diffuz koroiditler (Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı) ve koroidin granülomatoz infiltrasyonlarının (oküler sarkoidoz) tanı ve takibinde İSYA kullanılmaktadır (22,23).

Optik koherens tomografi (OKT) tekniğinin kullanıma girmesi ile de üveitlerin en sık komplikasyonu olan makula ödeminin tanı ve takibinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Ayrıca tüm diğer makulopatilerin, makulayı tutan inflamatuvar lezyonların ve üveite sekonder koroid neovaskülarizasyonlarının değerlendirilmesinde ek bir görüntüleme yöntemi olarak OKT yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Yeni Tedavi Yöntemleri

Üveitlerin lokal tedavisinde retrobulber, subtenon ve peribulber steroid enjeksiyonları yıllardır uygulanmaktaydı. Lokal tedavide en önemli gelişme intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının uygulanmaya başlanmasıdır. Bu yöntemle çok hızlı ve güçlü bir etki elde edilmekle birlikte, etki süresi birkaç ayla sınırlı olup, katarakt ve glokom riski üveit hastalarında yüksektir (24,25). Çok daha uzun etki süresine sahip olan intraoküler steroid implantlar sistemik tedavi verilemeyen hastalarda tek seçenek gibi görünmekle birlikte, pahalı olmaları, ruhsatlı kullanıma henüz girmemeleri ve cerrahi gerektiren katarakt ve glokom riskinin yüksek olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (26).

Üveit tedavisinde asıl önemli gelişme biyolojik ajanların, yani sitokinlerin ve pro-inflamatuvar molekülleri hedefleyen monoklonal antikorların geliştirilmesi ve kullanıma girmesi olmuştur (27). Alfa interferonlar özellikle konvansiyonel immunsupresif tedaviye dirençli Behçet hastalarında %90 civarında başarılı sonuçlar alınmasını sağlayarak Behçet üveiti tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır (28,29). Anti-TNF alfa monoklonal antikorların (infliksimab ve adalimumab) kullanıma girmesi ile diğer ajanlara dirençli Behçet ve Behçet dışı üveit olgularını tedavi etmek mümkün olabilmektedir (30-40). Ruh-sat dışı ve pahalı olmaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle bu ajanlar günümüzde üveit olgularında son tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

İnflamasyonun patogeneğinde yeni yolaklar ve moleküller bulunduğunda, bu yolaklarda rol alan hücre ve molekülleri hedefleyen yeni biyolojik ajanlar geliştirilmektedir. Örneğin, yeni tanımlanan ve psöriasis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz gibi pek çok immunolojik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilen bir T hücre alt grubuna ait proinflatuar IL-17 sitokinine karşı geliştirilen bir monoklonal antikor ile çalışmalar sürmektedir. Türkiye’de ve dünyada pek çok merkezi kapsayan çok merkezli plasebo kontrollü iki çalışmada Behçet ve Behçet dışı üveitlerde bu ajanın etkisi araştırılmaktadır.

Üveit komplikasyonlarının tedavisinde önemli bir gelişme anti-VEGF ajanlarla alınan başarılı sonuçlardır. Retinal neovaskülarizasyonlar, koroid neovaskülarizasyonları, neovasküler glokom üveit hastalarında sık olmakla birlikte, tedavisi zor ve ciddi komplikasyonlardır. Anti-VEGF ajanların kullanımı üveit hastalarının bu komplikasyonlarla görme kaybı riskini azaltmıştır (41-47). Dirençli kistoid makula ödemi tedavisinde de yine anti-VEGF denenebilmektedir (48-50).

Sonuç olarak, üveit konusunda klinik uygulamamız hızla değişmektedir. Tanı, takip ve tedavi konusundaki yeniliklerin bir kısmı (örneğin, OKT kullanımı, biyolojik ajanlarla tedavi) hızla yaygın uygulama alanı bulurken, diğer bazı uygulamalara yaklaşım daha konservatif olmuştur. Mevcut teknolojilerden optimum yararlanıldığının söylenebilmesi için İSYA'nın üveit hastalarında rutin görüntüleme yöntemleri içinde yer alması, laser flare fotometre ile flare takibinin tüm üveit kliniklerinde uygulanması, PCR analizini klinikte rutin uygulama haline getirebilecek laboratuvar olanaklarının yaygınlaşması gerekir.

Kaynaklar

- Drancourt M, Berger P, Terrada C, Bodaghi B, Conrath J, Raoult D, et al. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology. *Medicine*. 2008;87:167-76. [Abstract] / [PDF]
- Markomichelakis N, Canakis C, Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodosiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectorial iris atrophy. *Ophthalmology*. 2002;109:879-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- de Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N, Michelson S, Kestelyn P, LeHoang P, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:852-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- van Bortel LAA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 2007;114:1358-62. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:834-40. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Quentin CD, Reiber H. Fuchs' heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:46-54. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Ruokonen PC, Metzner S, Ucer A, Torun N, Hofmann J, Pleyer U. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:565-71. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:883-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- de Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Rothova A, Schuller M, van Loon AM, Weersink AJL. Rubella virus is associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:212-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- de Visser L, Braakenburg A, Rothova A, de Boer JH. Rubella virus-associated uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:292-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous samples in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:140-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:525-31. [Abstract]
- Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology*. 2007;114:995-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Albini TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-g release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:486-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Gupta V, Gupta A, Arora S, Bamberg P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110:1744-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Mackensen F, Becker MD, Wiehler U, Max R, Dalpke A, Zimmermann S. QuantiferON TB-Gold, a new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:761-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Herbert CP, Rao NA, Mochizuki M, Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:160-9. [Abstract] / [PDF]
- 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;140:509-16. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Tugal-Tutkun I, Herbert CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol*. 2009 May 9. [Epub ahead of print] [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gül A. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet Uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246:1169-77. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Holland GN. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:344-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Herbert CP, Guex-Crosier Y, LeHoang P. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology*. 1998;2:432-40. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Bouchenaki N, Cimino L, Auer C, Tao Tran V, Herbert CP. Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2002;219:243-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:395-401. [Abstract] / [PDF]
- Galor A, Margolis R, Brasil OM, Perez VL, Kaiser PK, Sears JE, et al. Adverse events after intravitreal triamcinolone in patients with and without uveitis. *Ophthalmology*. 2007;114:1912-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

26. Mohammad DA, Sweet BV, Elner SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007;41:449-54. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
27. Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:481-6. [[Abstract](#)]
28. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:423-31. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
29. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1692-5. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
30. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358:295-6. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
31. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2478-84. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
32. Tugal-Tutkun I, Ayanci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS*. 2008;12:611-3. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
33. Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castaneda RA, Yilmaz T, Foster CS. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1341-4. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
34. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis · blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111:352-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
35. Sobrin L., Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:895-900. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
36. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. A Prospective Trial of Infliximab Therapy for Refractory Uveitis. Preliminary Safety and Efficacy Outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:903-12. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
37. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Anti-TNF-· therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:533-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
38. Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, Tran TH, Cassoux N, Le Thi Huong D, et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:962-4. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)]
39. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology*. 2008;47:339-44. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
40. Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:274-6. [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
41. Mansour AM, Mackensen F, Arevalo JF, Ziemssen F, Mahendradas P, Mehio-Sibai A, et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:410-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
42. Mansour AM, Arevalo JF, Ziemssen F, Mehio-Sibai A, Mackensen F, Adan A, et al. Long-term visual outcomes of intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:310-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
43. Küçükerdönmez C, Akova YA, Yilmaz G. Intravitreal injection of bevacizumab in Eales disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:63-5. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
44. Kumar A, Sinha S. Rapid regression of disc and retinal neovascularization in a case of Eales disease after intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:335-6. [[PDF](#)]
45. Doctor PP, Bhat P, Sayed R, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for uveitic choroidal neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:118-26. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
46. Tran THC, Fardeau C, Terrada C, De Lahitte GD, Bodaghi B, LeHoang P. Intravitreal bevacizumab for refractory choroidal neovascularization (CNV) secondary to uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1685-92. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
47. Fine HF, Zhitomirsky I, Freund KB, Barile GR, Shirkey BL, Samson CM, et al. Bevacizumab (avastin) and ranibizumab (lucentis) for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Retina*. 2009;29:8-12. [[Abstract](#)]
48. Coma MC, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1574-9. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
49. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis. A pilot study. *Retina*. 2008;28:41-5. [[Abstract](#)]
50. Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:303-9. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]