

## AKUT ANTERİOR NON-GRANÜLOMATÖZ ÜVEİTLERDE ETYOPATOGENEZ :

Mustafa Cihat Avunduk\*

Avni Murat Avunduk\*

Üvea gözün ikinci tabakasıdır ve uveal dokunun her türlü inflamasyonuna üveitis adı verilmiştir. Hogan (15) üveitisleri yerleşim yerlerine göre; anterior, posterior ve diffüz olarak sınıflandırmaktadır. Anterior üveit, iris ve silier cisimi tutan inflamasyondur (9).

Akut non-granülomatöz üveitlerde etyopatolojik öneme sahip olabilecek bazı faktörler mevcuttur. Bu faktörler; Demografik faktörler, immünolojik faktörler, hipersensitivite reaksiyonları, viral, bakteriel, protozoal ajanlar, endotoksinler ve stress olarak sıralanabilir.

### Demografik faktörler :

1 —) Yaş : Çoğu vakada üveitler 20 - 50 yaşları arasında görülmektedir (12).

2 —) Cinsiyet : Sadece küçük bir üveit grubunda öneme sahiptir. Erkeklerde romatoid negatif spondylartropatiler daha sık görüldüğünden anterior non-granülomatöz üveitler de daha sıktır.

3 —) Irk.

4 —) Geografik faktörler : Bazı üveit formlarının geografik dağılım gösterdiği bilinen bir gerçektir.

5 —) Ekolojik faktörler : Miettinen, Finlandiya'da şehirlerde yaşayanlarda, kırsal bölgede yaşayanlardan daha fazla üveite rastlandığını bildirmiştir. Bu durumu, şehirlerde daha sıkı ilişkili bir ortamda yaşanmasına ve böylelikle enfeksiyöz ajanlar gibi üveit patogeneğinde önemli olabilecek ajanlara daha sık maruz kalınmasına bağlamıştır (23).

### İmmünolojik faktörler :

Genetik, regülatuar, non-spesifik immünolojik faktörler üveitlerin değişik formlarında önemli bir değere sahiptir (10).

\* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

\* H. Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

İmmünolojik sistemi ele alırken, HLA sistemi ile başlamak yerinde olacaktır. Çünkü, HLA sistemi immünolojik regülasyondan, hastalıklara direnç ve duyarlılıktan sorumlu olan gen gruplarını taşıdığı gibi, immünolojik homeostatik fonksiyonların, sellüler ve humoral immün cevabın kontrolünün de yapıldığı bir sistemdir (11).

HLA antijenleri şimik, fonksiyonel ve doku dağılım özelliklerine göre 3 grup altında incelenirler (3).

\*Class I Antijenleri : HLA-A, HLA-B ve HLA-C loküsleri tarafından kodlandırılırlar. Tüm çekirdekli hücreler ve trombositlerde bulunurlar. Class I antijenleri virüslara rezistansta önemli rol oynadığı bilinen CD 8 + sitotoksik T hücre fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol oynarlar. Sitotoksik T hücreleri, virüslerle enfekte hücreleri ancak hücrelerin kendi HLA Class I antijenlerini taşıması halinde lizise uğratabilmektedirler (11).

\*Class II Antijenleri : HLA-D bölgesinde kodlanırlar. Genellikle monosit, makrofaj, dendritik hücreler B ve T lenfositleri gibi antijenlerle karşılaşan hücrelerde bulunurlar. İmmun cevabı oluşturan genlerin HLA-D bölgesinde kodlanmaları oldukça muhtemeldir (11).

Presumed Oculer Histoplasmosis ve Vogt-Koyonagi-Harada Sendromu gibi HLA-D loküs antijenleriyle güçlü ilişkileri bilinen uveit antijenlerinde immunogenetik faktörler önem kazanmaktadır. Şöyle ki; Vogt-Koyonagi-Harada Sendromu'nun Japonlar'da diğer ırklara nazaran daha sık görüldüğü bilinen bir gerçektir (9). Japon Vogt-Koyonagi-Harada sendromlu hastalarda yapılan doku tiplendirilmesi çalışmalarında bazıları yalnız Japonlarda bulunan HLA doku grupları ile hastalık arasında güçlü bağlar bulunmuştur. Örneğin, Moriuchi ve Katagiri HLA-D serisinden bir antijen olan Hom\*7 ile V-K-H sendromu arasında % 100'e yakın bir ilişki kurabilmiştir (25).

Class II antijenleri hücreler arası ilişkide özellikle CD4+T hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol oynarlar. CD4+T helper hücreleri, antijenleri yalnızca makrofaj veya diğer antijen taşıyıcı hücrelerin yüzeyinde bulunan Class II antijen grubuna bağlı olduğu takdirde tanıyabilmektedir. İmmun cevabın artırılması HLA-D bölgesinde yerleşen immün cevap genleri tarafından kontrol edilmektedir.

Buttoza ve Kolb'un bir hipotezine göre Class II, belkide Class I antijenlerinin bazı dokularda artmış temsili, bu dokuları içeren otoimmün hastalıkların oluşumunda önemli bir patogenetik değere sa-

hiptir (5,21). Vasküler endotel hücreleri hariç insan uveal hücrelerinde Class I ve II antijenleri bulunmaktadır.

Abi Hanna, McCluskey ve Wakefield anterior non-granülomatöz uveitli hastaların iris biopsisi ve aköz humör örneklerini HLA antijenleri ve gama interferon seviyesi açısından incelenmişler. Sonuçlarını non-komplike kataraki vakalarından alınan örneklerle karşılaştırmışlar. Sonuçta anterior uveit vakalarından alınan iris biopsilerinde Class I ve Class II HLA antijenleri belirlenebilmesine rağmen non-komplike katarakt ekstraksiyonu geçiren vakalardan alınan biopsilerde görülmemiş. İris dokusundaki Class I-II antijen seviyesini aköz hüümördeki gama interferon seviyesi ile korole tesbit etmiştir (33).

İn-vitro olarak gama interferon, Class I ve II antijenlerini indükleyebilmektedir.

Nussenblatt ve çalışma arkadaşları retinal S antijen ile farelerde oluşturulan jeneralize uveitlerde, Class II antijeninin uveit belirlemeden 4 gün önce retinal pigment epitelinde indüklendiğini tesbit etmiştir (8).

Böylelikle anterior uveit vakalarında HLA antijenlerinin iriste artmış temsili inflamatuvar cevabın bir öncüsü görünümünde olabilir ve gama interferon gibi lenfokinlerin varlığına bağlı bir cevap görünümü taşıyabilir (33).

İriste HLA-B27 antijeninin varlığı gözde otoimmün cevap açısından büyük önem taşımaktadır. Bir seride 35 yaşın altındaki onüç anterior granülomatöz uveitli vakanın 10'unda HLA-B27 antijeni pozitif bulunmuştur (6).

\*Class III Antijenleri : Kompleman sisteminin komponentleridir.

#### **HLA antijenleri ve uveitler :**

Bir çok hastalığın bazı HLA antijenleriyle ilişkili olarak ortaya çıktığı bugün artık bilinen bir gerçektir. HLA doku sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkan hastalıkları kabaca 4 gruba ayırarak incelemek mümkündür.

- 1 — İnflamatuvar hastalıklar,
- 2 — Kalıtsal metabolik bozukluklar,
- 3 — Otoimmün hastalıklar,
- 4 — Kompleman eksikliği sendromları.

HLA doku grupları ile hastalıkların ilişkisini açıklamak için birçok teori ortaya atılmıştır. Bu teorilerden ikisi uveit etyopatogenezini tartışırken aktarmaya değerdir.

\*İmmün cevap genlerinin rolüne ilişkin teoriye göre HLA Class II genleri immün cevabı regüle etmektedirler. Birçok otoimmün hastalıkla HLA-Dr antijenlerinin sıkı ilişkisi göz önüne alındığında otoimmün hastalıkların otoantijenlere karşı abartılı bir immün cevap olabileceği söylenebilir (38).

Spesifik etyolojiye sahip olmayan uveitler, endojen uveitler olarak adlandırılırlar. Sadece % 30 - 40 uveit vakasında spesifik etyolojik tanıya gidilebildiğinden uveit vakalarının büyük çoğunluğu endojen uveit tanısının içine girmektedir.

\*Endojen uveitlerin etyolojisini aydınlatmak için ortaya atılan en geçerli teorilerden biri de otoimmün mekanizmadır.

İlk kez 1949'da Collins komplet Freund's adjuvanı içerisindeki homolog uvea antijeni ile güvercinlerde uveit oluşturmayı başarmıştır. O tarihten sonra;

Fotoreseptör dış segmenti, (Faure, 1972),

İntra sellüler veya membran lokalizasyonlu S ag. (Wasker),

Opsin ve Radopsin (Schalken 1988 - 1989),

İnterreseptör retinoid bağlı protein ve cGmp fosfodiesteraz ile sensitize edilen deney hayvanlarında uveit oluşturulması başarılmıştır.

DeneySEL otoimmün uveitlerde histopatolojik görünüm koroidin lenfosit infiltrasyonundan; PNL, dev hücre ve makrofajlarla karakterize bir nekrotizan enflamasyona dek değişmektedir (18). DeneySEL otoimmün uveitlerin syngenetik bireylerde immün T hücresi aktarımı ile oluşturulabilmesi (2) patogeneizde sellüler immün sistemin önemini vurgulamaktadır.

Schalken ve çalışma grubu; opsin ve rhodopsinin sistemik enjeksiyonu ile maymunlarda uveoretinit oluşturmayı başarmışlar ve histopatolojik çalışmalarda humoral ve sellüler immün cevabın birlikte olduğunu göstermişlerdir (30).

Üveitli hasta grubunda dolaşımda yüksek oranda korneal epitele karşı antikorlar tesbit edilebilmektedir. Antikor oranı HLA-B27 (+) hasta subgrubunda daha yüksek oranda gözlenmektedir. Ayrıca anterior ve diffüz uveit vakalarında posterior uveit vakalarına nazaran daha yüksek titrede antikor varlığı gözlenmektedir (19).

Nussenblatt bazı uveit formlarında T supressör hücrelerin bir popülasyonunda değişiklikler bulunduğunu göstermiştir. Bu değişik uveit antitelerinde gözlenen yüksek oranda otoantikör varlığını açıklayabilecek bir patolojidir.

İmmünolojik sistem son derece sensitif bir homeostatik kontrol mekanizmasına sahiptir. Basit olarak antiidiopatik antikörler humoral immün cevabı, değişik makrofaj ve lenfosit gruplarından gelen hücrelerde hücreyel immün cevabı regüle ederler. İmmün regülatuar sistemde meydana gelen değişiklikler uveit etiyopatogenezinde önemli olabilir.

İmmün regülatuar kontrol mekanizmaları gözde, vücudun diğer bölümlerinden çok daha komplike olarak çalışmaktadır. Örneğin; Kaplan ve arkadaşları ön kamarada immün deviasyonla sonuçlanabilecek aberran antijen işleme mekanizmalarının bulunduğunu göstermişlerdir (20).

### **Hipersensitivite Reaksiyonları ve Anterior Non-Granülatöz Uveit İlişkileri :**

Günümüzde birçok otör anterior non-granülatöz uveitlerin endojen veya eksojen antijenlere karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu fikrindedirler. Bu teoriyi destekleyen gözlemler, anterior non-granülatöz uveit vakalarında gözlenen yüksek oranda ilaç, besin, polen veya protein hipersensitivitesidir. Bilindiği gibi hipersensitivite reaksiyonları; tip I, tip II, tip III ve tip IV hipersensitivite reaksiyonları olarak 4 gruba ayrılarak incelenir;

#### **Tip I Hipersensitivite Reaksiyonları :**

Daha önce antijenle karşılaşmış bireylerde antijenle tekrar karşılaşma neticesi meydana gelen reaksiyonlardır. Ag-Ab komplekslerinin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu ani olarak oluşur. İnsanda Tip I hipersensitivite reaksiyonları IgE ile meydana gelir. Primer ve sekonder mediatörlerin salınımı ile karakteristik anafilaktik reaksiyonu ortaya çıkarır.

Primer mediatörler : Histamin, ECF-A, nötrofil kemotaktik faktör, granül matriks orijinli faktörü içerir. Bu mediatörler mast hücresi granülleri içinde yerleşimlidir.

Sekonder mediatörler grubunda ise : Lökotrienler, pristoglandinler ve PAF bu gruptadır. Lökotrienler geçmişte SRS-A olarak bilinen faktörlerdir. LTB<sub>4</sub>, nötrofil, euzinofil lökosit ile monositler için oldukça kemotaktiktir.

Herhangi bir antijen koroide ulaştığında burada bulunan mast hücrelerini sensitize edecektir. Antijenle tekrar karşılaşma durumunda ise mast hücrelerinin degranülasyonu, dolayısıyla vasoaktif maddelerin salınımı olayı meydana gelecektir. Sonuçta oluşan vasküler permabilite artışı ise immün sistemin diğer komponentlerinin retinal hedeflerle karşılaşma şansını artıracaktır. Böylelikle otoimmün bir uveit meydana gelebilecektir (8).

Anterior non-granüloamatöz uveitlerin patogenezi açıklamak amacıyla ortaya atılan görüşlerin önemli bir kısmı da endojen veya eksojen allerjenlere karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu teorisine dayanmaktadır. Cassel ve arkadaşları çevresel allerjenlerin en yüksek düzeyde seyrettiği ilkbahar ve yaz aylarında uveit insidansında da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme meydana geldiğini tesbit etmişlerdir (7).

### **Tip II Hipersensitivite Reaksiyonları :**

Hücre yüzeyi ve diğer doku komponentlerinde bulunan antijenlere karşı gelişen antikorlara bağlı reaksiyonlardır. Aranson ve arkadaşları endojen ve eksojen uveitlerde % 63 oranında uveal antijenlere karşı antikor varlığını göstermiş olmasına (1) rağmen oküler doku antijenlerine karşı spesifik immün reaksiyonların uveitlerde önemli bir fizyopatolojik değere sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konudur.

### **Tip III Hipersensitivite Reaksiyonları :**

Antijen-antikor komplekslerinin özellikle kompleman gibi bazı serum mediatörlerini aktive ederek doku hasarı oluşturmaları esasına dayanır. Bu reaksiyonda rol alan antijenler eksojen veya endojen olabilirler. Tip III hipersensitivite reaksiyonlarında patogenezi 3 safhada incelemek mümkündür;

- 1—) Dolaşımda Ag-Ab komplekslerinin oluşumu,
- 2—) Dokuda Ag-Ab komplekslerinin birikmesi,
- 3—) İnflamatuar reaksiyon;
  - C3b salınımı ile partikül ve organizmaların fagositozu,
  - C5 fragmanları ve C5b, 6, 7 gibi kemotaktik faktörlerin salınımı ile PMN migrasyonu,
  - C3a ve C5a gibi anaflatoksinlerin salınımı,
  - C5-9 kompleks oluşumu ile sitoliz.

İmmün kompleks hastalığı uveit etyopatogenezinde önemli bir yere sahip olabilecek patolojidir. Nitekim Nussenblatt ve Howes hayvan modeli çalışmalarında uveit oluşumu ve devamında immün komplekslerin önemli olduğunu göstermişlerdir (16).

Hayvan modellerinde Tip III hipersensitivite reaksiyonu ile uveit iki şekilde oluşturulabilmektedir;

A—) Vitreus içine enjekte edilen bir allogenik antijen yavaş yavaş genel dolaşıma sızmakta ve immün sistemi uyararak antikor oluşumunu sağlamaktadır. Sistemik olarak yapılan bu antikorlar daha sonra tekrar göze ulaşmakta ve göz içinde kalmış olan antijenlerle birleşerek immünkompleksler oluşturabilmektedir.

B—) Deney hayvanları bir seri subkütan veya intraperitoneal antijen enjeksiyonu ile sensitize edilmekte daha sonra ise aköz humör veya vitreusa verilen bir ek dozla lokal Arthus reaksiyonu oluşturulabilmektedir.

İmmün kompleksler eğer dolaşımında belirli bir seviyede bulunurlarsa koroid pleksus veya silier cisimde birikebileceklerdir (18). Uveal dokuda immün kompleks birikimi pozitif bir süreç olabileceği gibi, Fc veya C3b reseptörlerine ait aktif bir süreçle olabilir. Peress uveal doku epitelinde Fc'ye ait reseptörler bulunduğunu bildirmektedir (28).

Ayrıca Hylkema invitro hazırlanan antijen-antikor kompleksleriyle perfüze edilen farelerin episikleral dokularında immün kompleks depolandığını tesbit etmiştir (18). Bu belkide Romatoid Artrit gibi sirkülasyonda immün kompleks bulunduran hastalık gruplarında gözlenen periferik korneal patolojilerin etyopatogenezini açıklayabilecek bir bulgudur.

Chandler ve Mondino inflamasyon esnasında aköz humörde kompleman bileşenlerinin konsantrasyonunun yükseldiğini tesbit etmelerine rağmen kompleman bileşenlerinin kaynağını tam olarak bulamamışlardır (24). Komplemanlar lokal gözün içinde yapılabileceği gibi serumda da meydana getirilebilirler. Eğer kompleman bileşenleri serumda meydana geliyorsa göze aktif veya pasif bir süreçle ulaşmaları ihtimal dahilindedir.

Anterior non-granülomatöz uveit vakalarında aköz humörde artmış kompleman düzeylerinin varlığı hastalığın patogeneziinde bir Tip III hipersensitivite reaksiyonunun yattığını düşündürmektedir. Çünkü Tip III hipersensitivite reaksiyonları inflamatuvar cevabı kompleman sistemini aktive ederek oluştururlar.



#### Tip IV Hipersensitivite Reaksiyonları :

Spesifik olarak sensitize edilen T lenfositleri tarafından oluşturulurlar. 2 grup reaksiyon halinde incelenmeleri daha pratiktir;

1—) Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları :

Bu lezyonların en önemli özelliği lezyonda makrofaj akümülasyon ve aktivasyonudur. 8-12 saatte başlar ve 24-72 saat içinde en yüksek düzeye ulaşırlar.

2—) T hücresiyle oluşturulan sitotoksinite :

Viruslarla infekte hücreler, tümör hücreleri ve allojen doku hücrelerine karşı immun sistem sitotoksik T hücreleri yolu ile karşı koyar.

Silverstein anterior non-granülomatöz uveitlerde antijenik stimülusa karşı inisiyel immünolojik cevabın hücreesel olduğuna inanmaktadır (31). Gözde bulunan yabancı antijenlere karşı immün cevabı ortaya çıkaran bu lenfositler gözün dışında yapılmaktadır. Lokal cevabı artıran sekonder hümoral reaksiyon gözün içinde oluşmakta ve antijenin tanımı ve uveit rekürrensi için sellüler bir immün hafıza meydana getirebilmektedir.

Ancak oküler dokulara antijen ulaşımı henüz tamamen aydınlatılmamış bir durumdur. Ancak küçük molekül ağırlığına sahip antijenlerin trans korneal yolla göze ulaşmaları mümkün gibi görülmektedir.

Anterior non-granülomatöz uveitlerin etiyopatogenезinde immünolojik mekanizmalara değinirken aktarılması gereken birkaç husus daha mevcuttur;

1—) Vitreusta antijen depolanması : Antijenin bir kısmı vitreusa ulaştığında uzun süre kalma eğilimindedir. Çünkü Hyalürinik asit antijenlerle stabil kompleksler oluştururlar. Hyalositlerin makrofaj benzeri karakteristikler taşıdığı ve dolayısıyla antijen işleme ve immün cevabı modüle etme kabiliyetinde oldukları bilinen bir gerçektir. Bu durum uveitlerin devamlılık ve rekürrensinde oldukça önemlidir.

2—) Üveal dokunun immün rolü : Bir antijen ekstraoküler olarak işlendiğinde immün kompetan hücreler tekrar göze dönebilmektedir. Ancak göz içinde bulunan bir antijene karşı antikor oluşumunun büyük kısmı yine gözün içinde gerçekleşmektedir (2,9). İnisiyel oküler cevaptan sonra bellek hücreleri göz içinde uzun süre kalabilmekte,



gözden uzak bir yere dahi benzer antijen ulaştığında, uveal dokuda antikor oluşumu tekrar başlayabilmektedir.

### **Anterior Non-Granülomatöz Üveitlerde Etiyolojik Ajan Olarak Prostaglandinler :**

PG'ler oksijenize arakidonik asit deriveleridir. Bu moleküller birçok patolojik ve biyolojik olaylarda önemli rol oynarlar. Bu olaylardan bir tanesi de inflamasyondur. PG prekürsörü 20 karbonlu poliansatüre yağ asiti olan arakidonik asittir. Arakidonik asit normalde membran fosfolipitleri içerisinde esterifiye haldedir. Mekanik, kimyasal, fiziksel veya C5a gibi mediatörlerle, sellüler fosfolipazların aktivasyonu sonucu membran fosfolipitlerinden serbestleşir. Arakidonik asit bundan sonra iki temel mekanizma üzerinden metabolize olur.

Siklooksijenaz yolu .....> PG'leri oluşturur,

Lipooksijenaz yolu .....> Lökotrienleri oluşturur.

Siklooksijenaz göz içindeki tüm dokularda bulunmaktadır. PG'ler aközdeki protein içeriğinde dramatik bir artış ve hafif bir miyozis oluştururlar. PGE ve PGE2 göz içi basıncını artırırken, diğer PG deriveleri düşürür. Göz içi basıncının bazı üveitlerde artıp, bazı üveitlerde düşmesi PG'lerin rölatif efektifliği ile açıklanabilir.

Tüm bu gerçeklere rağmen bir çok üveit tipinde PG inhibitörlerinin tedavi amacı ile kullanımı başarısızlıkla sonuçlanmaktadır

### **Bakteriel, Viral, Protozoal Ajanlar :**

Normalde uveal doku mikroorganizma ve diğer yabancı maddelerden arınmıştır. Üveal dokunun mikroorganizmalarla istilası vasküler ve doku değişiklikleri ile berabere giden non-pürülan veya pürülan bir inflamatuvar cevaba yol açar. Reaksiyon arteriel veya kapiller dilatasyonla karakterize bir hiperemi ve ödem ile meydana gelir. Ödem sonucu doku içine fibrinojen opsinler, komplemanlar ve antikorlar gibi plazma ürünleri sızar. Bu maddeler immün sistemin non-spesifik veya spesifik humoral mekanizması gibi rol oynarlar. PNL, lenfosit, plazmosit ve mononükleer hücre göçü gelişen diğer bir reaksiyondur. Fagositoz özelliği olan hiyalositlerle birlikte bu hücreler gözün sellüler immünitesinde önemli roller üstlenirler.

Akut non-granülomatöz üveit patogenezinde bir çok enfeksiyon ajanı suçlanmıştır. Bunlar arasında Clamidya (34), Clepsiella (36), Herpes simpleks, Varicella zoster (22) sayılabilir.

Wahefield ve çalışma arkadaşları anterior üveitli hastaların serumlarında % 43 oranında Yersinia'lara karşı gelişen antikorların bulunduğunu tesbit etmişler ve bu oranın HLA-B27 (+) subgrupta daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (35).

Grab İsviçre'de çeşitli tip üveitli hastaların % 13'ünün Hbs (+) olduğunu, % 23 kadarında Anti-Hbs antikorunu taşıdığını tesbit etmiştir. Fakat diğer araştırmacılar 49 anterior üveitli hastanın hiçbirinde HbsAg Anti-Hbc tesbit edememişlerdir (26).

HB virusu ile oluşan enfeksiyon çoğunlukla antijenin kandan temizlenmesi ve yerini antikorların almasıyla iyileşmektedir. Bu iyileşme periyodunda, dolaşımında hem antijen hem antikor bulunabilmekte ve immün kompleks oluşumu ile sonuçlanabilmektedir. Ancak bununla birlikte infeksiyöz ajanlarla üveit oluşumunda bir Tip II hipersensitivite reaksiyonda rol oynuyor olabilir. Çünkü bazı oküler antijenlerin Clepsiella gibi Gram (—) mikroorganizmalara karşı gelişen antikorlarla birleşme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir (9).

Bir teoriye göre, infeksiyöz ajan HLA-B28 antijenine binmekte ve onu değişikliğe uğratarak aberran bir immün cevaba yol açmaktadır (32).

HLA-B27 (+) üveitli hasta serumları ile yapılan çalışmalarda, bu hastaların bazı Clepsiella türlerine karşı lenfoblastik reaksiyon gösteremedikleri tesbit edilmiştir. Böylelikle HLA-B27 (+) vakalarda vücuttan tam olarak uzaklaştırılmayan Clepsiella mikroorganizmaları sürekli antijenik stimulus uyandırmakta, bu stimulusa karşı gelişen antikor ile immün kompleks oluşumu sonucu bir üveit meydana gelebileceği öne sürülmektedir (13).

Literatürde İnflamatuvar barsak hastalıkları ile anterior non-granülomatöz üveitlerin birlikte görüldüğü sıkça rastlanılan bir durumdur. Örneğin; ülseratif kolitte anterior üveit insidansı % 5-12 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (27). Ülseratif kolitli hastaların serumlarında, hem kolonik hücrelere hem de bazı enterobakteriel antijenlerle kross reaksiyona girebilen sitotoksik lenfositler tesbit edilebilmektedir. Bu gözlemlere dayanan bir teoriye göre, ülseratif kolitli hastalar monatalperiyotta veya mukoza bariyerinin bozulduğu herhangi bir zaman aralığında bu enterobakteriel antijenlere karşı sensitif hale gelmektedir. Normal bireylerde bu hipersensitivite reaksiyonu immünogenetik faktörler tarafından kolaylıkla baskılan-

bilmesine rağmen, ülseratif kolitli vakalarda tam olarak anlaşılma-  
mış bazı nedenlerden dolayı bu sistem işlememektedir. Sonuçta, uve-  
al ve episikleral damarların bazal membranlarının enterobakteriel  
antijenleri bağlayabildiği ve bu antijenlerin sitotoksik T lenfositleri ta-  
rafından atake edilerek uveal inflamasyonun meydana gelebileceği  
öne sürülmektedir (27).

Woods'a göre gözden uzak bir enfeksiyon odağından orijin alan  
allerji, akut non-granülatöz üveitlerin etiyojisinde en büyük öne-  
me sahiptir (37).

Antijenik bir uyarıma cevap veren lenf nodunun histolojik görü-  
nümü inflamatuvar bir cevaptır. İris ve silier cisimdeki aynı derece-  
deki bir enflamasyon ağır bir iridosiklit oluşturacaktır. Uveal doku-  
nun bir lenf nodu gibi davranabileceği daha önce tartışılmıştı.

#### **Endotoksinler ve Anterior**

#### **Non-Granülatöz Üveit İlişkileri :**

Gram (—) bakterilerin hücre duvarı lipopolisakkarit veya endo-  
toksin adı verilen bir molekül içermektedir. Bu molekül hidrorfilik  
olan bir polisakkarit ve hidrofobik olan bölümlerine ayrılabilir. İn-  
vivo olarak endotoksin molekülü bütünlüğünü yitirmiş bakteri hü-  
resinden salındığında aktivite gösterebilmektedir (18).

Deneyssel olarak endotoksinlerle üveit oluşumu ilk kez Ayo tara-  
fından 1941'de tavşanlar üzerinde rapor edilmiştir. Rosenbaum ise  
5Mg gibi çok düşük dozların dahi uveal inflamasyon yapmada yeter-  
siz olduğunu bildirmektedir (18).

Göz endotoksin etkilerine karşı son derece dayanıksız bir organ  
olmasına rağmen kendi başına endotoksin molekülü inflamasyon  
oluşturamamaktadır. Çünkü endotoksinler için sipesifik bir bağlanma  
mekanizması bulunmamaktadır (17).

Endotoksinler gözde etkilerini muhtemelen bir seri genel özellik-  
leri ile oluşturmaktadırlar. İnterlökin 1 ve Tümör Nekroz Faktörünü  
üretimini artırmakta ve makrofajları aktive etmektedir. İnsanlarda  
Tümör Nekroz Faktörünü kontrol eden gen HLA-B loküsünün direkt  
komşuluğunda 6. kromozom üzerinde yerleşimlidir. HLA-B27 (+) bi-  
reyler, HLAB27 (—) bireylere nazaran Gramm (—) bakteriel enfeksi-  
yonlardan sonra daha çok miktarda Tümör Nekroz Faktörü üretme-  
ye yatkındırlar. Bu mekanizma HLA-B27 (+) vakalarda görülen art-  
mış üveit insidansı için iyi bir açıklama olabilir (18).

Rosenbaum tavşanlara intravenöz endotoksin enjekte edilerek oluşturulan akut non-granüloamatöz anterior üveitlerde aköz humörde C5 sisteminden kaynak alan kemotaktik aktivite artımı olduğunu tesbit etmiştir (29). C5a, PNL'ler için kemotaktiktir ve granüllerden enzim salınımını artırarak inflamasyona yol açabilmektedir. Böylelikle endotoksinlerin kopleman sistemini aktive ederek üveit oluşturabilecekleri söylenebilir.

### **Stress Faktörü :**

Fagar üveitin rekürrenslerinden evvel depresyonun belirginleştiğini söylemiştir. Depresyon rekürren bir fenomen olarak karşımıza çıkabilir. Üveitlerin maskeli depresyonun bir parsiyel manifestasyonu olabileceği öne sürülmektedir (9).

Rekürren üveit atakları sıklıkla sorumlulukların artması ile korele edilebilmektedir.

### **SONUÇ :**

Yoğun çalışmalara rağmen akut non-granüloamatöz anterior üveitlerin büyük kısmının etiyojoloji ve fizyopatolojisi bugün için tamamen aydınlatılamamıştır. Dolayısıyla tedavi yaklaşımlarında non-spesifik olmaktan öteye gidilememektedir. Akut non-granüloamatöz üveitlerin patogenezi çok karmaşık ve multifaktöriyel olmasına rağmen rekürrenslerin sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında görülmesi ve vakalarda yüksek oranda polen protein allerjisi tesbit edilmesi özellikle polenler gibi çevresel allerjenlere karşı hipersensitivite reaksiyonlarının etiopatogeneizde önemli olduğunu düşündürmektedir.

Konunun açıklığa kavuşması için daha ileri araştırmalara gerek olduğu açıktır.

### **ÖZET**

Akut anterior non-granüloamatöz üveit sık rastlanılan bir göz rahatsızlığıdır. Birçok araştırmacı etiopatogeneizde çeşitli mekanizmalar öne sürmesine rağmen, bu gün için tam olarak aydınlatılmış değildir. Biz bu mekanizmaları literatür eşliğinde tartıştık.

### **SUMMARY**

#### **Etiopathogenesis of Anterior Non-Granulomatose Üveitis.**

Acute anterior non-granulomatose uveitis is a common disorder of the eye. Although many investigators have speculated a lot of etiopathologic mechanism, exact mechanism about its etiology remains obscure for today. We discussed these mechanism with literatures.

## KAYNAKLAR

1. Aranson SF Schnellman DC Yamamoto EA : Uveal autoantibody in ocular disease, JAMA 196 : 135, 1966.
2. Aranson SF Mc Master PRB : Passive transfer of experimental allergic uveitis, Arc. Ophthalmol 86 : 557, 1971.
3. Bach F and Sach DH : Transplantation immunology, N. Eng. J. of Med. 317-489, 1987.
4. Bito LZ Eakins KE : Prostaglandins in ocular inflammations, Ophthalmologists' Exchange p. 12 June. 1973.
5. Bottoza GF Todd I Mirakian R Belfiore A and Pujol Borrel R : Organ-Specific autoimmunity, Immunol. Rev. 94 : 137, 1986.
6. Breverton DA Coffrey M Nicholls A et al : Acute anterior non-granulomatöz uveitis and HLA-B 27, Lancet 1 : 464, 1974.
7. Cassel GH Burrows BA Jaffers JB Fischer DH : Anterior non-granulomatöz uveitis. A seasonal variation. Annals of Ophthalmol. Vol : 16, 11 : 1066, 1984.
8. Chan CC Hocks JJ Nussenblatt RB and Detrick S : Expression of HLA antigen on retinal pigment epithelium in experimental otoimmun uveoretinitis, Curr, Eye Res. 4 : 325, 1986.
9. Char DH Schloeger Jr. TF : Genecal factors in uveitis, In Duane TD and Feager EA. Editor's Clinical Ophthalmology. Vol. 4, 1986.
10. Char DH : Immunology of uveitis and ocular tumors, new York Grune & Stratton, 1978.
11. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Pathologic Basis of Disease, 1979.
12. Darrell RW Kurland L Wagener HP : Epidemiology of uveitis. Incidence and Prevalance in Small Urban Community. Arc. Ophthalmol. 66 : 4, 1962.
13. Geoczy AF Segger HV Bashir A et al : The Role of Klepsiella in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. J. Clin. Lab. Immunol. 3 : 23. 1980.
14. Gery T Mochizuki M Nussenblatt RB : Retinal Specific Antigens and Immunogenic Processes They Provoke. Press in Retinal Research, Vol. 5. Pergamon Press, 1986.
15. Hogan MS Kimura SJ Thygeson P : Signs and Syntoms of uveitis & Ant. Uveitis. Am. J. Ophthalmol. 47 : 163, 1989.
16. Hoves EL Jr Mockay DG : Circulating Immune Complexes, Effect on Ocular Umculer Permeability in the Rabbit. Arc. Ophthalmol. 89 : 365, 1975.
17. Howes EL Jr Hoffmann MA et al : Ocular Lokalisation of Circulating Bacterial Lipopolysaccharide. Exp. Eye Res. 38 : 379-89, 1984.
18. Hylkema HA : The Role of the Immune System in uveitis, Induces in Animals, Doc. Ophthalmol. 70 : 339, 1989.
19. Jan Kuruit P Van der Gaag R et al : Circulating Antibodies to Corneal Epitelium in Patients with uveitis. Br. J. Immunol. 120 : 689, 1978.
20. Kaplan HJ Silverstein JW : Immun Response to Immunisation Via Anterior Chamber of the Eye II. An analysis of Fi lymphocyt-immun deviation. J Immunol. 120 : 689, 1978.
21. Kolb H Toyka KV and Gleichmann E : Histocompatibilty antigens and chemical reaktivty in autoimmunity. Immunol. 8 : 3, 1987.
22. Martanet AC : Role of viruses in uveitis. Trans. Ophthalmol. Soc. UK., 803, 11, 1981.

23. Miettinen R : Uveitis 6 year follow-up study on the location of patients in Northern Finland North Count. *Arct. Med. Res. Rep.* 17 : 21, 1977.
24. Mandino BJ Rao HH : Hemolytic complement activity in aqueous humor. *Arc. Ophthalmol.* 101 : 465, 1983.
25. Moriuchi J Katagiri M Wakisaka A : Association of B-cell alloantigenic  $H_{2}m^{*}7$  with Haradas disease. *Immunogenetics.* 9 : 47, 1979.
26. Murray PI Wate J Rahi AHS Tedder RS : Anterior uveitis and Hepatitis B virus infection. *Br. J. Ophthalmol.* 68 : 596-597, 1984.
27. O'Connor GR : Endogenous uveitis. In *Uveitis Pathophysiology and Therapy.* P. 14-98, 1983.
28. Peress NS Roxburgh VA Gelfand MC : Binding sites for IgG in rabbit ciliary processes. *Invest Ophthalmol.* 23 : 457-63, 1982.
29. Rosenbaum JT Wong K Perez D Raymond W Howes EL Jr : Characterisation of endotoxin induced C5 derived chemotactic activity in aqueous humor. *Invest Ophthalmol. and Vis. Sci.* 25 : lopp., 1185-1191, 1983.
30. Schalken JJ Winkens HJ et al : Rhodopsin induced experimental autoimmune uveoretinitis in monkeys. *Br. J. Ophthalmol.* 73, 168, 1989.
31. Silverstein AM : Immunogenic uveitis. Doyne Memorial Lecture, *Trans Ophthalmol. Soc. UK.* 94 : 496-51., 1974.
32. Snell GD : The H-2 locus of the mouse. Observation and speculations. Concerning its comparative genetics and its polymorphous. *Folia Biol. (Praha)* 14 : 335-58, 1968.
33. Wakefield D Abi-Hanna D Mc Cluskey P : HLA Antigens in the iris and Aqueous Humor Gamma Interferon Levels in Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol and Vis. Sci.* 30 : 5, 990, 1989.
34. Wakefield D Penny R : Cell Mediated Immun Response to Chlamydia in Anterior Uveitis, Role of HLA-B27. *Clin. Exp. Immunol.* 51 : 191-6, 1983.
35. Wakefield D Stahlberg TH Toivanen A Granfors K : Serologic Evidence of *Versinia* Infection in Patients with Anterior Uveitis. *Arc. Ophthalmol.* 108 : 2, 219, 1990.
36. Welsh J Avakian H Ebringe C : Uveitis Vitreous Humor and *Klebsiella* II Cross-Reactivity Studies with Radioimmunoassay. *Br. J. Ophthalmol.* 65 : 232-8, 1981.
37. Woods AC : Non-granulomatous Uveitis-Definition, Etiology. Classification and Pathogenesis. In *Endogenous Inflammation of The Uveal Tract.* Edited by Wood AC, Baltimore Williams and Wilkins Co. Chap : 4, pp : 135-168, 1961.
38. Zobriskie JB Gibotsky A : Genetic Control of Susceptibility to Infection with Pathogenic Bacteria. *Curr. Top. Microbiol-Immunol.* 124 : 1, 1986.