

Enfeksiyöz Üveitler, Oluşum Mekanizmaları ve İmmünopatoloji

Infectious Uveitis, Mechanisms and Immunopathology

İşıl KURULTAY ERSAN*/ORCID No: 0000-0001-5616-4256, Sinan EMRE**/ORCID No: 0000-0002-9788-3895.

*Uzm. Dr, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Hastanesi İzmir

**Prof. Dr, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Hastanesi İzmir

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İşıl KURULTAY ERSAN, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Hastanesi İzmir

Tel./Phone: +90 505 874 85 55 E-posta/E-mail: isil_kurultay@hotmail.com

ÖZ

Üveitlerde enfeksiyöz-nonenfeksiyöz ayrımının yapılması erken tanı ve hızlı tedavi açısından önem taşır. Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler enfeksiyöz üveit nedenleridir. Üveite neden olan bakteriyel hastalıklar arasında sifiliz, tüberküloz, Lyme hastalığı, bruselloz başta gelmektedir. Başlıca viral sebepler HIV, HSV, VZV, CMV, EBV, kızamık ve rubelladır. En sık görülen endojen fungal üveit nedenleri ise Kandidiyazis, Aspergillozis, Kriptokokkozis ve Histoplazmozis'tir. Günümüzde üveitin doğrudan enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanmadığı, mikroorganizmaların immün cevabı değiştirerek otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara yol açtığı görüşü daha çok kabul görmektedir. İmmünopatogeneze gözlenen mekanizma geri döndürülemez bir CD4 T hücre yanıtı sebebiyle retinadaki görsel hücrelerin tahrip edilmesidir. Th1 hücreleri spesifik retinal otoantijenler için periferik lenfoid sistemden hedef retinal dokuya ulaşır ve fotoreseptörlerde değişikliklere yol açar. Üveitik gözlerde inflamatuvar bir reaksiyon ile önce Th1 sitokinleri artar, buna karşın Th2 sitokinler sonraki safhalarda artar. Bununla birlikte immünopatogeneze Th1 hücreleri yanında Th17, regülör T hücreleri, sitokinler, otoantikörler ve nötrofillerin rolü de tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, immünopatoloji, üveit

ABSTRACT

It is important to distinguish infectious uveitis from noninfectious one for early treatment. Bacteria, viruses, fungi, parasites are the causes of infectious uveitis. Bacterial diseases causing uveitis are mainly syphilis, tuberculosis, Lyme disease and brucellosis. HIV, HSV, VZV, CMV, EBV, measles and rubella are the frequent viral causes. The most common fungal uveitis causes are Candidiasis, Aspergilloz, Cryptococcosis and Histoplasmosis. It is now widely accepted that uveitis is not caused by direct infectious agents, and that microorganisms alter immune response leading to autoimmune and inflammatory diseases. The mechanism observed in immunopathogenesis is the destruction of retinal visual cells due to an irreversible CD4 T cell response. The Th1 cells reach the target retinal tissue from the peripheral lymphoid system for specific retinal autoantigens and cause changes in photoreceptors, leading to an increase of Th1 cytokines by an inflammatory reaction in the uveitic eyes, whereas the cytokines of Th2 increase in the later stages. In addition to Th1 cells, Th17, regulator T cells, cytokines, autoantibodies and neutrophils are also discussed in immunopathogenesis.

Keywords: Immunopathology, infection, uveitis

Giriş:

Üveit, ciddi görme kaybının en önemli sebepleri arasındadır.^[1] Ayırıcı tanıda çok geniş bir hastalık yelpazesi mevcuttur. Bu sebeple etiyoloji, demografik özellikler, prevalans ve tutulum özelliklerinin bilinmesi ayırıcı tanıyı ve tedaviyi kolaylaştırması açısından önemlidir.

Farklı merkezlerdeki klinik araştırmaların kıyaslanabilmesi, yaygınlaşması ve tedavi sürecinde üveitin sınıflandırması ve standardizasyonu da önemlidir. En sık kullanılan sınıflandırma International Uveitis Study Group (IUSG)'nin 1987'de tanımladığı anatomik sınıflamadır. Buna göre anatomik olarak ön üveit (iritis, iridosiklit ve anterior siklit), intermediyer üveit (pars planit, posterior siklit), arka üveit (fokal, multifokal, difüz koroidit, koryoretinit, retinit ve nöroretinit) ve panüveit (ön kamara, vitreus, retina ve koroid) şeklinde tanımlanmıştır.

Oluşum mekanizmasına göre enfeksiyöz (tüberküloz, toksoplazmozis vb.) ve nonenfeksiyöz (Behcet hastalığı, HLA-B27 ilişkili üveit vb.) olarak ayrılabilir. Bu olguların çeşitli yerlerdeki prevalansı değişiklik göstermektedir ve bu değişiklik; ırk, çevresel faktörler ve genetik geçmişten etkilenebilmektedir.^[2] Örneğin Japonya'da sık görülen Behcet hastalığı ve Vogt-Kayanagi-Harada (VKH) sendromu giderek azalırken, sarkoidoza bağlı üveit artış göstermektedir.^[3,4] Laboratuvar yöntemlerinin gelişmesi de verilerin değişmesinde etkili olmaktadır.

Deneysel üveoretinitte; immünopatogeneze gözlenen mekanizma geri döndürülemez bir CD4-T hücre yanıtı sebebiyle retinadaki görsel hücrelerin tahrip edilmesidir.^[5-7] Th1 hücreleri spesifik retinal otoantijenler için periferik lenfoid sistemden hedef retinal dokuya ulaşır ve fotoreseptörlerde değişikliklere yol açar, patogeneze üveitik gözlerde inflamatuvar bir reaksiyon ile önce

Th1 sitokinleri artar, buna karşın Th2 sitokinler sonraki safhalar-da artar.

Enfeksiyöz üveit sıklığı gelişmiş ülkelerde çok daha az iken gelişmekte olan ülkelerde önemli bir üveit nedenidir. Enfeksiyöz üveit oranı çeşitli çalışmalarda %5,2-55 arasında değişir.^[8,9] Ülkemizde ise çok merkezli bir çalışmada %8,6 oranında bildirilmiştir.^[10] Toksoplazma en sık görülen enfeksiyöz üveit nedeni iken ikinci sırada herpes enfeksiyonu vardır. Bakteriyel üveitler daha nadir görülür, başlıca sifiliz, tüberküloz, Lyme hastalığı, leptospiroz, brusellozis, kedi tırmığı hastalığı, riketsiyoz, Whipple hastalığı ve lepraya bağlı olarak gelişir. Fungal üveitler ise daha çok immüno-supresif tedavi alan hastalarda karşımıza çıkmaktadır.^[11]

I-ENFEKSİYÖZ ÜVEİTLER

Oküler Toksoplazmozis

Ülkemizde enfeksiyöz arka üveitlerin en sık nedenidir Toksoplazma gondii, zorunlu hücre içi bir parazit olup insan ve hayvanları etkiler. Oküler toksoplazmozisin en sık nedeni intrauterin enfeksiyondur. Doğumsal toksoplazmozisli hastaların %75-80 inde koryoretinit vardır ve yaklaşık %85'i i iki taraflıdır. Nekrotizan bir retinite yol açabilir. Gebelik sırasında geçirilen Toksoplazma enfeksiyonunda parazit plasenta yoluyla fetusa ulaşır ve ilk trimesterde abortusa, gebeliğin daha ileri dönemlerinde konjenital toksoplazmozise yol açar. Bu bebekler makulayı tutan bir koryoretinal skar ile doğabilir; ancak periferik yerleşimli skarlar ve başka göz anomalileri de görülebilir. Postnatal akiz toksoplazma enfeksiyonunda da parazit kan yoluyla retinaya ulaşır ancak aktif göz tutulumu nadir olup, daha sıklıkla retinada parazitin kistik formunun latent kaldığı görülür. Hayatın daha ileri döneminde görülen aktif toksoplazma retinokoroiditi konjenital enfeksiyonun reaktivasyonundan veya postnatal subklinik geçirilmiş toksoplazma retinokoroiditinden veya retinada latent kalmış akiz enfeksiyonun aktivasyonundan kaynaklanabilir. Klinik bulgu skara komşu krem renkli bir infiltrasyon odağıdır. Aynı zamanda ön kamara ve vitreusta hücre infiltrasyonu ve retinal perivaskülit de görülebilir. Fovea ve optik diske komşu lezyonlar ciddi görme kaybına yol açar. Tanı klinik bulgular ve serumda herhangi bir titrede anti-toksoplazma IgG antikorlarının saptanması ile konur. Şüpheli durumlarda tanıyı teyit etmek için göz içi sıvılardan örnek alınarak PCR analizi ile parazit antijeninin gösterilmesi veya lokal antikor üretimine bakılması gerekir. Tedavide primetamin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, azitromisin, rovamisin gibi antiparaziter ilaçlar yanında sistemik steroid kullanılır. Aktif lezyon skar bırakarak iyileşir. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda oküler toksoplazmozisin spontan iyileşebilir ancak immün yetmezliği olanlarda antiparaziter tedavi uygulanmaz ise ilerleyici nekrotizan retinit gelişir.^[12]

Oküler Toksokaryazis

Nadir bir enfeksiyöz üveit nedenidir. Hastalık çocuklarda daha fazla görülür. Genellikle tek göz tutulur, viseral larva migrans olan çocuklarda göz tutulumu pek olmaz iken subklinik enfeksiyon olanlarda tek bir parazitin göze ulaşmasıyla akut bir endoftalmi veya fundusun periferinde bir granülom şeklinde de görülebilir.

Tüberküloz

Granümatöz ön veya panüveit, koroidit, papillit, retinal vaskülit gibi değişen formlarda göz tutulumu olabilir. Miliyer tüberküloz seyrinde multipl koroidit odakları görülür. Üveit ise çoğunlukla kronik ve granümatöz tipte ön üveit (%36), orta üveit (%11),

arka (%42) ve panüveit (%11) şeklinde karşımıza çıkabilir. Klinik bulgular geniş tabanlı posterior sineşi, serpiginoz benzeri koroidit ve koroiditin eşlik ettiği veya etmediği retinal vaskülitir.^[13,14] Retinal vaskülit sıklıkla venleri tutar ve ciddi perivasküler kılflanmaya eşlik eden orta derecede vitritis ile karakterize görülür. Retinal damarlar altında lokalize fokal koroidit odakları bu vaskülitte eşlik edebilir. Koroidit odakları hiperpigmente skar bırakarak iyileşir.^[15,16] Oküler tüberküloz olgularında üçlü veya dörtlü antitüberküloz tedavi ile birlikte kortikosteroidler kullanılır. Tedavinin 1-2 yıl sürdürülmesi gerekebilir.^[17] Tüberküloz enfeksiyonlarının kesin tanısı için altın standart, klinik bulguların yanında hasta örneklerinde bakterinin gösterilmesi yada kültürlerde üretilmesidir. Yeni bir laboratuvar tanı yöntemi olan Quantiferon Tüberküloz Gold Testi tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında tarama testi olarak yıllardır (>100 yıl) kullanılan tüberkülin deri testine alternatif olarak geliştirilmiştir. Basit, doğru, güvenilir ve hem aktif hastalık hem de latent enfeksiyonu tanımlar, ancak ikisinin birbirinden ayırmasını sağlamaz. Yöntemin esası; eğer bir kişi daha önce tüberküloz ile enfekte olmuş ise kanında spesifik tüberküloz antijenlerine karşı duyarlı T lenfositleri taşır. Bu T lenfositler aynı antijenlerle tekrar karşılaştığında veya uyarıldığında ortama gama interferon (IFN-γ) salar. Tüberküloz ile enfekte kişilerin tam kan örneğindeki M. tuberculosis proteinleri ile duyarlı T lenfositlerinin çoklu spesifik antijen uyarımı sonucu bu hücrelerden salınan IFN-γ miktarının duyarlı bir enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) ile ölçüm esasına dayanan bir yöntemdir. Testte kullanılan antijenler, BCG aşısı suşlarında ve M. tuberculosis dışındaki bakteri suşlarında bulunmadığı için test M. tuberculosis'e spesifiktir. Pozitif sonuç tüberküloz hastalığını destekler, ancak tanının doğrulanması için diğer tanı testleri de yapılmalıdır. Negatif sonuç tüberküloz hastalığının olmadığı anlamına gelmez, immün sistem bozukluğunda veya uygulamadaki (inkübasyon süre ve sıcaklığı gibi) hatalardan dolayı yalancı negatif sonuç alınabilir.^[18]

Sifiliz

Her tipte intraoküler inflamasyona yol açabildiğinden tüm üveit hastalarında rutin olarak nonspesifik (VDRL, RPR) ve spesifik (TPHA, FTA-ABS) serolojik testler istenmelidir. Sekonder veya daha sıklıkla tersiyer veya latent sifilizde göz tutulumu olur. Oküler sifiliz tanısı konulan hastalar nörosifiliz açısından değerlendirilmeli, nörosifiliz saptanmasa bile oküler sifiliz hastalarında nörosifiliz tedavi rejimi uygulanmalıdır.^[19] Sifilize bağlı üveitte göz bulguları; tutulum tek ya da çift taraflı olabilir, primer evrede tutulum nadirdir ve konjonktiva veya göz kapağında şankır oluşur. Gerçek anlamda göz tutulumu sekonder ve tersiyer evrelerde görülür. Sifilitik üveitli 143 hastaya ait bulguların derlendiği çalışmada olguların %55,2'sinde arka, %25,2'sinde panüveit, %19,6'sında ise ön veya intermediate üveit bildirilmiştir.^[20] Anshu ve ark.nın sifilitik üveit serisinde olguların %86,4'ü, latent evrede görülmüştür.^[21] Granümatöz veya non granümatöz ön üveit dışında vitrit, korioretinit, fokal veya nekrotizan retinit, retinal vaskülit, eksudatif retina dekolmanı, papillit, nöroretinit, kraniyal ve pupillomotor yolların tutulumu gözlenebilir. En sık bulgusu değişen derecelerde vitrite eşlik eden fokal veya multifokal korioretinittir. Ayrıca herpetik retinal nekrozu taklit eden nekrotizan retinit ve maküler starın eşlik ettiği nöroretinit tablosu da görülebilir. HIV pozitif hastalarda makulada plakoid korioretinit geliştiği de bildirilmiştir. İris yüzeyinin orta kısmında gelişen damar kümeleri (iris rozeola), vaskülarize iris nodülleri (iris papüloza), daha geniş kırmızı nodüller (iris nodoza) ve granümatöz lezyonlar (gumma) iridosiklitte eşlik edebilir.^[22]

Lyme hastalığı

Borrelia burgdorferi'nin etken olduğu spiroketal bir hastalıktır. Hastalık etkeni spiroket, kenelerden insanlara bulaşır. Keneler farelerden spiroketi alır ve daha sonra yine fareler, kuşlar veya geyikler gibi hayvanlar üzerinde yaşamlarını sürdürürler. Mayıs ayından kasım ayına kadar, özellikle yaz aylarında enfeksiyon daha sık görülür. İnkübasyon dönemi 3-32 gün arasında değişir. Önce kene ısırığının yerinden başlayıp yayılım gösteren tipik cilt döküntüsü ve ardından sistemik bulgular gelişir. Hastalığın klinik bulguları erken ve geç dönem olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirilir.

İridosiklit, episklerit, pars planit, retinal vaskülit, optik disk ödemi yanında koroidit, eksudatif retina dekolmanı, orbital miyozit, diplopi, perioküler ağrı, açıkta kalma keratopatisi, kortikal körlük bildirilmiş erken dönem bulgularıdır. Orta üveit ve Lyme Hastalığı arasında özel bir ilişki olduğu düşünülmektedir.^[23,24] Scholes ve Teske orta üveiti olan 19 hastanın 7'sinde Lyme antikör titresini pozitif bulmuşlardır. Granümatöz bir ön üveit, periferik multifokal koroidit ya da tıkaçıcı retinal vaskülitte karşımıza çıkabilmesi de mümkündür.^[25]

Kedi tırmığı hastalığı

Kedi tırmığı hastalığının arka segment bulguları nöroretinit, papillit, fokal retinit, koroidit, koroidal kitle, retinokoroidit, intermediate üveit, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığına benzer tek taraflı panüveit, retinal arter ve ven dal tıkanıklığı, tıkaçıcı vaskülit, seröz retina dekolmanı, anjiomatöz proliferasyon, makular hole, optik disk başını tutan inflamatuvar kitle ve eksudasyondur.^[26,27] Nöroretinit en sık bildirilen arka segment tutulumudur ve Bortanella hensle enfeksiyonu olan hastaların %1- 2'sinde görülür. Optik sinir başında ödem ve kısmi veya tam makular star oluşumu ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla tek taraflı, ani, ağrısız görme kaybı ile başvururlar, bilateral tutulum çok nadirdir. Vitrit, snowball ve bazı olgularda periferik vaskülitin de eşlik ettiği klinik tablo olguların %64,2'sinde gözlenmiştir.

Bruselloz

Genelde arka üveitin daha sık olduğu bilinse de, ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada ön üveit daha sık olarak bildirilmiştir. Güngör ve ark. 147 brusellozis tanılı hastanın %26'sının göz tutulumu gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu tutulum; konjonktivit (%17,7), ön üveit (%4,1), arka üveit (%0,7), dakriyoadenit (%1,4) ve episklerit (%2,1) olarak gözlenmiştir.^[28] Sungur ve ark.'nın 132 olguluk serisinde ise %21 oranında göz tutulumu gelişmiş, bunu ön üveit (%41), koroidit (%32), panüveit, papillit ve retinal hemoraji (her biri %9) oluşturmuştur.^[29]

Whipple Hastalığı

Tropheryma whipplei isimli bir bakteriyel ajanın etken olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır. Hastalar sıklıkla karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı şikayeti ile başvurur. Sıklıkla tanı ince barsaklardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi esnasında yapılan Periodic acid-Schiff (PAS) boyaması ile konur. Kronik tekrarlamaya özelliği gösteren multisistemik bir hastalıktır. Uzun dönem antibiyotik tedavisi gerektirir.^[30,31] Göz tutulumunda ise üveit, vitrit, bilateral panüveit ve retinal vaskülit, diffüz korioretinal inflamasyon, diffüz vaskülit, vaskülitte bağlı vasküler oklüzyon gelişebilir.

Riketsiyoz

Çoğunlukla bulber konjonktivada lokal vaskülitte bağlı peteşial lezyonlar ve konjonktivit şeklindedir. Daha nadiren, Parinaud'nun oküloglandüler sendromu (POGS), korneal ülserler, üveit, retinal vaskülit, retinit, endoftalmi ve anterior iskemik optik nöropati bildirilmiştir.^[32]

Viral Ön Üveitler

Herpes simpleks virusu, herpes zoster ve daha nadiren sitomegalovirus immün yetmezliği olmayan bireylerde ön üveite neden olabilir. Herpes simpleks ve herpes zoster enfeksiyonunda keratit en sık bulgudur. Ancak keratite eşlik eden üveit veya kornea tutulumu olmadan da ön üveit görülebilir. Tipik olarak tek göz tutulur ve hastalık aynı gözde reaktivasyonlarla seyreder. Granümatöz keratik presipitatlar, geçici göz içi basıncı yüksekliği, iriste fokal veya sektöryel atrofi ile karakterize tipik klinik bulguların görülmesi ile tanı konur.^[33] Şüpheli olgularda hümor aközün PCR analizi ile viral antijenin gösterilmesi ile tanı doğrulanabilir. Oftalmik zonada tipik olarak cilt lezyonları geriledikten sonra üveit ortaya çıkar. Herpes simpleks ve herpes zoster ön üveitinde oral asiklovir ile birlikte topikal steroidler kullanılır. Sitomegalovirus ön üveitinde antiglokomatöz tedaviye dirençli glokom riski yüksektir ve tedavisinde oral valgansiklovir uygulanır.^[34]

Viral İntermediyer Üveitler

İntermediyer üveitlerde insan T hücreli lenfoma virüsü (HTLV)-1 ile ilişki bozulmuş immün regülasyondan kaynaklanmaktadır. HTLV-1 ile ilişkili üveit olgularından alınan vitreus örneklerinde HTLV ile enfekte olmuş CD-4 hücrelerinde artış ve CD-8 lenfositlerinde azalma ile birlikte CD-4/CD-8 oranında artış saptanmıştır. Diğer çalışmalarda bu olgulardan alınan ön kamara sıvısı örneklerinde T hücre klonlarından IL-6 ve TNF-alpha üretiminde artış gösterilmiştir. Pars planitin patogenezi ile ilgili çalışmalarda vitreus, periferik retina ve siliyer cisme karşı otoimmün reaksiyon suçlanmaktadır.^[35]

Viral Arka Üveitler

Akut retinal nekroz immün yetmezliği olmayan bireylerde herpes simpleks, herpes zoster ve nadiren sitomegalovirusun yol açabildiği bir tablodur. Unilateral veya bilateral retina periferinden başlayan ve hem çevresel hem de arka kutba doğru ilerleyen nekrotizan retinit, retinal arteriolit, papillit ve vitritis ile karakterize ve tedavi edilmediğinde körlük ile sonuçlanabilen ciddi bir enfeksiyondur.^[36] Tanı olguların çoğunda klinik ile konur. Oküler sıvılarda PCR analizi ile virus antijeninin gösterilmesi etkenin saptanması kesin tanı için gerekebilir. Tanı konulduğunda tedaviye acil olarak intravenöz asiklovir tedavisi ile başlanmalıdır. Asiklovire dirençli olgularda gansiklovir veya foskarnet gibi diğer antiviral ajanlar sistemik ve/veya intravitreal olarak verilebilir. Antiviral tedaviye ilk cevabın gözlenmesinden sonra inflamasyonu baskılamak amacıyla oral kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Başarıyla tedavi edilen olgularda bile yırtıklı retina dekolmanı riski yüksektir ve görme prognozu kötüdür.^[37,38]

Sitomegalovirus retinitisi

Akiz immün yetmezlik sendromunda, kemoterapi alan kanser hastalarında, immün veya inflamatuvar hastalıklar için immünsupresif tedavi alan hastalarda, lenfoma hastalarında veya intraoküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak görülebilir.^[39] Ağır immün yetmezliği olan ve özellikle CD4 lenfosit sayılarında belirgin düşme olan hastaların tarama amaçlı oftalmoskopik muayenelerinin yapılması önerilir. Sitomegalovirus retinitisi, damarlar çevresinde yoğun infiltrasyon ve kanamalar veya retina periferinde granüler beyaz infiltrasyon alanları şeklinde görülür. Tanı konulduğunda sistemik antiviral, gansiklovir veya foskarnet, tedavisi başlanır. Mümkünse hastanın immün yetmezliğinin düzeltilmesi, kemoterapinin kesilmesi gerekir.^[40]

Fungal Üveitler

Kandidiyazis

Kandida türleri, sağlıklı kişilerde, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve kadın genital yollarının normal florasında bulunan düşük virulanslı mayalardır. Konakçı immün sisteminde bozulma olduğunda enfeksiyon oluşturma riski ortaya çıkar. Enfeksiyonun yayılımı hematojen yolla gerçekleşir. Candida albicans kandidiyazisli olguların %72'sinde saptanmaktadır. Genelde karşımıza koryoretinit ve endoftalmi şeklinde çıkar. Koryoretinit geliştiğinde; derin yerleşimli, fokal, beyaz, çoğu kez yuvarlak, komşuluğundaki vitreusta inflamatuvar hücrelerin görüldüğü lezyonlar görülür. Bazen bu lezyonlara retina hemorajileri de eşlik edebilir. Lezyon civarındaki damarlar etrafında vasküler kılıflanma da görülebilir. Olguların yarısından fazlasında çoğul lezyonlar izlenir ve yine olguların 2/3'ünde bilateral tutulum söz konusudur. Koryoretinit odaklarına iridosiklit hatta hipopiyon eşlik edebilir. Vitreustaki inflamasyonun şiddetli olduğu olgularda endoftalmi görünümü ortaya çıkabilir. Vitreusta yumaksı birikintilerin yanısıra ağır olgularda vitreus absesi bile gelişebilir. Bununla birlikte sklera ve optik sinir tutulumu da tabloya eşlik edebilir. Tanı için vitrektomi yapılacak olursa, vitreus örneği mutlaka filtre edilerek veya santrifüj edilerek değerlendirilmelidir. Tedavide günümüzde sistemik amfoterisin B çok toksik olduğu için sistemik tedavide oral flukonazol tercih edilmektedir. Flukonazole dirençli olgularda ise varikonazol gibi yeni kuşak triazol grubu ilaçlar oral veya intravitreal uygulanabilir. Makulayı etkileyen lezyonlarda ya da yoğun vitreus tutulumunda erken vitrektomi yapılabilir.^[41]

Aspergillozis

Çürüyen sebzelelerde üreyen bir küf mantarıdır. Ancak komensal olarak sağlıklı kişilerde de saptanabilir. Kandidiyazisten sonra retina ve koroidi tutan 2. en sık mantar enfeksiyonudur. Yine kandida enfeksiyonlarında olduğu gibi immün yetmezliği olan veya genel durumu bozuk olan (organ nakilli ve kanserli olgular gibi) kişilerde rastlanır. Göz içi tutulumunda saptanan Aspergillozis türleri; Aspergillus fumigatus ve Aspergillus flavustur. Göz tutulumu tek veya çift taraflı olabilir. Fundus muayenesinde genellikle arka kutba lokalize olan retinada veya retina altında sarımsı infiltrasyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Kandida lezyonlarına göre daha büyük olup hemorajiktir. Kandida lezyonlarında rastlanmayan iskemiye bağlı infarkt alanları vardır. Damar duvarının tutulumu ile damarlarda tromboz ve sonuçta infarkt meydana gelir. Buna bağlı olarak retina nekrozu veya eksudatif retina dekolmanı da tabloya eşlik edebilir. Vitreus inflamasyonu da çok şiddetli olabilir.^[42-44]

Kriptokokkozis

Etkeni güvercin dışkısında sıkça bulunan Cryptococcus neoformans'tır. Yine diğer mantar enfeksiyonlarında olduğu gibi immün yetmezliği olan kişilerde görülmekle birlikte sağlıklı kişilerde de bildirilmiştir. AIDS'li olgularda en sık gözlenen mantar enfeksiyonudur. Etken, solunum sistemi yoluyla bulaşmakla birlikte santral sinir sistemini tutmaya eğilimlidir. Kriptokokkal menenjit olguların %40'ında oküler tutulumda bildirilmektedir. Göz tutulumu, menenjit görülmesinden genellikle aylar sonra ortaya çıksa da, bazen santral sinir sistemi tutulumuyla eş zamanlı olarak izlenebilir. En sık karşılaşılan göz bulgusu multifokal koryoretinittir. Tek veya birden çok sayıda olan, değişen büyüklüklerde sarı-beyaz lezyonlar şeklindedir. Beraberinde koyun yağı presipitatları, damarsal kılıflanmalar, az yada çok vitreus inflamasyonu ve hatta eksudatif dekolman da görülebilir.^[42,45,46]

Histoplazmozis

Histoplasma capsulatum toprakta bulunan bir mantar olup, etken, solunum sistemi yoluyla bulaşır. Çoğu kez asemptomatik olarak seyrederek ve kendiliğinden düzelen bir enfeksiyona yol açar. Göz tutulumu varlığında multifokal koroidal lezyonlar oluşturur. Karakteristik olarak belirgin ön kamara reaksiyonu ve vitreus inflamasyonu izlenmez. Bu tip lezyonlar yine sistemik hastalıkta olduğu gibi çoğu kez asemptomatik seyrederek. Koroid lezyonları tamamen gerileyebileceği gibi bazen küçük skarlarla da sonuçlanabilir. İmmüsupresyon varlığında çok gürültülü sistemik tutulumla ilaveten yukarıda tarif edilen klasik tabloda olmayan ağır uveal ve vitreus inflamasyonu da çok nadiren görülebilir.^[42,47,48]

İnvaziv mantar hastalıklarının tanısında kültür testleri dışında, konaktaki özgül antikor yanıtının ölçülmesine dayalı serolojik testlerin, hızlı uygulanabilmesi ve invaziv örnek alım yöntemleri gerektirmemesi bu testleri çekici kılar ancak immüsupresif durumlarda ve özgül antikor yanıtı oluşturamayan hastalarda bu testler her zaman invaziv hastalık göstergesi olmamaktadır. Mikrobiyal antijenlerin tespiti genellikle daha fazla miktarda mikrobiyal yük gerektirmesine rağmen başarıyla çalışan antijen tespit sistemleri vardır ve bunların bazıları halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin dolaşımdaki Aspergillus galaktomannanlarını tespit için sıçan monoklonal antikorları kullanan emzim immünoassay yöntemi (Platelia) ticari olarak kullanımda olup 0,5-1,0 ng/ml düzeyindeki galaktomannanı tespit edebilmektedir. β -D-glukan, Zygomycetes'ler hariç mantar hücre duvarının karakteristik bir birleşenidir ve invaziv enfeksiyonlarda Aspergillus, Candida, Fusarium, Trichosporon, Saccharomyces, Acremonium ve Pneumocystis jirovecii içeren birçok mantar tarafından β -D-glukan kana salınmaktadır. β -D-glukan konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılan yöntem, atnalı (horseshoe) yengelinin koagülasyon faktörü olan faktör G'nin glukani aktifleştirmesine dayanmaktadır. Hem Avrupa'da hem de ABD'de β -D-glukan için çeşitli ticari kitler mevcuttur. Mannan invaziv kandidiyazisi bulunan hastalarda dolaşımdaki ana antijendir. Kriptokokkal enfeksiyonların tespiti serebrospinal sıvıdan veya serumdan kapsül antijen tespiti kullanılmaktadır.^[49,50]

II-ÜVEİTTE İMMUNOPATA OGENEZDE ENFEKSİYONUN ROLÜ

Üveitte immünotopogenez araştırıldığında enfeksiyöz nedenler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Behçet Hastalığı olan üveitik hastalar incelendiğinde çevresel faktörler arasında en çok bakteriler (Streptokoklar, Helicobacter pylori, Mycoplasma fermentans, Mycobacteria ve Borrelia burgdorferi) ve virüsler [Herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve 2, hepatit virüsleri, Cytomegalovirus, Varicella zoster virus, Epstein Barr virus, Parvovirus B19] gibi enfeksiyöz ajanların rolü üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların serumlarında Streptococcus sanguinis ve Streptococcus pyogenes'e karşı antikorlar kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır.^[51-53] Streptokokların IgA 1 proteaz ve nöraminidaz gibi enzimleri ile oral mukozaya penetre oldukları ve bu bireylerde streptokoklara karşı hipersensitivite gelişimine yol açtıkları öne sürülmüştür. Bu bireylerde streptokokkal antijenlerin yanında, Escherichia coli, Staphylococcus aureus'un ve birçok bakteride ortak bulunan, peptid olmayan bir antijenin γ -D-T hücrelerini aktive ettiğinin gösterilmesi, bu kişilerin T lenfositlerinin spesifik bir bakteriye karşı değil, genel olarak bakteriyel antijenlere karşı hiperaktif olduğunu düşündürmektedir.^[51,54] Yapılan bir çalışmada, üveitli bireylerde T hücrelerinin, stafilokokkal enterotoksinlerin fizyolojik şartlarda sağlanabilecek kadar düşük konsantrasyonlarıyla bile uyarılarak

kontrol grubuna göre IFN- γ üretimini çok daha fazla uyardıkları gösterilmiştir.

Behçet Hastalığı ve üveit ile ilişkisi araştırılan bir diğer bakteri *Helicobacter pylori*'dir.^[55] Aynı zamanda yine bu grup bazı hastaların lökositlerinde, kan ve tükürük örneklerinde HSV-1 DNA'sı ile serumlarında anti-HSV-1 antikorları kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Ancak günümüzdeki bilgilerin ışığında HSV ile aktif enfeksiyon değil de, HSV enfeksiyonuna karşı değişmiş immün cevabın hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[52] Kısacası günümüzde üveitin doğrudan enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanmadığı, mikroorganizmaların immün cevabı değiştirerek otoimmün ve inflammatuar hastalıklara yol açtığı görüşü daha çok kabul görmektedir. Bu nedenle çalışmalar ısı şok proteininin (İŞP) rolü, sitokin profili değişiklikleri ve T hücre hipersensitivitesi üzerine kaymıştır. Mikroorganizmaların üveit etyolojisindeki rolü üzerine daha çok kabul gören görüş, etyolojide bahsedilen mikroorganizmalara ait antijenlerin (İŞP, vb) insan proteinleri ile benzerlik göstermesi ve ortaya çıkan çapraz reaksiyon sonucu immün cevabın oluştuğu yönündedir.^[56,57] İŞP, tüm ökaryotik ve prokaryotik hücreler tarafından, fizyolojik şok (ısı, anoksi, travma vb) ve mikrobiyal uyarılar sonucu sentezlenen ve hücre membranında eksprese olan bir grup proteindir. Bu proteinler hücreleri şiddetli hasar ve prematür ölümden (apoptozis) korur.^[51] İlk olarak *mycobacterium*dan izole edilen bakteriyel 65-kDa İŞP (İŞP65), insan mitokondriyal 60-kDa İŞP'si (İŞP60) ile büyük oranda benzer aminoasit dizilimi göstermekte ve aralarındaki çapraz reaksiyon sonucu immün cevabın oluştuğu düşünülmektedir.^[56] Bu çapraz reaksiyon sonucu insan İŞP60'a spesifik oto-reaktif T hücre klonları oluştuğu ve Behçet Hastalığı ve üveitdeki immünopatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. İŞP60, toll benzeri reseptör 2 ve 4'e bağlanarak proinflammatuar sitokinlerin (IL-6, IL-12, IL-15 ve TNF- α) üretimine, hücre adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) ekspresyonuna ve Th1 immün cevabın oluşumuna yol açmaktadır.^[51] Retinada bulunan retinal S antijeni HLA-B51 ve HLA-B27 ile homoloji göstermekte ve retinal S antijenine karşı immün aracılı cevap sadece üveit sonrası retinal hasar sonucu ortaya çıkmaktadır.^[56] Bu veriler, moleküler benzerlik yoluyla retinal S antijeninin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Yine patogeneizde rol oynayan majör hücreler $\gamma\delta$ ve sitotoksik T hücreler, Th1, Th17 ve regülatör T hücreler (Treg)'dir. Az sayıda çalışmada da Th2 otoreaktif T hücrelerin rolünden bahsedilmektedir. Kompleman sistemi genellikle aktive olmamıştır T hücreleri fazla miktarda TNF ve IL8 üreterek, nötrofil kemotaksisi ve sonuç olarak doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir.

Sitotoksik T Hücreler ($\gamma\delta$ T hücreler, CD56+ hücreler, CD8+ CD56+ ve CD56 + T hücreler): $\gamma\delta$ T hücreleri, bakteri kökenli antijenleri tanıyarak enfeksiyonlara karşı immün cevapta rol oynarken, otolog antijenleri tanıyarak da otoimmünitede rol oynamaktadırlar. Bir çalışmada üveitli hastaların intraoküler sıvılarında $\gamma\delta$ T hücre sayısı artmış olarak bildirilmiştir.^[51,56] $\gamma\delta$ T hücreler Behçet Hastalığındaki üveitte de CD25, CD29 ve CD69 gibi aktivasyon belirteçleri eksprese ederler ve IFN- γ , TNF- α ve IL8 gibi inflammatuar sitokinler üretirler.

Üveitli bireylerde seviyesi yüksek olan IL12 ile de $\gamma\delta$ T hücrelerinin proliferere oldukları saptanmıştır.^[56] Ayrıca, yapılan deneysel çalışmalarda $\gamma\delta$ T hücrelerinin güçlü bir Th1 ve Th17 indükleyicisi oldukları da gösterilmiştir. Doğal öldürücü (Natural Killer- NK) hücreler, özellikle Th1 veya Th2 aracılı immüniteyi düzenleyen,

otoimmün hastalıkların kontrolünde rol oynayan hücrelerdir. CD8 bright CD56+ T hücrelerin hem fas-ligand hem de perforin bağımlı yollarla güçlü sitotoksik etki gösterdikleri saptanmıştır.^[51] Salgıladıkları sitokinlere göre NK hücrelerin tip 1 (NK1) ve tip 2 (NK2) olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. NK1/NK2 oranının immün cevabın Th1 veya Th2 yönünde kaymasını kontrol ettiği saptanmıştır. NK hücreler IL-12 reseptör ekspresyonunu ve CD4+ T hücreler tarafından IFN- γ ekspresyonunu baskırlar. IFN- γ ekspresyonunu baskılayarak Th17 diferansiasyonunu da azaltır ve nötrofil aktivasyonunu baskırlar.^[58]

Th1 hücreler: Birçok kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıkta olduğu gibi bu hastalarda da Th1/Th2 oranının Th1 hücreler yönüne kaydığına dair deliller bulunmaktadır. Th1 tip immün cevabın şiddeti ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[56]

Th17 hücreler: Th17, birçok otoimmün/inflammatuar hastalıkta sorumlu tutulan, yakın zamanda tanımlanmış bir yardımcı T hücre alt tipidir. IL-23, Th17 hücrelerinden IL17 üretmek üzere uyarıcı başlıca sitokinlerden biridir. IL-23, IL-6 ve TGF- β ile birlikte Th0'dan Th17'ye diferansiasyonu sağlar.^[59] Behçet Hastalığı ve üveitli kişilerde sağlıklı kontrollere göre Th17/Th1 oranı yüksek olduğu ve Th17 hücreleri ile hastalık aktivitesinin ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-17 monositler, epitel ve endotel hücrelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 gibi ek proinflammatuar sitokin üretimini artırarak, bölgeye nötrofil göçünü sağlamak ve nötrofil aracılı inflammatuar cevaba yol açarak aktivasyona neden olmaktadır.^[51,60]

IFN- α 'nın periferik kan mononükleer hücrelerinde IL10 düzeyini arttırdığı ve IL-17 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Regülatör T hücreler: Treg hücreler otoimmün hastalıklardan korunmada majör rol oynayan ve CD4, CD25 ve FOXP3 eksprese eden bir T hücre alt grubudur. Treg hücrelerin rolü üzerine yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir.

Sitokinler: Farklı hücrelerden salgılanan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF- α , IFN- γ gibi çok sayıda pro-inflammatuar sitokin seviyeleri Behçet Hastalığı ve üveitli hastaların serumlarında yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeylerinin serumlarında yüksek bulunması yanında TNF- α inhibitörlerinin de üveit başta olmak üzere Behçet Hastalığı'lı hastaların tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi, TNF- α 'nın da patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir.^[55,59]

Genetik yatkınlığı olan kişilerde IL-12 reseptörlerinin upregülasyonu Th0 hücreler tarafından IFN- γ ekspresyonunun artmasına ve Th1/Th2 arasındaki dengenin Th1 yönünde bozulmasına neden olabilir. IL-12 ile ortak p40 alt ünitesine sahip IL-23 reseptörünün etkilenmesi ve upregülasyonu sonucu Th0'dan Th17 yönünde kayma olmakta ve Th17 hücrelerden TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflammatuar sitokinlerin salınımı gerçekleşmektedir.^[55] Th17 hücrelerden salınan IL-17 artışının klinik aktivite ile ilişkili olabileceği, Th17 hücrelerinin ve IL-17'nin özellikle hastalığın akut ataklarında önemli rol oynadığı da saptanmıştır.^[55,60] IL-23, Behçet Hastalığı ve üveit patogenezinde rol oynayan bir diğer sitokindir. Gheita ve ark.yaptıkları bir çalışmada serum IL-23 düzeylerindeki artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda IL-23 düzeylerinin üveit yanında Nöro-Behçet ile ilişkili olduğu da bulunmuştur.^[61]

IL-18, IFN- γ 'nın genetik ekspresyonunu direkt olarak uyarır ve hem CD3+ hem de doğal öldürücü hücrelerde sentezini artırır.

IL-18, Th1 hücrelerden de IFN- γ üretimini arttırarak, monosit ve makrofajları aktive edip, antijen sunan hücreleri uyaran çok sayıda monokin ve intermediate nitrojen reaktif üretimine yol açar, sonuçta antijen sunan hücreler aracılığıyla T hücreler aktive olur. IL-12 ve IFN γ üretimi artarken, IL-10 üretimi baskılanır. IL-18 Th0'dan Th2 değil de Th1 yönünde diferansiasyona yol açar. Başlıca Th2 tip sitokinlerden olan IL-10, Th1 hücre kökenli sitokinlerin inhibisyonunda rol oynayarak Th1 immün cevabı baskılar, makrofajların antijen sunma kapasitesini inhibe eder ve B hücre proliferasyonuna yol açarak antikor oluşumunu arttırır. Örneğin Behçet Hastalığındaki üveitin Th1 tipi sitokinler aracılığı ile ortaya çıktığı görüşünün tersine, yapılan bir çalışmada IL-10 düzeylerinin aktif hastalıkta arttığı gösterilmiştir. IFN γ 'nın etkisini antagonize etmek için IL-10 düzeylerinin koruyucu olarak arttığı öne sürülmüştür.^[59] Ayrıca IL-27 seviyesinin düşük olması aktif göz tutulumu ve IL-37 seviyesinin düşük olmasının da aktif hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Otoantikorlar: Göz tutulumunda, selenyum bağlayan proteine karşı antikorlar saptanmıştır Oral mukoza gibi bazı dokular, endotelial antijenler ve retinal proteinlere karşı otoantikorların bulunması humoral immün yanıtta da bozukluk olabileceğini düşündürse de otoantikorların patogeneizde rol oynadığına dair kanıtlar yetersizdir.^[51]

Nötrofiller: Nötrofil hiperaktivasyonunun Behçet Hastalığı ve üveit patogeneizinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Nötrofil hücre yüzeyinde bulunan ve nötrofil aktivasyon göstergeleri olan CD11a, CD10 ve CD14'ün ekspresyonlarındaki artış bunu doğrulamaktadır.^[51] Periferik lökositlerde lökosit adezyon molekülleri olan L-Selektin, MAC-1 ve CD ekspresyonları artmıştır, bu da lökosit kemotaksis ve adezyonunda rol oynamaktadır. Bu hastaların serumlarında TNF- α , IL8 gibi nötrofilleri aktive eden sitokinlerin arttığı görülmektedir.^[52,53] Behçet Hastalığı'nda nötrofil aktivasyonunu gösteren bir diğer bulgu; aktive nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz ve süperoksit düzeylerinin artmış olmasıdır. Reaktif oksijen ürünlerinin düzeylerindeki artış önemli bir nötrofil aktivasyon göstergesi olup hastalığın patogeneizinde nötrofillerin etkisini ortaya koyan değerli bir bulgudur.^[51,53]

Kaynaklar

- Rothova A, Sutorp-Van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(4): 332-6.
- Nashtaei EM, Soheilian M, Herbort CP, Yaseri M. Patterns of uveitis in the middle East and Europe. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6(4): 233-40.
- Yokoi H, Goto H, Sakai J, Takano S, Usui M. Incidence of uveitis at Tokyo Medical College Hospital. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1995; 99(6): 710-4.
- Nakao K, Ohba N. Prevalence of endogenous uveitis in Kagoshima Prefecture, Southwest Japan. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100(2): 150-5.
- Nussenblatt RB, Gery I. Experimental autoimmune uveitis and its relationship to clinical ocular inflammatory diseases. *J Autoimmunity* 1996; 9(5): 575-585.
- Dick AD. Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40(2): 1-18.
- Faure JP. Autoimmune disease of the retina. In: Bona CA, Siminovitch KA, Zanetti M, Theofilopoulos AN (eds). *The Molecular Pathology of Autoimmune Diseases*. Harwood Academic Publishers: Langhorne, PA, 1993 pp 651-672.
- Çakar Özdal MP. Bacterial Uveitis. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special* 68 Topics 2012;5(2): 68-78.
- Chams H, Rostami M, Mohammadi SF, Ohno S. Epidemiology of uveitis: Review of literature. *Iranian J Ophthalmology* 2009; 21(4): 4-16.
- Kazokoğlu H, Önal S, Tuğal-Tutkun İ, Akova Y, Özyazgan Y, Soylu M, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2008;15(5): 285-93.
- Saatçi AO. Fungal Uveitis. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2012; 5(2): 87-90.
- Albert MA, Jacobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994.
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis: an update. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(6): 561-87.
- Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bamberg P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4): 562-70.
- Vasconcelos-Santos DV, Rao PK, Davies JB, Sohn EH, Rao NA. Clinical features of tuberculous serpiginouslike choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(7): 853-8.
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis - an update. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(6): 561-587.
- Sumru Önal, İlknur Tuğal-Tutkun. Oküler tüberküloz I: Epidemiyoloji, patogenez ve klinik özellikler. *Türk J Ophthalmol* 2011; 41(3): 171-81.
- Katiah RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(2): 339-345.
- Teasley LA, Foster CS. Syphilis: an ophthalmologic update. *Int Ophthalmol Clin*. 2007; 47(2): 133-144.
- Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;38(1):68-74.
- Anshu A, Cheng CL, Chee SP. Syphilitic uveitis: an Asian perspective. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(5): 594-7.
- Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthar A. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye (Lond)* 2006; 20(6): 703-5.
- Breeveled J, Rphthova, A, Kuiper H. Intermediate uveitis and Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(3):181-2.
- Scholes GN, Teske M. Lyme disease and pars planitis. *Ophthalmology* 1989;107(Suppl):126.
- Mikkilä HO, Seppälä IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular lyme borreliosis. *Ophthalmology* 2000;107(3): 581-7.
- Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, Pappa C, Zafeiropoulos P, Aspiotis M. Bartonella and intraocular inflammation: a series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol* 2011;5: 817-29.
- Gray AV, Michels KS, Lauer AK, Samples JR. Bartonella henselae infection associated with neuroretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma, and severe vision loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1): 187-9.
- Güngör K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(3): 232-7.
- Sungur GK, Hazirolan D, Gurbuz Y, Unlu N, Duran S, Duman S. Ocular involvement in brucellosis. *Can J Ophthalmol* 2009;44(5): 598-601.
- Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson I. JA. Phylogeny of the Whipple's-disease associated bacterium. *Lancet*. 1991;338(8765): 474-5.
- Schiff LJ, Becx M, Bruin PC, Vegt SGL. Whipple's disease: easily diagnosed, if considered. *The Journal of Medicine*. 2005;66(9): 392-395.
- El Matri L. Ocular manifestations of rickettsiosis: 2. Retinal involvement and treatment. *Int J Med Sci* 2009;6(3):128.
- Tugal-Tutkun I, Otük-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol*. 2010; 30(5): 559-565.
- van Bostel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 2007; 114(7): 1358-1362.
- Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*. 2012;3:270.

36. Usui Y, Goto H. Overview and diagnosis of acute retinal necrosis syndrome. *Semin Ophthalmol*. 2008; 23(4): 275-283.
37. Kawaguchi T, Spencer DB, Mochizuki M. Therapy for acute retinal necrosis. *Semin Ophthalmol*. 2008; 23(4): 285-290.
38. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, et al. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 2010; 117(4): 818-824.
39. Hoover DR, Peng Y, Saah A, et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(7): 821-827
40. Kuo IC, Kempen JH, Dunn JP, et al. Clinical characteristics and outcomes of cytomegalovirus retinitis in persons without human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(3): 338-346.
41. Sallam A, Taylor SR, Khan A, McCluskey P, Lynn WA, Manku K, et al. Factors determining visual outcome in endogenous candida endophthalmitis. *Retina* 2012;32(6): 1129-34
42. Holland GN. Endogenous fungal infections of the retina and choroid. In: Ryan SJ, ed. *Retina*, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006. p.1683-98.
43. Jampol LM, Dyckman S, Maniates V, Tso M, Daily M, O'Grady R. Retinal and choroidal infarction from *Aspergillus*: clinical diagnosis and clinicopathologic correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1988;86:422-40.
44. Hunt KE, Glasgow BJ. *Aspergillus* endophthalmitis An unrecognised endemic disease in orthoptic liver transplantation. *Ophthalmology* 1996;103(5): 757-67.
45. Shields JA, Wright DM, Augsburger JJ, Wolkowicz MI. Cryptococcal chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 1980;89(2): 210-7.
46. Henderly DE, Liggett PE, Rao NA. Cryptococcal chorioretinitis and endophthalmitis. *Retina* 1987 Summer;7(2): 75-9.
47. Katz BJ, Scott WE, Folk JC. Acute histoplasmosis chorioiditis in 2 immunocompetent brothers. *Arch Ophthalmol* 1997;115(11): 1470-2.
48. Gonzales CA, Scott IU, Chaudhry NA, Luu KM, Miller D, Murray TG, et al. Endogenous endophthalmitis caused by *Histoplasma capsulatum*: a case report and literature review. *Ophthalmology* 2000;107(4): 725-9.
49. Yeo SF, Wong B. Current status of non culture methods for diagnostics of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(3): 465-83
50. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*, 2004;126(3): 289-97.
51. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10): 687-98.
52. Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(3): 389-406.
53. Akman A, Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etiyopatogeneizde güncel bilgiler. *Türkderm* 2009;43(2):S32-8.
54. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* 1998;112(2): 317-24
55. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2013-2014 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(Suppl.84):S112-22
56. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32(3-4): 178-88.
57. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11): 996-1002
58. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol* 2013;17(4):1206-10
59. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10): 699-704.
60. Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Türk J Dermatol* 2013;7(1):41-5
61. Gheita TA, Gamal SM, Shaker I, El Fishawy HS, El Sisi R, Shaker OG, et al. Clinical significance of serum interleukin-23 and A/G gene (rs17375018) polymorphism in Behçet's disease: Relation to neuro-Behçet, uveitis and disease activity. *Joint Bone Spine* 2015; 82(3): 213-5



Uzm. Dr. Işıl KURULTAY ERSAN

1978 de İzmir'de doğan Işıl Kurultay Ersan ilk, orta, lise eğitimini İzmir'de tamamladıktan sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2000 yılında mezun olmuştur. Celal Bayar Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2001-2005 yılları arasında ihtisas yapmış ve 2005-2013 tarihleri arasında Atagöz Göz Hastalıkları Dalı Merkezi'nde uzman hekim olarak çalışmıştır. 2013 yılında Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzman hekim olarak çalışmaya başlamış ve halen orada çalışmaya devam etmektedir.