

DERLEME REVIEW

Non-enfeksiyöz Üveitlere Genel Bakış, Oluşum Mekanizmaları, İmmünopatoloji, Sınıflandırma ve Genel Klinik Bulgular

Overview of Non-infectious Uveitis, Mechanisms, Immunopathology, Classification and General Clinical Findings

*Berna BAŞARIR / ORCID No: 0000-0002-4948-948X, *Çiğdem ALTAN / ORCID No: 0000-0002-0908-6619,
** Işıl PAŞAOĞLU / ORCID No: 0000-0002-7607-1759
*Doç. Dr. SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi
**Uzman Dr. SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berna BAŞARIR, SBÜ Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tel./Phone: 0 212 251 59 00, E-posta/E-mail: bdemirel@hotmail.com

ÖZ

Üveit gözün pigmentli bölümü olan uveanın anterior, intermedier, arka kısımlarını veya hepsini birden içeren inflamasyondur. Üveitler enfeksiyöz olabileceği gibi immün aracılı veya otoimmün şekilde görülen non enfeksiyöz şekilde de görülebilir. Non enfeksiyöz üveitler, üveitler, içinde en fazla görülen üveit tipidir. Non-enfeksiyöz üveitler idiyopatik veya sistemik hastalıklara ikincil olabilir. Erken tanı ve tedavi uygulanmadığında kalıcı göz hasarına yol açabildiğinden ayırıcı tanının yapılması önem taşımaktadır. Bu derlemede non-enfeksiyöz üveitlere genel bakışla birlikte oluşum mekanizmaları, immünopatoloji ve sınıflandırması incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Non-enfeksiyöz üveit, ön üveit, intermedier üveit, arka üveit.

ABSTRACT

Uveitis is the inflammation of the anterior, intermediate, posterior uvea, or all the pigmented part of the eye. Uveitis can be infectious or non-infectious presented as autoimmune and immune-mediated. Non-infectious uveitis are the most common type of uveitis. It can be idiopathic or secondary to systemic diseases. Differential diagnosis is important, if early diagnosis and treatment is not applied, permanent eye damage can occur. In this review, an overview of non-infectious uveitis is examined with the mechanism, immunopathology and classification.

Keywords: Non-infectious uveitis, anterior uveitis, intermediate uveitis, posterior uveitis.

GİRİŞ

Üveit gözün uvea tabakası (iris, siliyer cisim ve koroid) ve bununla birlikte komşu dokuları da tutabilen (vitreal, retina, damarlar, optik sinir) inflamasyondur. Üveit hastalığının geniş spektrumu, çoğunlukla tanıda zorluklara neden olmaktadır. Detaylı anamnez ve klinik muayene birleştirilerek tanıya ulaşılmaya çalışılmaktadır. Oküler semptomlar, başlangıcı, önceki ataklar, aile ve sosyal ögeçmiş, detaylı sistemik sorgulama önem taşımaktadır. Üveitler enfeksiyöz olabileceği gibi otoimmün/immün aracılı şekilde görülen non-enfeksiyöz şekilde de olabilir. Non-enfeksiyöz üveitler üveit tiplerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır.^[1]

Non-enfeksiyöz üveitler (NİÜ), hastalık seyri, vizüel prognoz ve tedavi planı açısından değışiklik gösteren çok geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Non-enfeksiyöz üveitlerin prevalansı Amerika Birleşik Devlet'lerinde erişkin hastalar için 100000'de 121, pediatrik grup hastalar için 100000'de 29 olarak bildirilmiştir.^[1] Bunların içinde de erişkin grupta % 81, pediatrik grupta

%75 oran ile en fazla anterior üveitler görülmektedir.^[1] Aşağıda NİÜ'lere genel bakışla birlikte üveitlerin sınıflaması, oluşum mekanizmasıyla birlikte immünopatolojisi incelenmiştir.

Sınıflama

Üveit sınıflaması, uluslararası üveit çalışma grubunun öncülük ettiği ve daha sonra SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature working group) çalışma grubu tarafından standardize edildiği üzere üveitin aktivasyonu, anatomik lokasyonu ve etiyolojisine göre olmaktadır. (Tablo 1). Üveit hastalığının çoğunluğunu anterior üveitler oluşturmakla beraber, üveit, intermedier, posterior veya uveanın tüm katlarını tutacak şekilde panüveit şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. (Tablo 2). Etiyolojiye göre sınıflandırıldığında üveitler enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz (otoimmün, immün aracılı) olabilmektedir. Non-enfeksiyöz üveitler sistemik hastalıklarla birliktelik gösterebilir veya izole olabilir.

Tablo 1: Üvetlerin anatomik sınıflaması (SUN*çalışma grubuna göre)

Üveit tipi	Primer tutulum yeri	Göz Bulguları
Anterior	Ön kamara	Iritis, iridosiklit, anterior siklit
İntermedier	Vitreus	Pars planit, posterior siklit, hyalit
Posterior	Retina ve koroid	Fokal, multifokal,veya difüz koroidit, retinit, koryoretinit, retinokoroidit
Panüveit	Ön kamara, vitreus, retina ve koroid	

Tablo 2: Üvetlerin Klinik Prezantasyonu (SUN Çalışma grubuna göre)

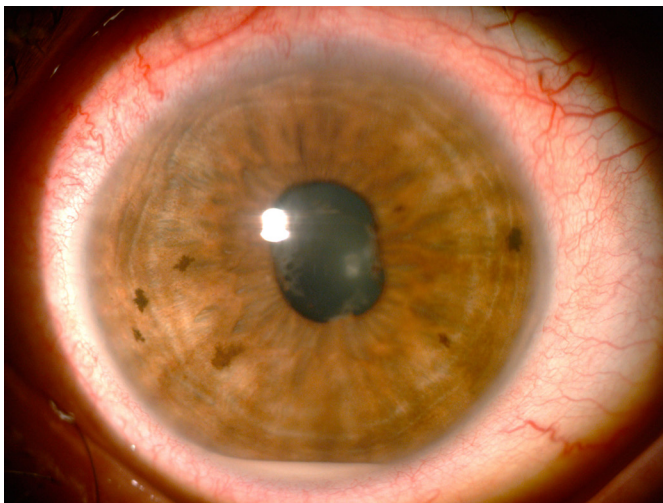
Prezantasyon	Tanım
Başlangıç	
Ani	-
Sinsi	
Süre	
Sınırlı	3 aydan az
Persistan	3 aydan fazla
Seyir	
Akut	Ani başlangıçlı+sınırlı süre
Rekürren	Tekrarlayıcı, tedavisiz inaktivite periyodları 3 aydan fazla
Kronik	3 aydan kısa sürede tekrarlayan persistan üveit

Non-İnfeksiyöz Üveitlere Genel Bakış

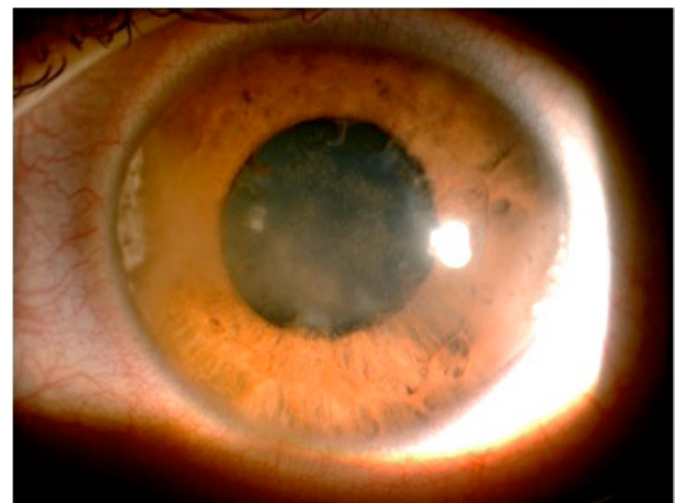
Non-enfeksiyöz anterior üveitli hastalar, kızarıklık, fotofobi, görme azalması, periorbital ağrıyla başvurmaktadırlar. Slit lamp bulguları, konjunktivada derin siliyer enjeksiyon, keratik presipitatlar, ön kamarada hücre/flare ile kendini gösterir. Tedavide gecikme olduğunda, veya rekürren ataklar varlığında posterior sineşiler, sekonder katarakt/glokom, band keratopati, maküler ödem ve korneada endotel kaybı ile üveit komplike olabilmektedir. Fibrinöz reaksiyon, hipopiyon, posterior sineşilerin eşlik ettiği ciddi inflamatuvar bir hastalık olan ve genç hastalarda görülen HLA

B-27 ile ilişkili üveit, bu üveit tipinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. (Resim 1). Ankilozan spondilit ve Reiter hastalarının çoğunda HLA B-27 pozitifdir. Non-enfeksiyöz anterior üveitlerin, viral etiyojili enfeksiyöz anterior üveitlerden ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Herpes virüs ailesinin (herpes simplex, varicella zoster, sitomegalovirüs) yol açtığı bu üveitlerde granülo-matöz keratik presipitatlar, iriste atrofi alanları, etiyojolojiye göre değişen oranlarda göz içi basınç yüksekliği tabloyu oluşturmakta ve antiviral tedavi gerekmektedir. 16 yaş altı çocuklarda görülen bir artrit tipi olan juvenil idiyopatik artrite (JİA) de anterior üveit eşlik edebilir. En fazla görülen formu olan oligoartiküler veya pa-uciartiküler tip JİA ile ilişkili üveit için en fazla risk taşıyan tiptir, bununla birlikte poliartiküler tip üveit tutulumu için orta derecede, sistemik başlangıçlı tip ise en az risk taşıyan formlardır. Erkek cinsiyet, üveitin artritiden önce başlaması, antinükleer antikorların serumda pozitif olması, HLA DR-1, HLA DR-5 pozitifliği üveit için kötü prognostik faktörlerdir. JİA ile ilişkili anterior üveitin en önemli özelliği hastanın asemptomatik olması ve gözün çoğunlukla üveit olduğu halde beyaz olmasıdır. Bazen konjunktiva ve sklerada hafif bir hiperemi de olabilir. Ön kamaradaki hücreler çok ince olduğundan, hastalar da asemptomatik olabildiğinden tam karanlık bir muayene odasında yüksek ışıqla dikkatli bir biyomikroskopik muayene çok önemlidir. Keratik presipitatlar çoğunlukla non-granülo-matöz olmakla beraber %25 oranında granülo-matöz de olabilir. Band keratopati, üveite sekonder glokom ve katarakt, kistoid maküler ödem JİA ile ilişkili anterior üveite eşlik eden önemli komplikasyonlardır. (Resim 2). JİA ile ilişkili üveitte komplikasyonların yönetimi oldukça zorluk arzettiğinden komplikasyonların gelişmesinin önlenmesinde takip ve yeterli tedavi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Gene JİA hastalarında üveit asemptomatik olabildiğinden periyodik muayene şarttır.

Non-enfeksiyöz intermedier üveitler ise gözün önünde uçuşmalar ve görme bulanıklığı ile kendini gösterir. İntermedier üvetlerin pars planit formunda snowballar ve snowbank mevcuttur, hastalığa herhangi bir enfeksiyöz veya sistemik hastalık eşlik etmez. Pars planit çocuk ve adolesanları tutan bir hastalıktır. Tipik olarak vitreusda difüz olarak dağılmış hücreler, snowballar, snowbank, periferik retina venlerinde vaskülit ve kılflanma, optik disk ödemi ile kendini gösterir. Ön segment inflamasyonu, posterior sineşiler, periferik korneal endotelyopati de eşlik edebilir. Band keratopati, katarakt, kistoid maküler ödem, epiretinal membranlar, retinal neovaskülarizasyonlar ve vitreus hemorajisi, retinal yı-

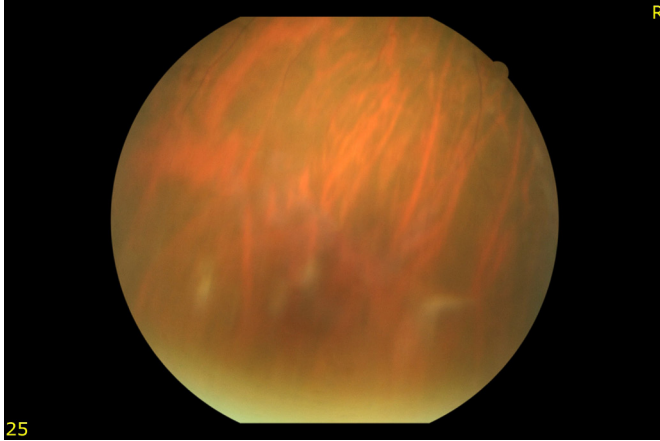


Resim 1: HLA B-27 anterior üveiti olan hastada hipopiyon, fibrin ve posterior sineşi

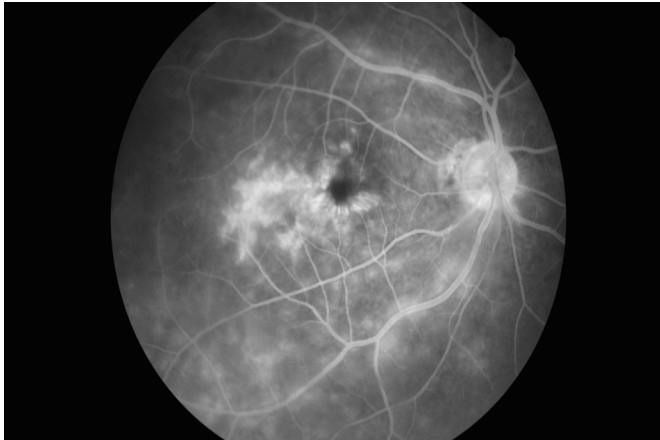


Resim 2: JİA ile ilişkili üveiti olan hastada band keratopati, katarakt ve posterior sineşi

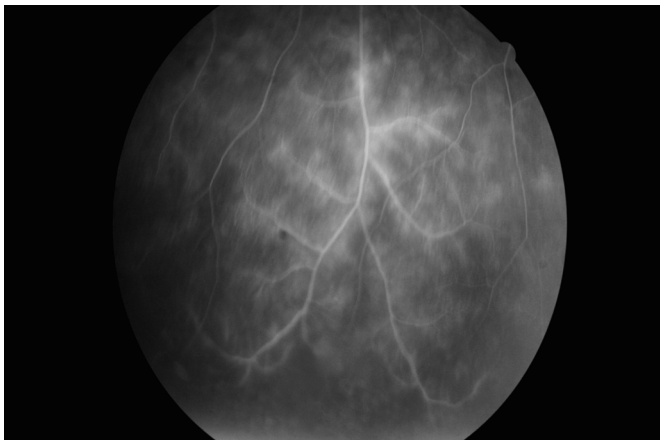
tıklar ve dekolman, siklitik membranlar veya glokom oluşabilecek komplikasyonlarıdır. İntermedier üveitler ile multiple sklerozis (MS) hastalığı sıklıkla birliktelik gösterebilir. Türkiye'deki üveitlerdeki MS sıklığı %1.2 olarak bildirilmiştir.^[2] Multiple skleroz ile ilişkili üveitte granümatöz keratik presipitatlar, arka sineşi oluşumları, vitritis, periferik vasküler kılflanmalar, periferik vitre çekintileri, snowball opasiteleri, vaskülit, epiretinal membran ve kistoid maküler ödem (KMÖ) görülebilir. (Resim 3,4).



Resim 3: MS üveitinde snowball görünümü



Resim 4: MS üveitinde FFA'da KMÖ, kapiller ve retinal vasküler sızıntı



Resim 5: MS üveitinde FFA'da periferik retinal vasküler sızıntı

Posterior Üveitli hastalar, gözün önünde uçuşmalar, fotopsi ve görme azalması ile başvurabilecekleri gibi özellikle çocuklarda asemptomatik de olabilirler. Vitrit, retinal vaskülit, perivasküler kılflanma, retinit, retinal hemorajiler, yumuşak eksudalar fundus muayenesinde görülebilen bulgularıdır. Retinada, makülada ve optik diskte ödem görülebilir. Sekonder katarakt, glokom, retinal neovaskülarizasyonlar, epiretinal membranlar, optik diskte atrofi ile birlikte kalıcı görme kaybı ve hatta ftizis bulbiye neden olabilir. İvedilikle tanının konulup tedavinin başlanması bu tip ciddi komplikasyonların önlenmesi için önem taşımaktadır.

Non-enfeksiyöz üveitler idiyopatik olabileceği gibi, bazı sistemik hastalıklara sekonder de olabilir. Tüm üveitlerin %25-30'u sistemik otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklara eşlik etmektedir.^[3]

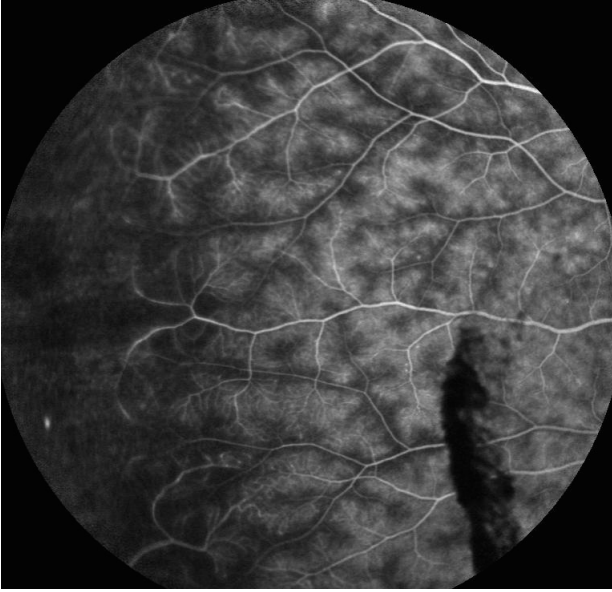
Yukarıda bahsi geçen Ankilozan spondilit (AS), JİA, MS gibi hastalıkların yanı sıra özellikle ülkemizde Behçet hastalığı önemli yer tutmaktadır. Gene BUST çalışma grubunun makalesinde belirttiği üzere behçet hastalığına bağlı üveitler ülkemizde tüm



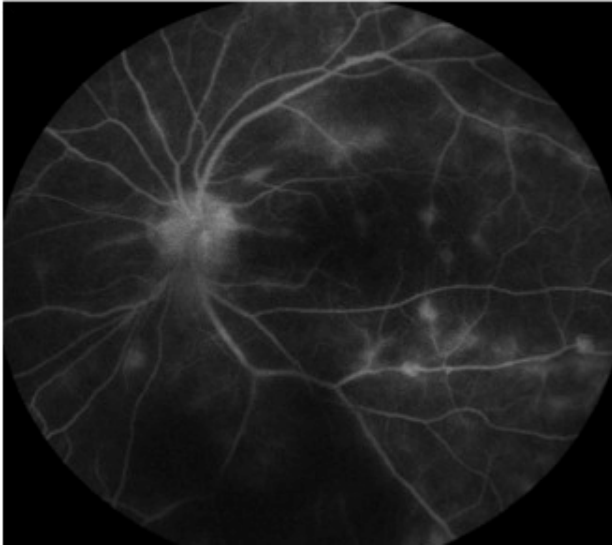
Resim 6: Behçet üveitinde retinit



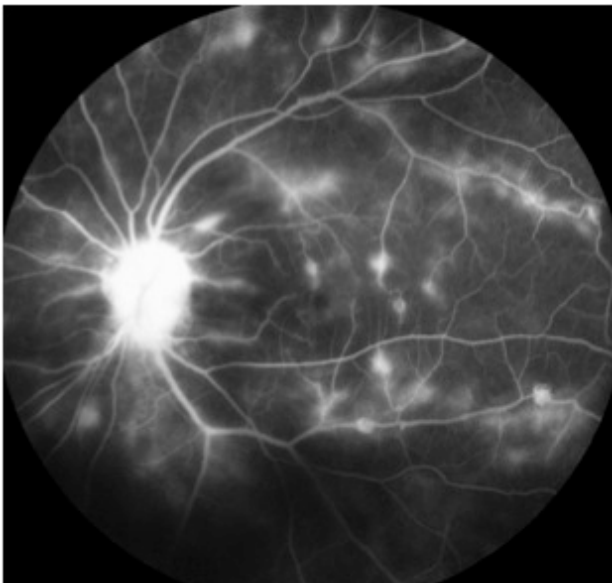
Resim 7: Behçet üveitinde FFA'da disk NV, vitre içi hemoraji, yaygın kapiller sızıntı



Resim 8: Behçet üveitinde FFA'da eğrelti otu görünümünde yaygın kapiller sızıntı



Resim 9: Sarkoidoz üveitinde FFA'da fokal vasküler sızıntı-erken evre

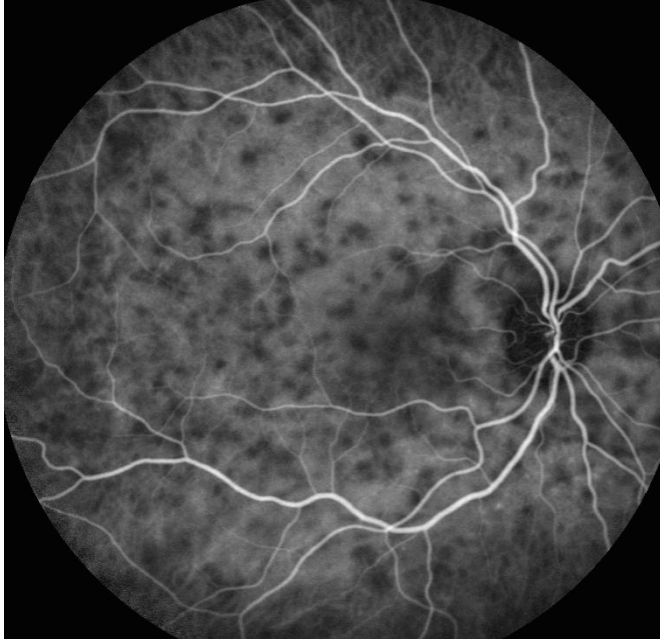


Resim 10: Sarkoidoz üveitinde FFA'da optik diskten sızıntı ve fokal vasküler sızıntı-geç evre

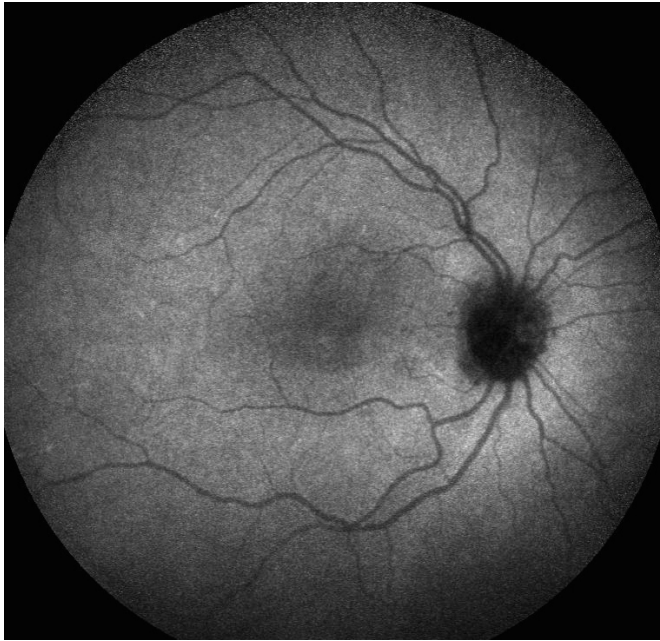
üveitlerin %24.9'unu oluşturmaktadır.^[2] Behçet hastalığının ülkemizdeki prevalansı ise 100.000'de 420'dir.^[4] Major histokompatibilite antijeni HLA B-51 ile kuvvetli birliktelik gösterir.^[5] Olguların çoğunda rekürren ağrılı oral ülserler en erken bulgudur. Hastalıkta görülebilen genital ülserler ise ağrılıdır ve skar bırakır. Psödo-folikülit, papülöpüstüler lezyonlar, eritema nodozum, yüzeysel tromboflebitler, akneiform lezyonlar, ve nadiren de ekstrasjenital ülserler gibi cilt bulguları eşlik edebilir. Behçet hastalığı kronik tekrarlayıcı çoğunlukla bilateral, non granümatöz panüveite yol açmakta, ülkemizde 2/1 oranında erkek cinsiyette daha fazla görülmekte, başlangıç yaşı ise yaşamın üçüncü dekatında olmaktadır. İnflamasyon kendiliğinden tedrici rezolüsyon gösterebilir. %12 hastada ön kamarada sıcak veya soğuk (konjunktival siliyer injeksiyonun eşlik edip-etmediği) baş pozisyonuyla hareket eden hipopiyon anterior üveite eşlik etmektedir.^[6] Hipopiyon varlığında genellikle ciddi bir arka segment inflamasyonu olaya eşlik eder. Tedavisiz de hızlı bir şekilde düzelebilir. Difüz vitritten bir hafta sonra inferior periferel retinada beyaz inci şeklinde presipitatlar görülür. Öncelikle retinal venleri tutan retinal perivaskülit arka segment tutulumunun en önemli bulgusudur. Oklüziv retinal periflebite eşlik eden retinal hemorajiler de görülebilir. İskemi alanları, vitre içi hemoraji ve neovaskülarizasyonlar görülebilir. Kapiller yatağın tutulumu difüz retinal ödem ve izole retinal hemorajiler ile birlikte olabilir. Fundus florescein anjiyografi ile tüm arka segment bulguları monitorize edilir. Retinitis yaklaşık %52 olguda görülür.^[6] Tipik olarak Behçet retinitisi bir kaç günde skar bırakmadan iyileşir. Daha geniş nekrotizan retinopatiler ise sebat edip, skar bırakarak iyileşirler. (Resim 6,7,8). Genellikle optik sinir başı inflamasyonu aktif üveite eşlik eder, izole optik nöropati ise nadirdir.^[7] Maküler ödem ve iskemi en fazla görsel morbidite nedenidir. Retina damarlarında gliotik kılıflanma, optik atrofi, katarakt, posterior sineşilere, steroid cevabına veya neovaskülarizasyona ikincil glokom, retina veya optic disk neovaskülarizasyonu oküler komplikasyonlardır. Daha az sıklıkta vitre içi hemoraji, yırtıklı retina dekolmanı, ftizis bulbi görülebilir. Son evre Behçet hastalığı retinitis pigmentosaya benzer şekilde difüz retina atrofisi ve gliosisle birlikte pigmentasyon gösteren skarlarla karakterizedir.

Tutulan organlarda non kazeifiye granülomlarla karakterize bir sistemik inflamatuvar hastalık olan sarkoidozis bir diğer NİÜ sebebidir. Çoğunlukla akciğerler, lenf nodları, cilt ve gözü tutar. Gözde üveit yaptığında kornea endotelinde koyun yağı şeklinde de olabilen granümatöz keratik presipitatlar, trabeküler ağda ve irisde nodüller, snowbalların eşlik ettiği multiple koryoretinal lezyonlar, nodüller veya segmenter periflebit (+/- balmumu damlası), retinal makroanevrizmalar, optik diskte nodül veya granülom görülebilir. (Resim 9,10). Hastalık bilateralidir. Kistoid maküler ödem çoğunlukla arka segment tutulumuna eşlik eder.

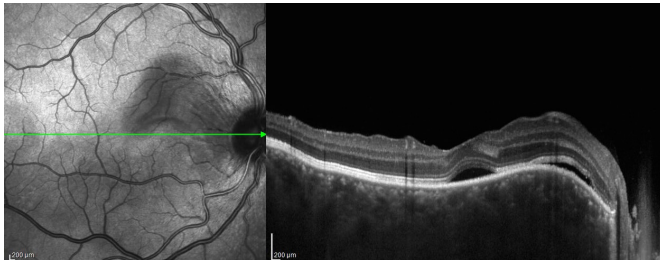
Ekstraoküler bulguların eşlik ettiği bir diğer NİÜ sebebi ise bilateral granümatöz panüveite neden olan Vogt_Koyanagi-Harada hastalığıdır. Melanosit, melanin ve retina pigment epiteline karşı gelişen T hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon patogeneizde rol oynamaktadır.^[8] Bilateral subretinal sıvı veya büllöz seröz retina dekolmanının, bilateral optik disk ödemi ve anterior üveit, vitritle birlikte görülmesi hastalığın erken akut evre bulgularıdır. İndosiyenin yeşil anjiyografisi hastalık için tanı koydurucudur. Akut evrede erken ve orta fazda hiposiyanesan spotlar geç fazda solarlar. (Resim 11,12). Optik koherens tomografi (OCT) de tanı ve takipte önemli yer tutmaktadır. (Resim 13) Subretinal sıvı koroid kubbeleşmesi ve kalınlaşmasıyla birliktedir. Edi-OCT ile koroid kalınlığının tespiti ve takibi hastalığın tanı ve takibinde önemli yer tutmaktadır. Hastalık kronik evreye geçtiğinde oküler depig-



Resim 11: VKH ICG yaygın hiposiyanesan dotlar-erken evre



Resim 12: VKH ICG hiposiyanesan dotların solması-geç evre



Resim 13: VKH EDI-OCT'de subretinal sıvı, koroid kalınlaşması ve kubbeleşmesi

mentasyon (sunset glow fundus, siguira belirtisi), koryoretinal depigmente skarlarla birlikte integumenter bulgular (alopesi, poliyozis, vitiligo) görülür. Benzer şekilde koroidal stromasını tutan bir diğer hastalık ise sempatisan göze travma veya cerrahi sonrası bilateral granümatöz panüveite neden olan sempatik oftalmidir. Birdshot koryoretinopatisi ise %90 oranında HLA A-29+ bireylerde görülen multiple hipopigmente koryoretinit odaklarıyla karakterize bilateral posterior bir üveittir.

Non-infeksiyöz üveit sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik sklerozis, polimiyozit, dermatomiyozit, granümatözisli polianjitis (eski adıyla Wegener granümatozu), inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarda da görülebilir. SLE'de immün aracılı retinal endotelial hasar ve hiperkoagülabilité sonucu gelişen vazoklüziv retinopati görülebilir. Yumuşak eksudalar, retinal iskemi alanları, vitre içi hemoraji ve neovaskülarizasyon gelişebilir. Özellikle arterleri tutan vasküler tromboz söz konusudur. Eş zamanlı sistemik ve santral sinir sistemi aktivasyonu retinopatiye paralellik gösterir.^[9]

Non-infeksiyöz Üveitlerin Oluşum mekanizmaları ve İmmünopatoloji

Üveitler otoimmün veya immün aracılı olduğunda non-infeksiyöz olarak adlandırılmaktadır. Doku ve hücrelerini korumak için gözün ayrı bir immün düzenleyici sistemi vardır. Süpresör T hücreleri olarak da bilinen regülatuar T hücreleri, immün homeostazisin ve self-toleransın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İdiyopatik otoimmünite retinal antijen-spesifik T lenfositlerini aktivasyonu ile ortaya çıkar. Bu CD4+ T helper hücrelerinin önderlik ettiği bir süreçtir. Bu hücrelerin aktivasyonu çeşitli modellerde otoimmün üveiti başlatmak için yeterli olmuştur.^[10,11] Bu hücrelerden salgılanan sitokinler makrofajları aktive eder. (Özellikle Th1 hücrelerinden salgılanan IFN- γ), lokal çevreyi tekrar yapılandırır. CD4+ T hücreleri üveit modellerinde dominant rol oynasa da, otoimmünite antijen spesifik CD8+ T hücreleri ile de oluşturulabilir.^[12] CD4+ ve CD8+ lenfositler üvetitte doku hasarını başlatır. Retina ve koroidin immün sağlığını koruyan ise içerdikleri zengin myeloid ağıdır.^[13] Burada tartışılan nokta ise mikrogliaların oküler inflamasyondaki rolüdür.^[14] Deneysel üveit modellerinde makrofajlar çıkarıldığında ve myeloid aktivasyon bloke edildiğinde doku hasarı azalmaktadır.^[15-19] INF- γ aracılı makrofaj aktivasyonu ve TNFR1 yüksek seviyelerde NO, TNF- α , ve IL-6'ya sebep olmaktadır. Bu mediyatörler lipid peroksidasyonuna ve hücre hasarına neden olurlar.^[20-24]

TNF- α nötralizasyonu veya myeloid hücre aktivasyonunun tekrar planlanması (CD200R tedavisi gibi) hücre koruması sağlamaktadır. Bu da anti-TNF- α ajanların kullanımının klinik olarak bu tip hastalarda yarar sağlamasını açıklamaktadır.^[24-26]

T hücre cevabı persistan olarak devam ettiği süreç ise doku savunmasız kalacaktır. Makrofaj cevabının kontrolü tedavinin esas amacını oluşturmakta, anti-TNF- α ajanlar ise bunu başarıyla sağlamaktadır.

Sonuç

Non-infeksiyöz üveitlere neden olan klinik çeşitlilik ve hastalıkların fazla sayıda olması tanı ve tedavide güçlükler yol açabilmektedir. NİÜ'lerin sistemik hastalıklarla da birlikte görülebileceği akılda tutulup, ayırıcı tanıları dikkatle yapıp gerekirse multidisipliner olarak tanıya yaklaşılması gerekmektedir. Tanıda gecikmenin önlenmesinin kalıcı görme kayıplarını önleyeceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(11):1237-1245.
2. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(1): 17-26.
3. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jul;80(4):263-70.
4. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003; 42(10): 803-6.
5. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(9):1455-8.
6. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgan-cioğlu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmology*. 2004;138(3):373-80.
7. Yamauchi Y1, Cruz JM, Kaplan HJ, Goto H, Sakai J, Usui M. Suspected simultaneous bilateral anterior ischemic optic neuropathy in a patient with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005; 13(4): 317-25.
8. Attia S, Khohtali S, Kahloun R, Zaouali S;khairallah M. Vogt Koyanagi-Harada disease. *Expert Rev.Ophthalmol*.2012; 7(6): 565-585).
9. Choudhary MM, Hajj-Ali RA, Lowder CY. Gender and ocular manifestation of connective tissue diseases and systemic vasculitides. *J Ophthalmol*. 2014;2014:403042.
10. Caspi RR, Roberge FG, McAllister CG, el-Saied M, Kuwabara T, et al. T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol*. 1986; 136(3): 928-933.
11. Chan C-C, Mochizuki M, Nussenblatt RB, Palestine AG, McAllister C, et al. T-lymphocyte subsets in experimental autoimmune uveitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1985;35(1):103-110.
12. McPherson SW, Yang J, Chan C-C, Dou C, Gregerson DS. Resting CD8 T cells recognize β -galactosidase expressed in the immune-privileged retina and mediate autoimmune disease when activated. *Immunology*. 2003;110(3):386-396.
13. Forrester JV, Xu H, Kuffova L, Dick AD, McMenamin PG. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev*. 2010;234(1):282-304.
14. Rao NA, Kimoto T, Zamir E, Giri R, Wang R, Ito S, et al. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):22-31.
15. Caspi RR, Chan CC, Fujino Y, Najafian F, Grover S, Hansen CT, et al. Recruitment of antigen-nonspecific cells plays a pivotal role in the pathogenesis of a T cell-mediated organ-specific autoimmune disease, experimental autoimmune uveoretinitis. *J Neuroimmunol*. 1993; 47(2): 177-88.
16. Forrester JV, Huitinga I, Lumsden L, Dijkstra CD. Marrow-derived activated macrophages are required during the effector phase of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Curr Eye Res*. 1998;17(4):426-437.
17. Dick AD, Duncan L, Hale G, Waldmann H, Isaacs J. Neutralizing TNF-alpha activity modulates T-cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Autoimmun*. 1998;11(3):255-264.
18. Dick AD, McMenamin PG, Korner H, Scallan BJ, Ghayeb J, Forrester JB, et al. Inhibition of tumor necrosis factor activity minimizes target organ damage in experimental autoimmune uveoretinitis despite quantitatively normal activated T cell traffic to the retina. *Eur J Immunol*. 1996; 26(5):1018-1025.
19. Hankey DJ, Lightman SL, Baker D. Interphotoreceptor retinoid binding protein peptide-induced uveitis in B10.RIII mice: characterization of disease parameters and immunomodulation. *Exp Eye Res*. 2001;72(3):341-350.
20. Calder CJ, Nicholson LB, Dick AD. A selective role for the TNF p55 receptor in autocrine signaling following IFN-gamma stimulation in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Immunol*. 2005;175(10):6286-6293.
21. Raveney BJ, Copland DA, Calder CJ, Dick AD, Nicholson LB. TNFR1 signalling is a critical checkpoint for developing macrophages that control of T-cell proliferation. *Immunology*. 2010;131(3):340-349.
22. Raveney BJ, Copland DA, Dick AD, Nicholson LB. TNFR1-dependent regulation of myeloid cell function in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Immunol*. 2009; 183(4): 2321-2329.
23. Robertson MJ, Erwig LP, Liversidge J, Forrester JV, Rees AJ, Dick AD. Retinal microenvironment controls resident and infiltrating macrophage function during uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(7):2250-2257.
24. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(6):617-637.
25. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost A, Isaacs JD, et al. Neutralizing tumor necrosis factor activity leads to remission in patients with refractory noninfectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):845-851.
26. Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, Dick AD. Clinical review: anti-TNFalpha therapies in uveitis: perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009; 17(6): 403-414.



Doç. Dr. Berna BAŞARIR

1993 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1997 yılında Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma hastanesinde tıpta uzmanlık eğitimini tamamlayarak göz hastalıkları uzmanı olmuştur. 2003 yılından beri çalışmakta olduğu Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uvea ve glokom birimlerinde çalışmaktadır.