



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

HLA-B27 POZİTİF VE HLA-B27 NEGATİF ÜVEİTLİ OLGULARDA ÖN VE ARKA SEGMENT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DR. ELA DURUCU
Mayıs 2006

**HLA-B27 POZİTİF VE HLA-B27 NEGATİF ÜVEİTLİ
OLGULARDA ÖN VE ARKA SEGMENT
KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Dr. Ela DURUCU
Mayıs 2006**

ÖZ

HLA- B27 POZİTİF VE HLA-B27 NEGATİF ÜVEİTLİ OLGULARDA ÖN VE ARKA SEGMENT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ela DURUCU

Uzmanlık tezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Kıvanç GÜNGÖR

Mayıs 2006, 50 Sayfa

Üveit, üvea dokusunun inflamatuvar hastalığıdır. Üveitlerin ortaya çıkmasına yol açan mekanizmalar uzun yıllardan beri göz hekimlerinin ilgisini çekmiştir. Tüm araştırmalara rağmen halen üveitlerin büyük bir kısmı idiyopatiktir. Son yıllarda özellikle immünopatolojik incelemelerdeki gelişmeler sonucu önceleri idiyopatik olarak bilinen bazı üveit tipleri tanımlanmıştır. Bu konuda en çarpıcı örneklerden biri HLA-B27 ile üveit ilişkisidir.

Bizim çalışmamızda Ağustos 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 71 üveit hastası ortalama olarak 7.5 ay izlenmiştir. Hastalar, HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup; klinik özellikleri, atak sırasındaki göz bulguları, tedavi modaliteleri, oluşan komplikasyonlar, romatolojik ve laboratuvar bulguları, üveit tipleri ve etyolojik bulgulara göre karşılaştırılmıştır.

Tek taraflı akut ön üveitlerde HLA-B27 antijeni kuvvetli bir şekilde pozitifdir. Gözün arka segmentlerini etkileyen, bilateral tutulum yapan veya kronik formda görülen üveitlerde HLA-B27 çok nadiren pozitiflik gösterir. HLA-B27 pozitif üveitlerde ön kamarada fibrin eksuda daha sık görülmektedir. Bu da bu grup hastalarda ön üveitlerin daha ağır seyrettiğinin bir bulgusu olabilir ancak bu hasta grubunda tedaviye alınan cevap hızlı ve iyidir. HLA-B27 pozitif grupta yalnızca damla ile tedavi yapılarak iyi sonuçlar alınması ve sistemik tedavinin anlamlı

derecede az gerekmesi bu gruptaki hastaların çoğunluğunun ön üveitli hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. HLA-B27 negatif gruptaki hastaların %36'sını Behçet Hastalarının oluşturmasından dolayı bu grupta üveit daha ağır seyretmekte, bilateral tutulum daha fazla görülmekte, panüveitlere daha sık rastlanmakta ve görme kaybı anlamlı derecede daha fazla olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Üveit, HLA-B27, Klinik özellikler.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE TREATMENT EFFECTIVINESS AND ANTERIOR AND POSTERIOR SEGMENT COMPLICATIONS IN HLA-B27 POSITIVE AND HLA-B27 NEGATIVE PATIENTS WITH UVEITIS

Dr. Ela DURUCU

Residency thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Kıvanç Güngör, M.D. Associate Professor

May 2006, 50 pages

Uveitis is the inflammatory disease of the uvea. The mechanisms that cause the uveitis have been interested by the ophthalmologists since many years. Although all researches; majority of the uveitis are still idiopathic despite many investigations. Recently; especially with the advance of immunopathologic studies, some type of uveitis previously known as idiopathic have been described. One of the most striking example is the relationship between HLA-B27 and uveitis.

In our study, 71 uveitis patient presented to Gaziantep University Medicine Faculty Ophthalmology Department between August 2004 and September 2005 were followed up for mean 7.5 months. Patients were divided into two groups as HLA-B27 positive and HLA-B27 negative. These two groups were compared according to clinical features, eye manifestations during attack, treatment modalities, complications, rheumatologic and laboratory data, type of uveitis and etiology.

In unilateral anterior uveitis HLA-B27 antigen is strongly positive. HLA-B27 is rarely positive in uveitis affecting posterior segment of the eye in bilateral cases or in chronic forms of uveitis. Fibrin exuda in anterior chamber is more commonly encountered in HLA-B27 negative uveitis. This might be a finding that shows anterior uveitis is more severe in that group of patients. But the treatment response in this group is rapid and good. Treatment with topical eye drop is enough as alone in

HLA-B27 positive group. Good response to topical eye drop treatment alone in patients with HLA-B27 positive group was obtained and the systemic therapy was significantly less required. This may be related to the majority of patients in that group had anterior uveitis. Because 36% of HLA-B27 negative group were Behcet patients, severe uveitis, bilateral cases, panuveitis and vision loss were more commonly encountered in that group of patients.

Key Words: Uveitis, HLA-B27, Clinical features.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, tıp ahlakı, meslek sevgisi ve azimleriyle örnek aldığım, yetişmemde büyük emekleri olan kıymetli hocalarıma ve güzel günleri beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın hazırlanmasında önemli katkıları olan fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necdet A. Bekir, Doç. Dr. Kıvanç Güngör ve Yard. Doç. Dr. İbrahim Erbağcı'ya, ayrıca eşim Dr. Cengiz Durucu'ya ise tez çalışmam boyunca benden desteğini esirgemediği ve sabır gösterdiği için teşekkür ederim.

Dr. Ela Durucu
Gaziantep 2006

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 SINIFLANDIRMA.....	2
2.1.1 ETYOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	3
2.1.2 PATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	4
2.1.3 KLİNİK SINIFLANDIRMA.....	4
2.1.4 ANATOMİK SINIFLANDIRMA.....	5
2.1.5 YAŞ GRUBUNA GÖRE SINIFLANDIRMA.....	5
2.2 ÜVEİTLERDE SEMPTOM VE BULGULAR.....	6
2.2.1 ÖN ÜVEİTLER.....	6
2.2.2 ORTA ÜVEİTLER (İNTERMEDİER ÜVEİTLER)	13
2.2.3 ARKA ÜVEİTLER.....	14
2.2.4 PANÜVEİTLER.....	15
2.3 ÜVEİTLERDE İLAÇ TEDAVİSİ.....	16
2.3.1 KORTİKOSTEROİDLER.....	17
2.3.2 NONSTEROİD ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR.....	18
2.3.3 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ BASKILAYAN İLAÇLAR.....	18
2.3.4 POTANSİYEL YENİ TEDAVİLER.....	19
2.4 MAJOR HİSTOKOMPATİBİLİTE KOMPLEKSİ (MHC)	20
2.5 HLA ÖZELLİKLERİ VE ÜVEİT.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	26

5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

HLA	:İnsan Lökosit Antijeni,
BH	:Behçet Hastalığı,
VKH	:Vogt Koyanagi Harada hastalığı,
AS	:Ankilozan Spondilit,
ANA	:Anti Nükleer Antikor,
AMPPE	:Akut multifokal plakoid pigment epitelyopati,
RA	:Romatoid Artrit,
JRA	:Juvenil Romatoid Artrit,
MHC	:Major Histokompabilite Kompleksi,
DM	:Diabetes Mellitus

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Orta üveitle seyreden hastalıklar.....	14
Tablo 2. Arka üveit yapan nedenler.....	15
Tablo 3. Panüveitler İmmünolojik ve granülomatöz hastalıklar.....	16
Tablo 4. Panüveitler enfeksiyöz hastalıklar.....	16
Tablo 5. Panüveitler nedeni bilinmeyen hastalıklar.....	16
Tablo 6. Panüveitler üveit maskeli sendromlar.....	16
Tablo 7. Çeşitli göz hastalıkları ve ilişkili oldukları HLA tipleri.....	21
Tablo 8. Hollander'e göre ankirozan spondilit için tanı kriterleri.....	24
Tablo 9. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularının da klinik özellikler.....	26
Tablo 10. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularında atak sırasındaki göz bulguları.....	27
Tablo 11. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularında uygulanan tedavi protokolü.....	28
Tablo 12. Üveitte görülen oküler komplikasyonlar.....	29
Tablo 13. Üveitli olgularda romatolojik inceleme sonuçları.....	30
Tablo 14. Üveit atağı sırasında ASO, CRP ve sedimentasyonda artma olan olgular.....	31
Tablo 15. Üveit hastalarının etyolojik sınıflandırması.....	32
Tablo 16. Hastaların üveit tiplerine göre sınıflandırılmaları.....	32
Tablo 17. Diğer serilerle karşılaştırmalı olarak HLA-B27 pozitif hastalarda AS görülme oranı.....	36
Tablo 18. HLA-B27 pozitif üveit için belirlenen kriterlere olguların uygunluğu...	40

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Oküler inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasına yol açan mekanizmalar uzun yıllardan beri göz hekimlerinin ilgisini çeken bir konu olmuştur. Tüm araştırmalara rağmen halen pek çok üveit olgusunda etyolojik etken ve oluşum mekanizmaları aydınlatılabilmiş değildir. Son yıllarda laboratuvar tekniklerindeki ilerlemeler ve özellikle immunopatolojik inceleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu, önceleri idyopatik olarak bilinen bazı yeni üveit tipleri tanımlanmıştır. Böylece üveit sınıflamasında yeni bazı kavramlar ortaya çıkmış ve buna bağlı olarak son yıllarda üveit gelişimine yol açan sebeplerin dağılımı konusunda önemli değişiklikler olmuştur (1,2).

Bir diğer gelişme de doku grubu (HLA) antijenleri ile bazı üveit tipleri arasında ilişki olduğunun gösterilmesi ve bunun sonucunda araştırmaların immunolojik ve genetik faktörler üzerinde yoğunlaşmasıdır. Bu konuda en çarpıcı örneklerden biri HLA-B27 ile akut ön üveit arasındaki ilişkidir (3,4,5). Gerek HLA antijenleri gerekse çeşitli üveit tiplerinin dağılımı etnik sınıflara ve coğrafi konuma göre farklılıklar göstermektedir. Diğer ülkelerde üveit etyolojisi ile ilgili olan çalışmalar ülkemizdeki üveit dağılımını gerçek anlamda yansıtmamaktadır.

Bu çalışmadaki amaç bölgemizdeki üveitli hasta gurubunu temsil ettiği düşünülen bir grup üveit hastasında HLA-B27 antijeninin görülme sıklığını saptamak, üveit ile romatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek, bunun yanı sıra HLA-B27 pozitif ve negatif üveit hastaları arasında klinik özellikler, ön ve arka segment komplikasyonları, tedavi protokolleri ve prognoz yönünden fark olup olmadığını araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

Sklera ile retina arasında yer alan iris, siliyer cisim ve koroid dokusundan oluşan pigmente, vasküler yapı uvea olarak adlandırılmaktadır. Gözün hayati dokularının beslenmesi görevinin yanı sıra salgılayıcı ve mekanik fonksiyonları da olan bu doku, oftalmik arterin dalı olan anterior ve posterior siliyer arterlerden beslenmektedir (1).

Üveit, uvea dokusunun inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yunanca'da üzüm anlamına gelen "uva" kelimesinden türetilmiş uvea sözcüğü; esas olarak gözün iris, siliyer cisim ve koroid dokularını tanımlamakta ve "-it" veya "itis" ekleri ile de bu dokuların inflamasyonunu anlatmaktadır (1,2). İritis terim olarak ilk defa Schmidt tarafından kullanılmış, siklitis terimi ise Bérard ve Taignot tarafından ortaya atılmıştır (3).

Üveitlerin semptom ve bulguları, 19. yüzyılda birçok Avrupalı oftalmolog tarafından tanımlanmaya çalışılmıştır (3). Üveiti tanımlamak, uveal traktusun inflamasyona neden olan birçok hastalığının mevcudiyeti ve uveya komşu diğer anatomik yapıların bu bölgeyi sıklıkla etkilemesi nedeniyle oldukça zordur. Bununla birlikte bu terim günümüzde sadece uveyayı değil, aynı zamanda komşuluğunda bulunan diğer yapıları da etkileyen birçok intraoküler inflamasyon formunu tanımlamak için kullanılmaktadır (4-8)

2.1 SINIFLANDIRMA

Hastalıkların iyi sınıflandırılması, hem tanı hem de takip ve tedavi açısından büyük kolaylıklar sağlayabilmektedir. Üveitlerin çok değişik klinik bulgular göstermesi ve çoğu zaman bu bulguların tam olarak birbirinden ayırt edilememesi nedeniyle hastalığın açık, kolay anlaşılabilir ve tüm ihtiyaçlara cevap verebilen tek bir sınıflamasının yapılabilmesi mümkün olmamıştır (2).

2.1.1 ETYOLOJİK SINIFLANDIRMA

Üveitler ilk aşamada hastalığa neden olan birçok etyolojik faktör yönünden sınıflandırılabilirler.

1. İdyopatik (immünolojik) nonspesifik üveit

2. İdyopatik (immünolojik) spesifik üveit nedenleri

- ~ HLA-B27 ile ilişkili ön üveit
- ~ Pars planit
- ~ Fuchs' heterokromik iridosikliti
- ~ Sempatik oftalmi
- ~ Akut multifokal plakoid pigment epitelyopati (AMPPE)
- ~ Serpiginöz koroidopati
- ~ Birdshot retinokoroidopati

3. Sistemik hastalıklarla ilişkili üveit

a) İnfeksiyöz hastalıklar

- ~ Bakteriyel (Tüberküloz, Sifiliz, Lepra, Lyme hastalığı, Bruselloz, vb)
- ~ Viral (Herpes Simpleks, Varisella-zoster, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, Sitomegalovirus vb)
- ~ Fungal (Histoplazma, Kandida, Aspergillus, vb)
- ~ Protozoal (Tokso plazma, Giardia, Malarya, vb)
- ~ Paraziter (Tokso kara, Onkoserka, Askaris, vb)

b) Noninfeksiyöz hastalıklar

- ~ İmmünolojik hastalıklar
 - HLA-B27 ile ilişkili ön üveitler (AS, Reiter sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Psöriatik artropati)
 - Diffüz bağ dokusu hastalıkları (Romatoid artrit, Juvenil romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu vb.)
 - Vaskülitler (BH, Poliarteritis nodoza, Wegener granülomatozisi, Dev hücreli arterit, Kawasaki hastalığı, vb.)
 - Diğerleri (Sarkoidoz, Multiple skleroz, Primer intersiyel nefrit vb.)
- ~ Metabolik ve endokrin hastalıklar (Diabetes mellitus, Gut)

4) Üveiti taklit eden sendromlar

- ~ Sistemik lenfoma, lösemi
- ~ Amiloidoz
- ~ Paraneoplastik sendromlar
- ~ İntraoküler maligniteler (Retinoblastom, Malign melanom, İntraoküler lenfoma)

2.1.2 PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Eskiden prognoz ve tedavi yönünden oldukça önemli olan ancak günümüzde değerini kaybetmiş, klinikopatolojik bir diğer üveit sınıflaması ise üveitlerin granüloamatöz ve nongranüloamatöz olarak ayrımıdır (2).

Granüloamatöz üveit; sinsi başlangıçlıdır. Ağrı ve fotofobi çok daha az görülür. İri koyun yağı presipitatlar, Koeppe ve Busacca nodülleri ile karakterizedir. Kronik seyirli ve kötü prognozludur.

Nongranüloamatöz üveit; daha çok ön segmenti tutar. Akut başlangıçlıdır. Ağrı, fotofobi ve kızarıklık belirgindir. Kornea endotelinde ince beyaz presipitatlar, ön kamarada hücre ve fibrin eksudasyonu vardır. Etken organizmanın tam olarak tespit edilemediği, prognoz daha iyi olduğu üveit tipidir. Klasik olarak bilinen tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz ve sempatik oftalmi granüloamatöz üveit için; romatoid artrit (RA) bağlı iridosiklit ise nongranüloamatöz üveit için tipik örnek oluşturur (2, 6, 9).

2.1.3 KLİNİK SINIFLANDIRMA

Hastalığın tanımlanmasında çok faydalı olan bir diğer sınıflandırma da klinik seyre göre yapılan sınıflandırmadır. Dört grupta incelenmektedir (2, 6, 8-10).

1) Hiperakut üveitler; Alışlagelmişin dışında son derece hızlı gelişen ve çok nadir görülen bir gruptur. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, akut retina nekrozu, mantar endoftalmileri, insan immün yetmezlik virüsüne bağlı retinit gibi hastalıklar son derece hızlı seyirli olabilmekte, tedavi şansı yakalanmadan fitizis ile sonuçlanabilmektedir.

2) Akut üveitler; Ani ve semptomatik bir başlangıç gösterir. Sekiz hafta ya da daha kısa bir süre devam eder ve genellikle iyileşme tam olarak sağlanabilmektedir.

3) Kronik üveitler; Genellikle başlangıçta asemptomatiktir. Sinsi seyirli ve üç aydan uzun süren üveit grubudur.

4) Tekrarlayan üveitler; Aktivasyon ve remisyon atakları şeklinde bir seyir izlenmektedir.

2.1.4 ANATOMİK SINIFLANDIRMA

İnflamasyonun yerleştiği anatomik bölge esas alınarak yapılan sınıflandırmadır. Hastalıkların çoğu zaman birbirinin içine geçen klinik bulgularla seyir göstermesi, örneğin arka üveit grubuna dahil olan bir hastalığa daha sonra ön üveit bulgularının da eklenmesi, bu sınıflamada oldukça büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (2).

Uluslararası üveit çalışma grubunun anatomik lokalizasyona göre üveit sınıflaması aşağıdaki gibidir (1, 4).

- Ön Üveit

- İritis
- Ön siklit
- İridosiklit

- Orta Üveit

(Farklı kaynaklarda pars planit, arka siklit, hiyalit, bazal retino koroidit, periferik üveit gibi değişik şekillerde adlandırılabilir.)

- Arka Üveit

- Fokal, multifokal veya diffüz koroidit
- Koryoretinit
- Retinokoroidit veya nöroüveit

- Panüveit

2.1.5 YAŞ GRUBUNA GÖRE SINIFLANDIRMA

Üveitlerin görüldükleri yaş grubuna göre sınıflandırılmaları tanı, takip ve tedavi açısından yararlıdır. Belli yaş gruplarında, belli hastalıkların görülme sıklıklarının arttığı, bunların takip ve tedavisinin de yaş gruplarına göre anlamlı değişiklikler gösterdiği bilinmektedir (2, 9) .

Yaş grubuna göre üveitler dört grupta incelenmektedir (2):

1. Çocukluk çağı
2. Genç erişkin
3. Erişkin
4. Yaşlılık çağı

Üveitler en sık 20-50 yaşlarında görülürler. Bu nedenle 50 yaş üstünde diffüz bir üveit saptandığında üveit maskeli sendromlar (en sık oküler lenfoma) düşünülmeli ve araştırılmalıdır (2).

Bu sınıflamaların her biri tek başına kullanılabileceği gibi, birkaçı bir arada da kullanılabilir. Tümünün birlikte kullanılması ise, ilk başta biraz karmaşık gibi görünse de hastalığın tanımlanmasında oldukça büyük yararlar sağlayabilmektedir

Etyolojisi henüz kesinlik kazanmamış olan Behçet hastalığı (BH), sarkoidoz, Crohn hastalığı, multipl skleroz, Vogt Koyanagi Harada hastalığı (VKH) ve sempatik oftalmi otoimmün hastalıklar grubunda incelenirler, gözde hem ön hem de arka üveit yani panüveit yapabilirler. Tüberküloz ve sifiliz ise "büyük taklitçi" veya "klasikler" olarak tanımlanırlar. Ayrıca koroidit veya sklerit şeklinde başlayıp, kronik seyirle panüveit veya panoftalmi yaratabilen pek çok hastalık ise aynı hastada farklı süreçlerde farklı sınıflamalar içine sokulabilir (2). Bu nedenle de karma sınıflamanın diğer sınıflamalardan daha değerli olduğu düşünülmektedir.

2.2 ÜVEİTLERDE SEMPTOM VE BULGULAR

2.2.1 ÖN ÜVEİTLER

Ön üveitler klinikte göz doktorlarının en sık rastladığı üveit formudur (11). Altı haftadan daha kısa sürede ortaya çıkmış olan ön üveitler akut, daha uzun süreli veya tekrarlayan ön üveitler ise, kronik ön üveit olarak adlandırılmaktadır. Kimi zaman ön üveitler tek başına yalnızca gözün ön segmentini ilgilendiren bir inflamatuvar hastalık olarak karşımıza çıkarken, kimi zaman da gözün arka segmentini ilgilendiren inflamatuvar hastalığın bir uzantısı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ön üveiti olan bir hasta genellikle ağrı, kızarıklık, görme azalması, fotofobi ve sulanma yakınmaları ile doktora başvurmaktadır. Genellikle hastanın konjonktivası hiperemiktir ve bu hiperemi karakteristik olarak perilimbal bölgede yoğunlaşmıştır. Eğer tabloya bir keratit eşlik etmiyorsa kornea saydamdır, fakat endotelial yüzeye yapışık 'keratik presipitatlar' adı verilen birtakım birikintiler izlenebilir. Endotelial yüzde yer alan bu birikintilerin klinik görünümüne göre sınıflandırma yapılarak, üveitlerin granüloamatöz veya nongranüloamatöz olduğu ayırımıda yapılabilir. Ön üveitlerin temel bulgusu, ön kamarada hücre ve protein sızıntısı olmasıdır. Ön kamarada hücre olması 'tindal', protein sızıntısı olması ise 'flare' olarak adlandırılmaktadır. Ön kamaradaki bu hücre ve protein sızıntısı aslında kan-aköz engelinin yıkılmasının bir belirtisidir. Kimi zaman kan-aköz engelindeki bozulma çok hızlı olur ve ön kamaraya fibrin birikimi ile birlikte ön kamarada 'plastik membran' oluşumu gözlenir ve bu durum yoğun bir tedavi gerektirir. Kimi zaman da engelin çok ağır bozulması ön kamaraya çok yoğun hücre ve protein sızıntısına yol açar. Ön kamaradaki hücreler öyle yoğundur ki altta ön kamara açısında katmanlar halinde birikme eğilimi gösterir ve buna da 'hipopiyon' adı verilmektedir. Nadiren, dilate iris damarlarının kırılğanlığı nedeniyle ön kamarada hifema oluşabilir. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur ve medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, çalışmanın yapıldığı merkeze göre farklılıklar gözlenmesine rağmen gene de ön üveitlere sık olarak rastlanılmaktadır ve klinikte izlenen üveitlerin yaklaşık %50'sini ön üveitler oluşturmaktadır (2,12). Örneğin Amerika'da yapılan bir araştırmada tüm üveitler göz önünde bulundurulduğu zaman bu hastaların %87.6'sında ön üveit olduğu tespit edilmiştir (13).

Üveit etyolojileri arasında bölgesel farklılıklar gözlenirse de, ön üveitlerin gözlenme sıklığında, bölgeler arasında pek büyük farklılıklar tespit edilmemektedir. Rotterdam Eye Hospital'da yapılan bir çalışmada da gene ön üveitlerin %52 olan görülme sıklığı ile en sık rastlanan üveit tipi olduğu görülmektedir (14). Turku Üniversitesi göz kliniğinde takibi yapılan 1122 üveit hastasının incelenmesinde ise bu hastaların %92'sinde ön üveit bulgularının tespit edildiği ve gene bu hastaların %64'ünde ise akut ön üveit olduğu belirtilmektedir (15).

Tüm üveitler gözönünde bulundurulduğu zaman hastaların yalnızca %21 ile %32'sinde sistemik hastalık tespit edilebilmektedir (16,17). Nedeni tam olarak ortaya konulamayan ön üveitler, 'idyopatik ön üveitler' olarak adlandırılmaktadır. Aslında tüm üveitler göz önünde bulundurulduğunda durumun pek de farklı olmadığı ve idyopatik üveitlerin, hastaların yaklaşık %35'ini oluşturduğu tespit edilirken en sık rastlanan üveit tipinin kronik, nongranüloamatöz ve nonenfeksiyöz üveitler olduğu görülmektedir ve bunların oranı tüm üveitler içinde neredeyse %60-80'lere varmaktadır (7). Fakat unutulmaması gereken önemli bir unsur, bu hastalarda erken dönemde ortaya çıkarılmayan etyolojik neden, hastanın takibinde hatta yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastaların düzenli takibi ve belirli aralıklarla sistemik araştırmalarının yapılması önerilmektedir.

İdyopatik ön üveitlerin etyolojisini ortaya çıkarmak yıllar boyunca araştırmacıların ilgisini çekmiş ve bugüne kadar çeşitli hipotezler test edilmiştir. Fakat bugüne kadar tam olarak ortaya çıkarılmamıştır. Örneğin stres bu hastalarda bir etken olarak görülmekle birlikte bugüne kadar tam olarak etkisi kanıtlanamamıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada stresin idyopatik ön üveitlerde üveit atağını tetikleyen bir rolü olmadığı ortaya çıkarılmıştır (18). Bunun yanı sıra kimi zaman enfeksiyöz etkenlerle de ön üveitlerin ilişkisi kurulmaya çalışılmaktadır. Örneğin toplumda sık rastlanan streptokokal enfeksiyonlarla ön üveit ilişkisinin belirlendiği nadir olgular bildirilmektedir (19). Ayrıca *Clamydia trachomatis* ve Gram negatif enterobakteriler (*Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* türleri) ve *Campylobacter jejuni*'nin de akut ön üveitlerdeki tetikleyici rolü daha önceki yayınlarda vurgulanmıştır (20-23). Ancak akut ön üveitli hastaların büyük bir kısmında enfektif tetikleyiciler direkt klinik yada laboratuvar incelemelerle gösterilememiştir. Fakat gerçekte gelişen yeni inceleme tetkikleriyle birlikte hastalara olan bakışımız da giderek değişmekte ve artan bilgilerle birlikte, tanı konmayan hasta sayısı giderek azalmaktadır. Bu durumun en iyi örneklerinden biri de Herpetik ön üveitlerdir ve artık eskiden idyopatik olarak sınıflandırılan bazı hastaların da aslında bu gruba dahil olduğu düşünülmektedir.

Ön üveit yapan nedenler:

1) Herpetik ön üveitler:

Herpes virüslerin göz dokularını tutmasıyla blefarit, konjonktivit, sklerit, keratit, ön üveit, nekrotizan retinit, koroidit ve optik nevrit gelişebilir. Herpes Simpleks virüs (HSV) keratiti olan hastaların yaklaşık %10'unda ön üveit bulguları izlenmektedir (24). Herpetik ön üveitler ağrı, kızarıklık, fotofobi ve görme bulanıklığıyla karakterizedir. Granümatöz veya daha tipik olarak nongranümatöz üveit görülebilir ve orta büyüklükteki keratik presipitatlarla birlikte, artmış göz içi basıncı ve nadiren hifema üveit seyri sırasında izlenen bulgular arasındadır (24,25). Varisella Zoster virüs (VZV) üveitinde olduğu gibi HSV üveitinde de iriste atrofik alanlar izlenebilir, fakat HSV'de izlenen iris atrofileri daha küçük ve keskin sınırlı olarak görülmektedir (26). Tedavide oral Asiklovir ve topikal steroid kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hastalık seyri üzerinde yararlı etkisi olduğu bildirilmektedir (27). Üveit sırasında gözlenen glokomun tedavisinde medikal tedaviden yararlanılabilir fakat olası virüs reaktif edici etkisi yüzünden Latanoprost kullanımından kaçınılmalıdır (28). Arka sineşileri önlemek için sikloplejik ilaçlar kullanılabilir.

2) HLA-B27 üveiti:

HLA-B27'nin sistemik hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmektedir. Fakat ön üveitlerde sık görülmesi ve kimi zaman da herhangi bir sistemik hastalıkla da ilişkisinin olmaması, HLA-B27 üveitlerinin ayrı bir hastalık halinde tanımlanmasına ve incelenmesine yol açmıştır. HLA-B27 değişik etnik gruplarda, değişik sıklıklarda izlenmektedir. En sık rastlandığı bildirilen Finlandiya'da HLA-B27'nin normal insan topluluklarındaki görülme sıklığının %14 olduğu belirtilmektedir(29). Beyaz ırkta %4-13 arasında, Amerikan siyah topluluklarında %2-3 arasında görülmektedir (29,30). Genel olarak bakıldığında ise toplumun %1-6'sında pozitif olduğu, fakat akut ön üveiti olan hastaların yaklaşık %50'sinde HLA-B27'nin pozitif olduğu belirtilmektedir. Ön üveitlerde, HLA-B27'ye bağlı üveitik sendromlar, ikinci sıklıkla rastlanan nedenlerdir (7,13,31).

Ön üveitlerde sıklıkla rastlanan HLA-B27 antijenik yapısının tespit edilmesinin, klinikte, hasta takip ve tedavisinde pratik açıdan bir yararı olup olmadığı ise yıllar boyu yapılan çeşitli araştırmaların konusunu oluşturmuştur. Gerçekten HLA-B27 üveitini, diğer ön üveitlerden ayıran değişik klinik özellikler tespit edilemediği gibi HLA-B27 pozitifliğinin hastalık prognozu üzerindeki etkisini araştıran araştırmalarda değişik ve kimi zaman da birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir.

Helsinki Üniversitesi Göz kliniğine başvuran 220 hastanın incelemesinde, HLA-B27 ön üveitlerde %71, ön/tekrarlayan üveitlerde %79 oranında pozitif olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada HLA-B27'nin daha çok tek taraflı, akut/tekrarlayan ve ön üveitlerde pozitif olarak tespit edildiği, çift taraflı ve/veya kronik üveitlerde ise daha nadir rastlandığı gösterilmiştir. Bunun dışında klinik bulgular açısından HLA-B27 pozitifliğinin pek de anlamlı fark yaratmadığı tespit edilmiştir (32).

HLA-B27 üveitlerinde görme prognozunu düşüren en önemli etkenlerden biri de, hastalığın kistoid maküla ödemi gibi arka segment komplikasyonlarıdır ve bunlar HLA-B27 üveitlerinde neredeyse %17'lere varan oranlarda izlenen, hastalığın biraz da az bilinen bulgusudur (33,34). Bunun yanı sıra hastaların yaklaşık %50'sinde seronegatif spondiloartropatiler veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sistemik hastalıklar eşlik ettiği için, bu hastalıkların bulguları da tabloya eklenerek prognoz daha da kötüleşebilmektedir.

HLA-B27'ye bağlı üveitlerin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte, temelde genetik bir yatkınlığın üzerine çevresel etkenlerin eklendiği düşünülmekte ve en fazla da bir takım bakteriyel enfeksiyonlar suçlanmaktadır (35). Bugüne kadar Klebsiella, Proteus, Salmonella, Yersinia, Shigella, Campylobacter, Chlamydia, Bartonella gibi bakterilerle HLA-B27'ye bağlı olarak gelişen hastalıklar arasında ilişki kurulabilmiştir (36-40). HLA-B27 ile bazı bakterilerin hücre duvarlarındaki protein yapısının moleküler benzerliği nedeniyle bu hastaların belirtilen bakterilerle gelişen bir enfeksiyona maruz kalmaları halinde bir çapraz bağışık yanıtın olduğu bu nedenle inflamatuvar olayların geliştiği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra HLA-B27 ile bakterinin etkileşimi, etken bakterinin dokuları işgal etme oranını ve buna karşı gelişen inflamatuvar yanıtın büyüklüğünü de etkileyebilir ve gelişen aşırı inflamatuvar yanıtın nedeninin bu olabileceği de düşünülmektedir (41). Ayrıca akut ön üveit olan AS'li hastalarda serum IgA seviyesinin yüksek olması da dikkat çeken bir bulgudur ve bu hastalarda

ön üveiti tetikleyen mikroorganizmanın daha çok mukozal yolla alındığını düşündürmektedir (42).

Nedeni ne olursa olsun HLA-B27 üveitleri ön üveitler arasında önemli bir yer tutmaktadır ve halen üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. HLA-B27'nin rutin olarak tüm ön üveitlerde araştırılması çok gerekli olmayabilir, fakat özellikle tekrarlayan nongranümatöz ön üveitlerde araştırılması bize hasta takip ve tedavisinde yarar sağlayabilir ve ayrıca bu hastaların sistemik yönden daha sıkı araştırılması, ileride gelişebilecek sistemik hastalıklar yönünden de daha sıkı takip edilmesine yol açacağı için de gerekli olduğu söylenebilir.

3) Romatizmal hastalıklar: Etyolojisi ortaya çıkarılabilen ön üveitler arasında spondiloartropatiler çok önemli bir yer tutmaktadır. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar arasında da en sık rastlanan hastalıklar juvenil romatoid artrit (JRA), AS ve reaktif artritlerdir (43). Hastaların %50'sinde özellikle de radyolojik bulguları olmayan ve bel ağrısı yakınması olmayan hastalarda ilk ön üveit atağında spondiloartropati tanısı konulamamakta, fakat takip edilen ataklar sonucunda ve ısrarlı araştırmalarla altta yatan nedenin inflamatuvar romatizmal bir hastalık olduğu ortaya çıkarılabilmektedir (44).

Klinikte ön üveitlerin etyolojisinde yer alan inflamatuvar romatizmal hastalıklar arasında en sık rastlanana AS'tir (43,45). AS'li hastaların %25'inde göz tutulumu olmaktadır (45). Bu hastaların %90'ında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (46). Erkeklerde üç kat daha fazla görülmektedir. Radyolojik bulguları sakroiliak eklem daralması ve sklerozdur. Göz tutulumu genelde ağırdır. Ön kamarada yoğun hücre ve flare ile birlikte kimi zaman hipopiyon da izlenebilir (47).

JRA üveitler içinde %6 oranında görülmektedir (48). Çocuklar arasında en sık rastlanan üveit nedenidir. Kronik seyirli, çift taraflı, nongranümatöz üveit şeklindedir (49). JRA'in üç temel klinik şekli vardır; sistemik poliartriküler ve oligoartriküler tutulumlardır. Göz tutulumu açısından en riskli olanı oligoartriküler tutulumdur, bunların içinde de en riskli grup oligoartriküler eklem tutulumu olan ve anti nükleer antikoru (ANA) pozitif olan kız çocuklarıdır (48). Hastalığın erken dönem bulgular, ön kamarada hücre ve protein sızıntısı olmasıdır, fakat protein sızıntısı kroniktir ve uzun süre devam edebilir, bu hastalığın bir aktivasyon bulgusu olarak kabul edilmemeli ve tedavi gerekliliği olarak görülmemelidir (50). Bu

hastalarda katarakt, band keratopati, glokom, makülopati ve fitizis bulbi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Reiter's sendromu artrit, konjonktivit ve üretritle karakterizedir. AS gibi HLA-B27 ile ilişkilidir. Bu hastalarda seyreden üveit selim seyirli olup, topikal steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında da sakroiliak eklem tutulumu gözlenmektedir. Bu hastalıklarda da sıklıkla HLA-B27 pozitif olarak bulunmakta ve ülseratif kolitlerde %10 oranında, Crohn hastalığında ise %2 oranında ön üveit izlenmektedir (51). Bu hastalardaki ön üveit iyi seyirlidir.

4) Fuchs heterokromik iridosikliti:

Adından da anlaşılacağı gibi hastalığın göz bulgusu iki göz arasındaki iris renginin farklı olmasıdır. Finlandiya'da tüm üveitler içinde görülme sıklığı %0.2 olarak saptanmıştır (52). İtalyada yapılan bir araştırmada ise %8.2 olarak hesaplanmıştır (53).

Muayenede tipik bir bulgu da keratik presipitatların şekli ve dağılımıdır. Diğer üveitlerin aksine, Fuchs heterokromik iridosiklitinde ince keratik presipitatlar, tüm endotelial yüzeye homojen olarak dağılmıştır. Hafif vitritis de olabilir. Arka segment bulguları belirgin değildir. Bu hastalarda sıklıkla ön kamara açısında ve iriste neovaskularizasyon tespit edilir. Bu hastalarda katarakt gelişimi yanında glokom komplikasyonu da gelişebilir.

5) Posner-Schlossman sendromu:

Hastalık tek taraflı, orta şiddette nongranümatöz iritis atakları ile birlikte akut göz içi basıncı yükselmeleri ile karakterizedir. Akut atak sırasında yüksek olarak saptanan göz içi basıncı ataklar arasında normal olarak tespit edilir (2).

6) Tübülointersitisiyel nefrit ve üveit sendromu:

Genellikle nefrit oluşumu, ön üveit oluşumundan önce görülür ve üveit oluşumundan bir yıldan daha fazla bir süre önce hastalarda nefrit gelişimi olmaktadır (54-56). Çocuklarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir (54). Ön üveit tipik olarak çift taraflı tekrarlayan ve nongranümatöz olsa da nadiren granümatöz ön üveit ve arka üveit de görülebilmektedir (57).

7) Lense bağlı üveitler:

Temelde üç başlık altında incelenebilir. Fakoantijenik üveitler, fakotoksik üveitler ve fakolitik glokomlardır.

8) Travmatik iritis:

Sık rastlanan ön üveitlerden biridir. Ön kamaradaki hücrelerin inflamatuvar hücreler mi yoksa hifemaya ait eritrositler mi olduğu ayırt edilmelidir. Eğer yalnızca travmaya bağlı ön üveit gelişmiş ise tedavide yalnızca sikloplejiklerin ve topikal steroidlerin kullanımı yeterlidir.

9) Schwartz sendromu:

Retina dekolmanından sonra, artmış göz içi basıncı ile birlikte geniş ön kamarası ve ön üveiti olması Schwartz sendromu olarak adlandırılmaktadır (58).

2.2.2 ORTA ÜVEİTLER (İNTERMEDİER ÜVEİTLER)

Orta üveit, üveitler arasında oldukça sık rastlanan bir diğer gruptur, üveitlerin %4.6-16'sını oluşturur (59-62).

Orta üveitler %85.8 oranında çift taraflı olup %28.5 oranında sistemik bir hastalıkla birlikte görülmektedir (62). Ayrıca %40 katarakt, %38.4 maküla değişiklikleri görülür.

Pars plana ve ora serrata üzerinde geniş beyaz opasitelerin (snowbank) olduğu ve en sık karşılaşılan orta üveit alt grubu pars planit olarak isimlendirilir. Orta üveitler içerisinde pars planit en sık rastlanan tip olup, Behçet, sarkoidoz, multiple skleroz, juvenil kronik artrit, akut interstisyel nefrit, idiopatik vitritis, diğer non enfeksiyöz orta üveitler; toksokariyazis, periferik toksoplazmozis, Lyme üveiti, tüberküloz, sfiliz, propiyonibacterium acnes başlıca enfeksiyöz nedenlerdir (63).

2.2.3 ARKA ÜVEİTLER

Gözün özellikle retina ve koroid katmanında olmak üzere arka segmentinde sınırlı kalan üveitler bu grup altında toplanmıştır. Geniş anlamda lensin arkasında kalan oküler inflamasyonlar arka üveit olarak adlandırılabilir (64).

Arka üveitlerde semptomlar oldukça farklılık gösterir. Vitreus bulanıklığı, görme bulanıklığı şikayeti ortaya çıkarırken, maküla kistoid ödemi geliştiğinde görme azalması şikayeti ortaya çıkar. Fokal vitreus opasiteleri, toksoplazma veya sitomegalovirüs retinitlerinde olduğu gibi hastanın uçuşan cisimlerden şikayetçi olmasına yol açar. Tek taraflı papillitlerde görme keskinliğinde azalma ve karanlık görme şikayeti olurken çoğu nedeni bilinmeyen korioretinopatide görme azalması olmaksızın kör noktanın genişlemesi veya görme alanında daralma şikayeti olur.

Tablo 1. Orta üveitle seyreden hastalıklar

Pars planit	Multiple skleroz
Sarkoidoz	Tüberküloz
Sifiliz	İridosiklit
Fuchs heterokromik iridosikliti	Akut interstisiyel nefritis
İdyopatik vitritis	Irvine Gass sendromu
Amiloidozis	Birdshot korioretinopati
Whiple's hastalığı	Toksokariyazis
Multifokal koroidit	Lyme üveiti
Periferik toksoplazmozis	Behçet
HTLV1	

Bu hastalardan detaylı hikaye alındıktan sonra yapılacak olan sistemik göz muayenesinden taviz vermemek son derece önemlidir. Ön segment biyomikroskopisini takiben ön vitreus; inflamatuvar hücreler, pigment hücreleri, kan hücreleri yönünden değerlendirilmeli ve mutlaka not alınmalıdır. Vitreustaki hücreler sayılarına göre sıfırdan dört pozitif kadar derecelendirilir:

Evre 0: Arka kutup tamamen seçiliyor.

Evre 1: Arka kutup detayları hafifçe bulanık.

Evre 3: Arka kutup detayları çok bulanık.

Evre 4: Sadece optik disk silüeti seçilebiliyor.

Evre 5: Arka kutup hiç seçilemiyor.

Tablo 2. Arka üveit yapan nedenler.

Fokal Retinitler	Multifokal Retinitler	Fokal koroiditler	Multifokal koroiditler
Toksoplazma	Sifiliz	Toksokariazis	Histoplazmozis
Rubella retiniti	Sarkoid	Tüberkülozis	Sempatik oftalmi
Onkoserkiasis	Herpes simpleks virüs	Nokardiazis	Vogt-Koyanagi-Harada
Sistiserkozis	Sitomegalovirüs	Üveit maskeli send.	Sarkoidozis
Üveit maskeli send.	Kandidiazis	Nedeni bilinmeyen korioretinopatiler	
Meningokokkozis	Serpijinöz, Birdshot, Multifokal korioretinopati,		
Üveit maskeli sendromlar (Sistemik lenfoma, lösemi, amiloidoz, paraneoplastik sendromlar, intraoküler maligniteler)			

2.2.4 PANÜVEİTLER

Panüveitler tüm göz dokularının tutulduğu, koyun yağı keratik presipitatlar ve iris nodülleriyle karakterize, genellikle enfeksiyöz olmayan granümatöz inflamasyonlardır. Ancak enfeksiyöz bazı hastalıklar da panüveitle seyredebilirler. Tüm üveitler arasında panüveitlerin görülme insidansı, bölgesel farklılıklarla %0,8-38 arasında, ortalama %16 oranında görülmekte olup, nonenfeksiyöz / enfeksiyöz oranı 10/1 olarak ve çift taraflılık 3/1 oranında bildirilmektedir (7,14,17,62).

Tablo 3. Panüveitler İmmünolojik ve granüloamatöz hastalıklar

Behçet	Sarkoidoz
Sempatik oftalmi	Vogt-Koyanagi-Harada
SLE	HLA-B27 üveiti
Poliarteritis nodoza	

Tablo 4. Panüveitler enfeksiyöz hastalıklar

Bakteriyel panüveitler	Tüberkülozis
Sifiliz	Leptospirozis
Brusellozis	Lyme
Onkoserkiazis	Toksoplazma
Toksokariazis	Mantar
Sistemik kandidiazis	

Tablo 5. Panüveitler nedeni bilinmeyen hastalıklar

İdyopatik panüveitler	Panüveitli multifokal koroidit
Ailevi Akdeniz ateşi	Lökositoklastik vaskülit
Kikuchi-Fujimoto hastalığı	Mevsimsel hiperakut panüveit

Tablo 6. Panüveitler üveit maskeli sendromlar

Göz içi lenfomalar	Göz içi lösemiler
Paraneoplastik sendromlar	Skleritler
Juvenil Romatoid Artrit	Kedi tırnağı ateşi
Lens ilişkili üveitler	

2.3 ÜVEİTLERDE İLAÇ TEDAVİSİ

Üveitlerde çok kesin etkili ve çok parlak bir tedavi yöntemi henüz elimizde bulunmadığı ve hastalığında kronik seyirli, nükslerle seyredabilen ve kimi zaman da prognozu kötü olabilen bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, aslında tedavide en önemli adımın, hasta ile iyi bir uyum sağlamak olduğu ortaya çıkmaktadır. Hasta ile ilk karşılaştığında, ayrıntılı bir öykü alınıp muayenesi

yapıldıktan sonra daha gerekli araştırmaları yapılırken, hastaya hastalığı hakkında ayrıntılı bilgiler verilmesi, istenen tetkiklerin ne amaçla istendiği, düşünölen olası tanılar ve planlanan takip ve tedavi öngöröleri uygun bir dille anlatılmalı ve hastanın bu uzun tetkik ve tedavi maratonunda elden geldiğince uyumlu davranması sağlanmaya çalışılmalıdır.

2.3.1 KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler üveit tedavisinde kullanılan ana ilaçlardan biridir. Üveit tedavisinde özellikle antiinflamatuvar etkilerinden yararlanılmak üzere, topikal, enjekte edilebilen ve oral formları hem sık, hem de yoğun olarak kullanılan ana ilaçlardır.

Topikal steroidler esas olarak ön üveitlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat afak ve psödoafak olan hastalarda da kimi zaman arka segment hastalıklarındaki etkileri nedeniyle tercih edilebilmektedir. Çok çeşitli topikal steroid damlaların arasında en sık kullanılanları deksametazon, prednisolone, hidrokortizon, florometalon gibi etken maddeler içeren damlalardır ve zaman geçtikçe bu listeye yeni, daha etkin antiinflamatuvar etkileri ve daha az yan etkileri olan yeni ilaçlar eklenmektedir (65-68). Rimeksolon %1'liğin üveit tedavisinde prednisolone asetat %1'lik kadar etkin olduğu fakat ondan daha az yan etkileri göröldüğu bildirilmektedir (68).

Bir diğer kortikosteroid uygulama şekli olan ilacın perioküler dokulara enjeksiyonu ise genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, daha hızlı etki elde etmek ve ilacın arka segmente etkilerinden yararlanmak üzere yapılmaktadır.

Non-enfeksiyöz kökenli üveitlerin tedavisinde oral kortikosteroidlerin kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Oral kortikosteroidler genellikle 1 mg/kg/gün olarak başlanmaktadır. Eğer çok hızlı ve etkin bir tedavi amaçlanıyorsa intravenöz metilprednisolone asetat, sodyum süksinat günlük toplam 1 gr olarak üç gün ard arda verildikten sonra oral kortikosteroid tedavisine geçilir. Tipik olarak yüksek doz oral kortikosteroid tedavisi 1 aydan fazla devam etmez. Eğer yüksek doz oral steroid tedavisine rağmen hastanın klinik bulguları kötöleşirse ve 2-4 hafta kullanımdan sonra hala beklenen cevap alınamazsa ve 4 haftalık yüksek doz oral steroid kullanımından sonra inflamasyon tamamen düzelmezse tedaviye immunosupresif

ilaç eklenebilir. Yeterli etki elde edildikten sonra steroid dozu giderek azaltılmalı ve eğer olanaklı ise uzun dönemde kesilmelidir. Doz azaltılması sırasında hastalığın tekrar alevlendiği gözlenirse, doz tekrar yükseltilir ve sakinleşmesi 1 ay daha beklenir ve tekrar doz azaltılması denir. Enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, osteoporoz, glokom ve katarakt gelişimi yönünden sıkı takip gereklidir (69).

2.3.2 NONSTEROİD ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR

Üveitlerde prostoglandin salınımını önlemenin klinik üzerinde yararlı etkileri olabilir (70). Üveitlerin tedavisinde kullanımı sınırlı kalmıştır ve topikal steroidlerin etkilerine yakın etkinlik tespit edilmiştir (70,71). Bu ilaçların kullanımında en belirgin etki, juvenil romatoid artritlerde ortaya çıkmakta ve bu hastalarda üveit ataklarının sıklığını belirgin ölçüde azaltmaktadır (72).

2.3.3 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ BASKILAYAN İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar antimetabolitler, T-hücre inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar olarak sınıflandırılabilirler. Antimetabolitler arasında azothiopurin (İmmüran), methotrexate (Rheumatrex) ve mycophenolate mofetil (Cellcept) sayılabilir. T-hücre inhibitörleri ise siklosporin (Sandimmun, Neoral), tacrolimus (Prograf)'dur. Alkilleyici ajanlara ise siklofosamid (Cytosan) ve klorambusil (Leukeran) örnek verilebilir. Üveit tedavisinde steroidlerin hızı ve etkin baskılama özelliklerinden yararlanmak için tedavinin hemen başında kullanılır, immünsüpresiflerin etkisi ise uzun dönemde yavaş yavaş ortaya çıkar. Bu nedenle oral kortikosteroid tedavisi alan bir hastada tedaviye immünsüpresif eklenmesi kararı verildiğinde, immünsüpresif ilacın eklenmesinden 4-8 hafta sonra, eğer hastalık sessizse, steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir.

Yoğun sistemik yan etki ve kullanım zorlukları da göz önünde bulundurularak, immünsüpresif ilaçlarla yapılan tedaviler çoğu zaman steroidlerle yeteri kadar kontrol altına alınamayan ve yüksek körlük riski taşıyan hastalarda, neredeyse son seçenek olarak baş vurulan tedavi metotlarıdır (73).

Siklosporin A:

Son zamanlarda göz içi inflamatuvar olaylarda 2-5 mg/kg/gün'lük oral dozun yeterli etkiyi sağladığı yönünde bulgular vardır ve genellikle tercih edilen dozlar bu aralıkta yer almaktadır. Özellikle Behçet hastalarında siklosporin tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir (74). Behçet hastalarında 2 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda bile çok iyi sonuçlar elde edilmesi ve bu hastaların neredeyse %86'sında iyi bir yanıtın elde edilmiş olup %43'ünde de atakların tamamen kaybolmuş olması bu hastalarda neredeyse steroid yerine ilk tercih olarak siklosporin önerilmesine yol açmıştır. (74).

Azothiopurin:

Oral kullanımı 1-3 mg/kg/gün'dür, fakat en etkili dozu 2 mg/kg/gün gibi gözükmektedir. Antiinflamatuvar etkilerinden yararlanılmak üzere üveitlerde kullanımı gündeme geldiğinde steroidlerle birlikte kronik üveitlerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (75). Behçet hastalarında göz tutulumunda hem inflamasyonu geriletmiş, hem de atak sıklığını azaltmıştır. Sempatik oftalmi, VKH hastalığı ve pars planitte de azatiopirin kullanımının hastalık üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır (76).

Metotreksat:

B ve T hücreleri üzerine kuvvetli inhibe edici etkileri bulunması nedeniyle şiddetli endojen üveitlerde kullanılabilir. Bunun yanı sıra çocuklarda kullanımının görece olarak güvenli olması nedeniyle juvenil romatoid artritlerde de yaygın olarak kullanılabilir (77,73). Genellikle tek dozda olmak üzere haftada bir 7,5-25 mg dozunda kullanılırsa da en sık kullanılan dozu haftada bir 15 mg'dır.

2.3.4 POTANSİYEL YENİ TEDAVİLER

- 1- AntiTNF- α tedavisi (Infliximab, etanercept.) (78).
- 2- HLA-B27 peptid oral tolerans tedavisi (B27PD) (79).
- 3- Antibiyoterapi (sulfasalazine, ciprofloksacin) (80,81)
- 4- Sitokinler, kemokinler, hücre adezyon molekülleri, co-stimulatuar moleküller, ve T-hücre subgrupları ise ümit vadeden tedavi modaliteleridir (82-84).

2.4 MAJOR HİSTOKOMPATİBİLİTE KOMPLEKSİ (MHC)

Kanlarında beyaz küre taşıyan canlılara ait hücrelerin yüzeyinde tanımlayıcı glikoprotein yapıları izlenmektedir. Bunlar major histokompatibilite (doku uygunluk) antijenleridir. İnsanlardaki MHC proteinleri ise human lökosit antijen (HLA) olarak adlandırılmaktadır. Bunlar hücre yüzeyinde yer alırlar ve çeşitli immünolojik işlevlere doğrudan katılmak yolu ile insan bağışıklık sistemine katkıda bulunurlar. HLA antijenleri otozomal kromozom 6'nın kısa kolunda yerleşen kompleks bir genetik loküs tarafından kontrol edilir.

Temel olarak iki sınıfta incelenirler.

I. Sınıf MHC : HLA-A, HLA-B, HLA-C

II. Sınıf MHC: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

I. sınıf HLA molekülleri çekirdekli hücrelerin hücre membranlarının yüzeyinde yer alırken, II. sınıf HLA molekülleri özellikle immün sistemde aktif olarak yer alan ve antijeni sunabilme özelliği taşıyan hücrelerin membranlarında yer almaktadır. Sınıf I MHC antijenleri sitotoksik efektör T hücrelerine (Tc) antijenin sunulması için gereklidir (85). Sınıf II MHC molekülleri olmadan ise yardımcı T hücrelerine (Th) antijenin sunulması işlemi gerçekleştirir. (86). Tc, Th ve hedef hücre arasında histokompatibilite mutlak bir gerekliliktir ve bu fenomen MHC restriksiyonu olarak bilinir (87).

Daha sonra ayrıntılı olarak inceleneceği gibi HLA sistemi ile hastalıklar arasındaki bağlantılar dört temel hipotezle açıklanmaktadır.

Bunlardan bir tanesi HLA'ların yalnızca özgül bir takım etyolojik ajanları veya enfeksiyöz ajanları sunan birtakım moleküller olmasıdır. Bu nedenle yalnızca belli HLA yapısına sahip olan insanlar bu hastalıklara maruz kalabilmektedir. HLA yapısı genetik özelliklerle de yakından ilintili olduğundan hem genetik özellikler hem çevre koşulları, hem de dışarıdan alınan bazı tetikleyici etkenler (enfeksiyon etkenleri gibi) hastalık gelişiminde rol oynamaktadır.

Bir diğer teoriye göre ise bir bakteriyel antijen ile HLA molekülünün bir parçası arasında moleküler benzerlik olduğu ve bu durumun çapraz yanıtı yolu ile otoimmün hastalıkların ortaya çıktığıdır.

Üçüncü teori ise T-hücre antijen reseptörünün esas duyarlılık noktası olduğudur. Özgül T-hücre reseptörü gene özgül bir HLA kullandığına göre HLA ve T-hücre antijen reseptör çeşitliliği arasında kuvvetli bir ilişki olmalıdır.

Dördüncü teori de bu çapraz yanıt olasılıklarını gözardı ederek belli HLA

yapısına sahip bireylerde bağışık yanıtın daha alevli ve gürültülü bir şekilde seyrettiği öngörüsüne dayalıdır.

HLA sistemleri, antijen sunan hücrelerle T hücreleri arasında antijenin tanınmasında kritik rol oynadıkları için hücreler arası haberleşme sistemi olarak bilinirler. Belirli bazı HLA antijenlerinin bazı üveit tipleriyle birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. HLA-B51'in BH, HLA-B27'nin AS, HLA-B29'un birdshot retinokoroidopati ile yüksek oranda birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Bu birliktelik üveit gelişiminde yüksek oranda genetik yatkınlığın olduğunu ispatlamaktadır (88)

Tablo 7. Çeşitli göz hastalıkları ve ilişkili oldukları HLA tipleri*

Behçet hastalığı	HLA-B51, HLA-B*5101
Vogt Koyanagi Harada Sendromu	HLA-DRB1*0405, HLA-DQB1*0401, HLA-DR1, HLA-DR4
Sempatik oftalmi	HLA-DR4, HLA-DR53, HLA-DRB1*0405, HLA-DQB1*0401
Sarkoidoz	HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRB*1101, HLA-B1*1201, HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*0802, HLA-DRB3*0101
Juvenil romatoid artrit	HLA-DRB1*1404, HLA-DRB1*0101, HLA-DQA1*0101, HLA-DR4
Birdshot retinokoroidopati	HLA-A29
Pars planit	HLA-DR2, HLA-DR15
Akut ön üveit	HLA-B27
Reiter sendromu	HLA-B27
Orta üveit	HLA-B8, HLA-B51, HLA-DR2, HLA- DR15
Multiple skleroz	HLA-B7, HLA-DR2
Retina vaskülit	HLA-B44
*89,90 kaynaklarından alınmıştır.	

2.5 HLA ÖZELLİKLERİ VE ÜVEİT

Tüm immünolojik hastalıklarda olduğu gibi bugüne kadar üveitlerin de bir takım HLA özellikleri ile ilişkisi ilgi odağı olmuş ve kimi hastalıklarda kuvvetli ilişkiler gösterilirken kimilerinde ise böyle bir bağlantı kurulamamıştır.

Aslında HLA-B51 ve BH ilişkisi belki de yıllar boyu en dikkat çekici bağlantı olmuştur. Çeşitli etnik topluluklarda değişik oranlarda gösterilen bu ilişki özellikle bazı (Japonlar, Yunanlılar ve İspanyollar'da) ırklarda ve de özellikle HLA-B*5101 alt grubunda neredeyse %98'e varan oranlarda pozitif olarak gösterilmektedir (89-92).

Kimi etnik gruplarda VKH hastalığı ile HLA-DR4 ilişkisi çok kuvvetli bulunurken, kimilerinde daha zayıf olarak tespit edilmiştir (93,94). HLA-DR4 antijeninin DRB1 geni tarafından kodlanan β zinciri polimorfiktir ve DRB1*0401'den DRB1*0427'ye kadar uzanan 27 tane alt grubu vardır. Bunların da dağılımında ırklara göre birtakım farklılıklar tespit edilmektedir. VKH hastalığının patogenezi incelendiği zaman bu hastalıkta CD+ T hücrelerin infiltrasyonu ile özellikle melanositlerin harabiyete uğradığı saptanmaktadır. Bu hastaların kanından elde edilen CD+ HLA-DR+ melanoma özgül T lenfositlerin melanoma hücreleri üzerinde kuvvetli sitotoksik etkileri saptanmıştır (95).

Aslında HLA tiplendirmesi ile üveit ilişkisinin çok kuvvetli olarak bulunduğu belki de en eski hastalık akut ön üveittir (96). Bu hastaların yaklaşık %50'sinde HLA-B27 pozitif olarak bulunmaktadır. Bu arada HLA-B27 pozitifliği ile Yersinia veya Klebsiella enfeksiyonları arasındaki üveit geliştirme ilişkisi, enfeksiyonların da üveit gelişiminde moleküler benzerlik yolu ile etkin olabileceği hipotezlerinin ortaya atılmasına yol açmıştır (97,98).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Gaziantep üniversitesi tıp fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 71 üveit hastası çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların izlem süresi 4 ay ile 12 ay arasında değişmek üzere ortalama olarak 7.5 aydır. Hastalar öncelikle HLA- B27 pozitif ve HLA- B27 negatif olmak üzere iki guruba ayrıldı.

Çalışma kapsamına dahil edilen hastalar:

- 1- İdyopatik nonspesifik üveit,
- 2- İdyopatik (immünolojik) spesifik üveit nedenleri,
 - HLA-B27 ile ilişkili ön üveit,
 - Pars planit,
 - Fuchs' heterokromik iridosikliti,
- 3- Sistemik hastalıklarla ilişkili üveit,
 - İnfeksiyöz hastalıklar,
 - Noninfeksiyöz hastalıklar,
 - İmmünolojik hastalıklar.

Çalışma kapsamına dahil edilmeyen hastalar:

- 1- Postoperatif üveit,
- 2- Travmatik üveit,
- 3- Tedaviyi yarım bırakan hastalar,
- 4- Üveiti taklit eden sendromlar (Sistemik lenfoma, lösemi, amiloidoz, paraneoplastik sendromlar, intraoküler maligniteler).

Hasta seçiminde kriterler:

Öyküde hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi araştırılmış, hasta daha önce üveit atağı geçirmişse bunun zamanı, ne şekilde tedavi edildiği konusunda bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Hastaların yaşları, ilk atak sırasındaki yaşları, cinsiyetleri, geçirdikleri atak sayıları, hastalığın hangi gözü etkilediği, rekürrens, eklem ağrısı, bel ağrısı, sorgulandı ve bulgular kaydedildi. Oftalmolojik muayenede düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, biyomikroskopik inceleme, aplanasyon tonometre ile GİB ölçümü, direkt

oftalmoskop ve Goldmann'in üç aynalı fundus kontakt lensi ile arka segment incelemesi yapıldı. Atak sırasında görülen klinik bulgulardan koyun yağı K.P. 'lar, ön kamarada 3+ ve üzerinde hücre, ön kamarada fibrin eksuda, posterior sineşi, GİB'da yükselme (>21mmHg), tedavi şekli kaydedildi. Üveit komplikasyonları açısından; katarakt, posterior sineşi, kistoid maküla ödemi, görmede iki sıra veya üzerinde azalma varlığı araştırılarak kaydedildi. Hastaların laboratuvar incelemeleri yapılmış ve ASO, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Her iki grup üveit etyolojisi ve atak sırasında gözün hangi segmentinin tutulduğu incelenerek karşılaştırıldı. Hastalar Uluslararası Üveit Çalışma Gurubunun belirlediği kriterlere göre ön, orta, arka ve panüveitli olmak üzere dört guruba ayrılarak sınıflandırıldı (59). Son üç ay içerisinde başlayan hastalıklar akut üveit olarak değerlendirildi diğerleri ise kronik gurubuna dahil edildi. Birden fazla akut üveit atağı geçiren hastalar rekürren üveit kabul edildi. Aynı anda iki gözü birden üveit atağı geçiren hastalar bilateral üveit hastası olarak değerlendirildi.

Hastaların tümünde HLA-B27 tiplmesi, kan, periferik yayma, sedimentasyon, ön-arka akciğer grafisi (tüberküloz, sarkoidoz), iki yönlü lumbosakral grafi (ankilozan spondilit), sakroiliak grafi (ankilozan spondilit), VDRL (sfiliz), ASO (romatizmal hastalıklar), CRP (romatizmal hastalıklar) ve idrar incelemeleri (Reiter sendromu, DM) yapılmıştır.

HLA-B27 tiplmesinde PCR yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde öncelikle DNA izolasyonu ve amplifikasyon yapılmakta ve sonrasında jel elektroforezi kullanılarak elde edilen materyal UV ışıkta okunarak HLA tiplmesi yapılmaktadır.

Tablo 8. Hollander'e göre ankilozan spondilit için tanı kriterleri*:

-
- 1- İstirahat ile geçmeyen ve üç aydan fazla süredir devam eden bel ağrısı
 - 2- Göğüs kafesinde ağrı ve tutukluk
 - 3- Göğüs ekspansiyonunda limitasyon
 - 4- Bel hareketlerinde limitasyon
 - 5- İritis bulgusu veya öyküsü
 - 6- Radyografik açıdan bilateral sakroileit
 - 7- Radyografik açıdan sindesmofitler.
-

*Tanı için ilk beş kriterden dördü ya da altıncı kriter yanında diğerlerinden bir tanesinin olması yeterlidir.

Her hasta standardizasyon için iki göz hekimi tarafından değerlendirilmiş ve üveit etyolojisinin araştırılması açısından fizik tedavi rehabilitasyon uzmanı tarafından klinik, laboratuvar ve röntgen bulguları ile değerlendirilmiş ve ankilozan spondilite tanı için Hollander'in belirlediği kriterler kullanılmıştır (99) (Tablo 8).

Tedavide topikal damla olarak %1'lik deksametazon suspansiyonu kullanılmıştır. Topikal kortikosteroid tedavisinde maksimal doz olarak saat başı bir damla olarak önerilmiştir. Sikloplejik ajan olarak %1'lik sikloptolat ve gereken hastalarda %1'lik tropikamid ve fenilefrin kullanılmıştır. Oküler semptomları daha ağır olan hastalarda kortikosteroid ve/veya sikloplejik ajanlar ön sub-Tenon enjeksiyon yoluyla verilmiş ve yine yeterli cevap alınamayan hastalarda ve bilateral üveitli hastalarda 1 mg/kg dozda oral prednizolon kullanılmıştır. Bu şekilde uygulanan maksimum oral steroid tedavisi hastanın cevabına göre tedricen azaltılarak kesilmiştir. Uygulanan maksimum steroid tedavisine bir ay sonunda yanıt vermeyen hastalara immüsupresan tedavi olarak Siklosporin-A (2-5 mg/kg/gün) ve Azothiopürin (1-2 mg/kg/gün) kombinasyonu başlanmıştır. Komplikasyon görülen hastalarda ek olarak komplikasyonlara yönelik tedavi uygulanmıştır. GİB'da yükselme olan hastalarda beta blokör damlalar kullanılmış, kistoid maküla ödemi görülen hastalarda ise oral indometazin tedaviye eklenmiştir. Ön sub-Tenon enjeksiyon uygulanırken hasta aşağı bakar pozisyona getirilmiş, üst temporal kadrandan sub-Tenon bölgeye 40 mg Triamsinolon Asetonide enjeksiyonu yapılmıştır.

Klinik özellikler bakımından HLA B27 pozitif ve HLA B27 negatif grupların karşılaştırmasındaki istatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı ile Chi-Square testi kullanılmıştır. Yaş gruplarına göre dağılımın incelenmesinde ise T testi uygulanmıştır. Bu çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel yönden anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

4- BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 71 üveit hastasının 15 (%21)'i HLA-B27 pozitif bulunmuştur. HLA-B27 pozitif ve negatif hastaların özellikleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularının da klinik özellikler

Klinik Özellikler	HLA-B27 (+) (n=15) %21		HLA-B27 (-) (n=56) %79	
	Sayı	%	Sayı	%
İlk atağın görülme yaşı ^α	30.8		30.6	
Cinsiyet ^α				
Erkek	11	73	29	51
Kadın	4	27	27	49
Gözlenen atak sayısı ^α	2.4		3.4	
Bilateral tutulum [#]	1	6	24	42
Rekürrens ^α	2	13	16	28

^α: p>0.05

[#]: p<0.05

HLA-B27 pozitif hastalarda ilk atağın görülme yaşı ortalama olarak 30.8 yıl, HLA-B27 negatif hastalarda ise 30.6 yıl'dır. Rekürren atakla başvuran hastalarda ilk atağın zamanı öyküden öğrenilmiştir. HLA-B27 negatif hastalarda ilk atağın daha erken yaşta olduğu gösterilmişse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05).

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında HLA-B27 pozitif gruptaki 15 hastanın 11'inin (%73) erkek olduğu, HLA-B27 negatif grupta ise 56 hastanın 29'unun (%51) erkek olduğu görülmüştür. Erkek hasta oranı arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

HLA-B27 pozitif hastaların %6'sında bilateral tutulum görülürken HLA-B27 negatif hastalarda bu oran %42'ye çıkmaktadır. HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasındaki bilateral tutulum oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 9)

Kontrol altındaki hastalarda ön kamarada inflamasyon belirtileri yokken tedavi altındayken veya değilken ön kamarada mükerrer inflamasyon olması rekürrens olarak kabul edilmiştir. Takip süresince her iki grupta da bazı hastalarda rekürrens gözlenmiştir. Kliniğimizde görülen ve hastaların eski medikal kayıtlarından öğrenilen ataklar bir arada değerlendirildiğinde HLA-B27 pozitif hastaların 2'sinde, HLA-B27 negatif hastaların ise 16'sında üveit atağı gözlenmiştir. HLA-B27 pozitif hastaların %13'ünde, HLA-B27 negatif hastaların ise % 28'inde rekürrens olduğu saptanmıştır. Rekürrensin HLA-B27 negatif grupta daha fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda atak sırasındaki göz bulguları arasındaki farklılıklar tablo 10'da sunulmuştur. Keratik presipitatlar HLA-B27 pozitif grupta 2 hastada (%13) görülürken, HLA-B27 negatif hasta grubunda 4 hastada (%7) oranındadır ve bu fark anlamlı bulunmamıştır. HLA-B27 pozitif hastalarda görülen keratik presipitatların genellikle ince tipte olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularında atak sırasındaki göz bulguları

Atak sırasındaki göz bulguları	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Ön kamarada fibrin eksuda #	7	46	8	14
Ön kamarada 3+ ve üzerinde hücre (hipopiyon) ^a	6	40	8	14
Posterior sineşi ^a	4	26	17	30
Keratik presipitatlar ^a	2	13	4	7

^a: $p>0.05$

*: $p<0.01$

#: $p<0.05$

Ağır ön üveit için kriter olan ön kamarada üç pozitif ve üzerinde hücre HLA-B27 pozitif hastaların 6'sında (%40), HLA-B27 negatif hastaların ise 8'inde (%14) görölmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ön kamarada fibrin eksuda oluşumu HLA-B27 antijeni taşıyan grupta 7 (%46) hastada tespit edilirken diğer grupta 8 (14) hastada gözlenmiştir. Bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 10)

Akut atak sırasında posterior sineşi HLA-B27 pozitif hastaların %26'sında, HLA-B27 negatif hastaların ise %30'unda görölmüştür. Bu fark istatistiksel açıdan önemsizdir ($p>0.05$).

HLA-B27 pozitif hastalarımızın %13'ünde, HLA-B27 negatif hastaların ise %19'unda GİB'nın 21 mmHg'nın üzerinde çıkmıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemsizdir ($p>0.05$).

Tablo 11. HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularında uygulanan tedavi protokolü

Tedavi protokolü	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
Topikal tedavi *	11	73	19	34
Sistemik k.s. gerekliliği *	4	26	38	67
Perioküler enjeksiyon ^a	1	6	15	26
İmmüsupresan tedavi ^a	0	0	6	10

^a: $p>0.05$

*: $p<0.01$

GİB'ta yükselme görölen hastaların hepsinde %0.5'lik timolol maleat veya %0.5'lik betaksolol ile GİB kontrol altına alınmıştır. Üveit atağı sonlanıp tedavi kesildikten sonra GİB yüksekliği hiçbir hastada sebat etmemiştir.

Yalnızca topikal deksametazon suspansiyonu ile tedavi HLA-B27 pozitif hastalardaki atakların %73'ünde, HLA-B27 negatif gruptakilerin ise %34'ünde yeterli olmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). HLA-B27 pozitif gruptaki atakların %6'sında, diğer gruptakilerin ise %26'sında perioküler kortikosteroid enjeksiyonu gerekli olmuştur. Bu yönden iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11)

Oral kortikosteroid HLA-B27 pozitif grubun %26'sında, HLA-B27 negatif grubun ise %67'sinde kullanılmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0.01$).

İmmüsupresif tedavi olarak Siklosporin-A ve Azotiopürin kombine tedavisi yalnızca HLA-B27(-) 6 (%10) hastada kullanılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 12, üveit sonrası görülen oküler komplikasyonları göstermektedir. Katarakt HLA-B27 pozitif hastaların birinde, HLA-B27 negatif hastaların ise 23'ünde görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Maksimal medikal tedaviye rağmen posterior sineşi HLA-B27 pozitif grubun %20'sinde, HLA-B27 negatif grubun ise %26'sında görülmüştür ve bu fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur. HLA-B27 pozitif hastalardan birinde diğer grupta ise 4 hastada vitritis saptandı. Papillit ise HLA-B27 pozitif grupta hiç rastlanmazken negatif hastalardan 3'ünde tespit edilmiştir ve her iki parametre de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12. Üveitte görülen oküler komplikasyonlar

Oküler komplikasyonlar	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	Sayı	%	Sayı	%
Papillit ^α	0	0	3	5
Vitritis ^α	1	6	4	7
Katarakt ^α	1	6	23	41
Kistoid maküla ödemi ^α	2	13	20	35
Oküler hipertansiyon (>21mmHg) ^α	2	13	11	19
Posterior sineşi ^α	3	20	15	26
Görmede iki sıra veya üzerinde azalma [#]	4	26	36	64

^α: $p>0.05$

[#]: $p<0.05$

Kistoid maküla ödemi HLA-B27 pozitif hastalardan 2 (%13)'sinde görülürken HLA-B27 negatif gruptaki hastaların 20 (%35)'sinde saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). HLA-B27 pozitif hastalardan birinde muhtemel bir arka vitre dekolmanına bağlı

retinal yırtık geliştiği tespit edildi. Hastada başka bir predispozan faktöre rastlanmadı.

Görme azlığı üveitle ilgili olmayan nedenlere bağlanan hastalar çıkarıldıktan sonra görme keskinliğinde iki sıra ve üzerinde azalma HLA-B27 pozitif grupta 4 (%26) hastada görülürken, HLA-B27 negatif grupta 36 (%64) hastada ortaya çıkmıştır ve aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 12).

Romatolojik inceleme sonucunda 3 hastada ankilozan spondilit olduğu ve bu hastaların hepsinin HLA-B27 antijeni taşıdığı görülmüştür. Bu 3 hasta HLA-B27 pozitif hastaların %20'sini oluşturmaktadır ve HLA-B27 negatif hastalarla aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Üveitli olgularda romatolojik inceleme sonuçları

	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
Ankilozan spondilit *	3	20	0	0
Eklem ağrısı #	5	33	5	9
Bel ağrısı ^β	8	53	4	7

^β: $p=0.001$

*: $p<0.01$

#: $p<0.05$

Bel ağrısı şikayeti HLA-B27 pozitif hastaların % 53'ünde HLA-B27 negatif hastaların ise %7'sinde vardır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Eklem ağrısının ise HLA-B27 pozitif grupta %33, HLA-B27 negatif grupta %9 oranında olduğu görülmüş ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 13) .

VDRL üveitli hastaların tümünde negatif bulunmuştur. ASO, CRP ve sedimentasyondaki yükselmeler tablo 5'de gösterilmiştir. Sedimentasyon HLA-B27 pozitif grupta 5 (%33), negatif grupta ise 9 (%16) hastada yüksek bulunmuştur. CRP konsantrasyonunda artış HLA-B27 pozitif hastaların 6 (%40)'sinde, negatif hastaların ise 10 (%18)'unda görülmüştür. Ankilozan spondilitli HLA-B27 pozitif olan üç hastanın ve CRP konsantrasyonundaki artışın sedimentasyon yüksekliği ile birlikte olduğu görülmüştür (Tablo 14).

ASO titreleri HLA-B27 pozitif hastaların 4 (%26)'sında, negatif hastaların ise 10 (%18)'unda yüksek bulunmuştur. Ankilozan spondilitli üç hastanın yalnızca birinde ASO titresi yüksek bulunmuştur.

HLA-B27 negatif grupta 20 hasta (%36) Behçet hastası olarak kabul edilmiştir; diğer grupta ise hiç Behçet hastasına rastlanmamıştır (Tablo 6). Behçet hastalığının her iki grupta görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 14. Üveit atağı sırasında ASO, CRP ve sedimentasyonda artma olan olgular

Laboratuar bulguları	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
ASO'da yükselme ^a	4	26	10	18
Sedimentasyonda yükselme ^a	5	33	9	16
CRP'de yükselme ^a	6	40	10	18

^a: $p>0.05$

HLA-B27 pozitif grupta 11 (%73) hastada etyoloji idyopatik olarak değerlendirilirken; HLA-B27 negatif grupta ise 18 (%32) hastada etyoloji tespit edilememiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

HLA-B27 negatif hastaların 9 (%16)'unda toxoplazma, 3 (%5)'ünde Fuch's heterokromik iridosikliti, 4 (7)'ünde Herpes Simpleks Keratoüveiti, 1 (%2)'inde Eales hastalığı ve birinde de Juvenil Romatoid Artrit tespit edilirken, HLA-B27 pozitif grupta etyolojide bu hastalıklara rastlanmamıştır. Bu hastalıklar açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Ön üveiti olan hastaların 11'inde (%35), panüveiti olan hastaların ise 4'ünde (%16) HLA-B27 pozitif olarak bulunmuş; orta ve arka üveitlerde ise HLA-B27 negatif saptanmış ve bu dört grup arasında anterior üveitlerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde HLA-B27 ile ilişkisi bulunmuştur ($p<0.05$)

HLA-B27 pozitif hastaların 11'inde (%73) negatiflerin ise 4'ünde (%7) ön üveit saptanmıştır. HLA-B27 pozitif grupta ön üveitlerin diğerlerine oranla bu kadar sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Orta ve arka üveitlere HLA-B27 pozitif grupta hiç rastlanmazken negatif gruptaki hastaların 8'i

(%15) orta üveit, 18'i (%32) ise arka üveit tanısı almıştır. HLA-B27 pozitif gruptaki hastaların 4'ü (%27), negatif gruptakilerin ise 26'i (%46) panüveit tanısı almıştır (Tablo 16).

Tablo 15. Üveitli hastaların etyolojik sınıflandırması

Etyolojik sınıflandırma	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
Juvenil Romatoid Artrit ^α	0	0	1	2
Eales ^α	0	0	1	2
Fuch's ^α	0	0	3	5
Herpes ^α	0	0	4	7
Toxoplazma ^α	0	0	9	16
Behçet [#]	0	0	20	36
Ankilozan Spondilit [*]	3	20	0	0
İdyopatik [*]	12	80	18	32

^β: p=0.001

*: p<0.01

#: p<0.05

^α: p>0.05

Tablo 16. Hastaların üveit tipine göre sınıflandırılmaları

Üveit tipi	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
Orta üveit	0	0	8	15
Arka üveit	0	0	18	32
Panüveit	4	27	26	46
Ön üveit [#]	11	73	4	7

#: p<0.05

5- TARTIŞMA

Hastalarımızın hepsi Güneydoğu Anadolu Bölgesinden değişik hastanelerden ve illerden kliniğimize sevk edilen hastalardı ve bu bölgede homojen bir dağılıma sahiplerdi. Bunda kliniğimizin bölgedeki üçüncü basamak tedavi hizmetini yürüten bir üniversite kliniği olmasının etkisi vardı. Kliniğimize başvuran hastaların birçoğu farklı birinci ve ikinci basamak tedavi merkezlerinde tedavi görmüş ve üçüncü basamak bir merkez olan kliniğimize başvurmuş hastalardan oluşmaktaydı.

Rothova ve ark. (99), HLA-B27 pozitif hastalarda ilk atağın HLA-B27 negatif hastalardan daha genç yaşta olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla karşılaştırıldığında bizim HLA-B27 negatif hastalarımızda 30.8 yıl olan ilk atak yaşının, bu çalışmada 43.2 yıl olarak belirtilen değere göre düşük olduğu görülmektedir. HLA-B27 pozitif hastalarımızda 30.6 yıl olan ilk atak yaşı ise diğer çalışmalarla uyumludur (100,101). Çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p \geq 0.05$).

Çeşitli çalışmalarda HLA-B27 pozitif üveitlerin erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (10,30). Bizim çalışmamızda da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HLA-B27 pozitif üveitli hastalarda erkek sayısı daha fazla bulunmuştur (Tablo 9). Bu durum çeşitli yayınlardaki HLA-B27 pozitifliğinin AS gibi seronegatif spondiloartropatilerde daha sık rastlanması ve AS'inde daha çok erkeklerde görülmesi ile açıklanmış olsada bizim çalışmamızda AS'li hastaların çoğu bayan olarak tespit edildi. Bu durum hasta sayımızın diğer çalışmalara oranla nispeten az oluşu ile açıklanabilir.

Rekürrens gösteren hastalar arasında her iki grupta anlamlı fark gözlenmezken, bilateral tutulum açısından HLA-B27 negatif olan kronik üveit formlarının (%42) HLA-B27 pozitiflere oranla (%6) anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p \leq 0.05$) (Tablo 9). Çalışmamızda HLA-B27 negatif hastaların %36'sının Behçet hastası olması ve bu hastalığın genellikle bilateral tutulum göstermesi bu gruptaki hastalarda neden daha fazla bilateral tutulum olduğunu açıklamaktadır. Wakefield ve arkadaşlarının (102) çalışmalarında, HLA-B27 negatif

üveitlerin sıklıkla bilateral tutulum ve kötü prognoz gösterdiği ve bunun nedeninin de hasta grubunun daha çok Behçet hastaları tarafından oluşması ile açıklanabileceği vurgulanmıştır. Oysa Linssen ve Meenken'in (99,103) çalışmasında ise HLA-B27 pozitif olan 119 hasta HLA-B27 negatif olan 35 hasta 9 yıl takip edilmiş ve klinik olarak aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca bazı akut anterior üveit hastalıkları tek taraflı başladıkları halde, hızla diğer gözü de etkileyebilmekte ve hasta hekime geldiğinde bilateral üveit olarak sınıflandırılabilir.

HLA-B27 pozitif ve negatif üveit olgularımızda atak sırasındaki göz bulguları açısından en önemli fark; HLA-B27 pozitif hastalarda ön kamarada fibrin eksuda oluşumunun (%46), HLA-B27 negatif gruba göre (%14) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olmasıdır (Tablo 10). Fibrin eksuda ön üveitin ağır seyrettiği durumlarda görülen iltihaplı iris damarlarından proteinden zengin sıvının ön kamaraya sızmasıyla karakterize bir durum olup bu durum HLA-B27 pozitif hastalarda ön üveitin HLA-B27 negatif hastalara göre daha ağır seyrettiğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada HLA-B27 pozitif hastalarda ön üveitin ağır seyirli olduğunu gösterecek şekilde HLA-B27 negatif hastalara göre daha fazla hipopiyon oluşumu bildirilmiştir. Bu çalışmada HLA-B27 pozitif hastalarda %14.5 oranında hipopiyon oluşumuna rastlanırken HLA-B27 negatif hastalarda ise yalnızca %2.2 oranında rastlanmıştır (47). Yalnızca fibrin eksuda ve hipopiyon oluşumu HLA-B27 pozitif hastalardaki üveitin daha ağır olduğunu söyleyebilmek için yeterli değildir. Nitekim HLA-B27 üveitlerinin prognozunu araştıran çalışmalarda, birbirleri ile çelişkili sonuçlar elde edilmesi bu kanıyı desteklemektedir. Aslında prognoz ile ilgili çalışmalarda sonucu etkileyen etkenlerden birisi de, HLA-B27'nin kimi zaman çok çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkisi olması ve bunun da hastalığın prognozu üzerinde doğrudan etkisi olmasıdır.

HLA-B27 pozitif hastalarımızın %73'ünde topikal tedavi yeterli olarak bulunmuştur. Sistemik kortikosteroid tedavisi, topikal tedavi ve perioküler enjeksiyona cevap vermeyen 4 hastada (%26) kullanılmıştır. HLA-B27 negatif hastaların ise %34'ünde topikal tedavi ile yeterli cevap alınırken %67 hastaya sistemik kortikosteroid gerekmiştir. Sistemik kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen 6 hastaya immüsupresan tedavi uygulanmıştır (Tablo 11). HLA-B27 pozitif hastaların büyük çoğunluğunda topikal tedavinin tek başına yeterli oluşu bu hasta grubunun daha çok ön üveitlerden oluşması ile açıklanabilir. Nitekim sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren 4 hastada panüveit şeklinde tutulum saptanmıştır.

Günümüze değin yapılan çalışmalarda bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa da HLA-B27 üveitinin daha çok tek taraflı ön üveit şeklinde görülmesi ve topikal tedavinin yeterli olması bizim çalışmamızı desteklemektedir (23,32). Bununla birlikte HLA-B27 negatiflerde daha sık görülen, panüveit şeklinde seyreden ve prognoz üzerine kötü etkisi olan Behçet hastalığının da sistemik kortikosteroid ve immüsupresan tedavi gerektireceği aşıkardır. (102,103).

Komplikasyonlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte posterior sineşi, katarakt ve kistoid maküler ödemin HLA-B27 negatif hastalarda daha sık olduğu görülmektedir (Tablo 12). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde görmede iki sıra ve üzerinde azalma HLA-B27 negatif hastalarda daha fazla ortaya çıkmıştır. Görmede iki sıra ve üzerinde azalma olan bu hastaların büyük çoğunluğunun genellikle kötü prognozlu seyreden Behçet hastalarından ve genellikle arka segment tutulumu yapan kistoid makula ödeminde yol açabilen toksoplazma pars planit gibi hastalardan oluştuğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kistoid makula ödeminin HLA-B27 pozitif hastalarda %17'lere varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (33,34). Bizim çalışmamızda ise HLA-B27 negatif hastalarda kistoid makula ödeminde daha fazla rastlamamıza rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

HLA-B27 pozitif iki hastada ortaya çıkan oküler hipertansiyonun topikal steroid tedavisine bağlı olduğu ve steroid dozunun azalması veya Florometolon gibi daha düşük potensli kortikosteroidlere geçilmesiyle göz içi basıncının normale döndüğü gözlenmiştir. Oküler hipertansiyon gelişen 11 HLA-B27 negatif hastanın 8'inde steroide bağlı oküler hipertansiyon geliştiği gözlenmiş; 3 hastada ise inflamasyona sekonder oküler hipertansiyon ortaya çıkmıştır (Tablo 12).

Romatolojik öykü ve inceleme sonucunda bel ağrısına HLA-B27 pozitif hastalarda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olacak şekilde daha fazla rastlanmıştır. Konjenital ve dejeneratif değişiklikleri olan hastalar çıkarıldığında bu sekiz hastanın üçünde bel ağrısı AS'e bağlı olarak ortaya çıkarken, kalan beş hastada gözlenen bu bel ağrısı şikayeti belkide ilerleyen zaman içerisinde ortaya çıkabilecek olan bir romatizmal hastalığın işareti olabilir. Çünkü bu beş hastada bel ağrısını açıklayacak hiçbir klinik ve radyolojik bulguya rastlanmamıştır. HLA-B27 pozitif 15 hastanın üçünde AS ortaya çıkmış olup bu üç hasta da daha önceden AS tanısı almamış hastalardı. Geriye kalan 12 hasta ise idiyopatik olarak değerlendirilmiş olup daha sonraki yıllarda seronegatif spondiloartropati gelişimi açısından düzenli

kontrolleri yapılması gereken hastalardır (45,46). HLA-B27 negatif grupta bel ağrısı olan 4 hastada buna yol açabilecek konjenital ya da dejeneratif değişikliklerin olduğu saptanmıştır (Tablo 13). Bel ağrısının HLA-B27 pozitif hastalarda daha fazla olduğu başka çalışmalarda da belirtilmiştir, ancak bu yayınlarda bel ağrısına yol açabilecek ve seronegatif spondiloartropatilerle ilişkisi bulunmayan konjenital ya da dejeneratif değişikliklerin varlığı konusunda bir analiz yapılmamıştır (99).

ASO, CRP ve sedimentasyonda artma HLA-B27 pozitif hastalarda daha yüksek oranda görülmesine rağmen diğer grupla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 14). Sedimentasyonda artma olan 14 hastada ve ASO titresinde yükselme olan 14 hastada bu artışın sonbahar ve kış aylarına denk geldiği belirlenmiştir. Bunun nedeni geçirilmiş Streptokok enfeksiyonu ve bu mevsimlerde artma gösteren üst solunum yolları enfeksiyonları olabilir. HLA-B27 pozitif grupta CRP konsantrasyonunda artma olan 3 hastamızda bunun sedimentasyon yüksekliği ile paralel olduğu ve bu hastaların hepsinde AS olduğu dikkati çekmiştir.

HLA-B27 pozitif hastaların 3'ünde (%20) AS varken HLA-B27 negatif hastaların hiçbirisinde AS'e rastlanmamıştır (Tablo 15). Bu sonuç literatürle tamamen uyumludur. HLA-B27 pozitif hastalarda AS sıklığı bizim çalışmamızdan daha yüksek oranda olmak üzere diğer çalışmalarda da yüksek bulunmuştur (Tablo 17).

Ayrıca AS'li hastaların ikisinin bayan birinin erkek olması dikkat çekicidir. AS'in erkeklerde 4 kat daha fazla görülmesi ile bu çelişmektedir ancak hasta sayısının az oluşu bu rastlantı olasılığını arttırmaktadır (104).

Tablo 17. Diğer serilerle karşılaştırmalı olarak HLA-B27 pozitif hastalarda AS görülme oranı

<u>Çalışma</u>	<u>Ankilozan Spondilit (AS) görülme oranı</u>	<u>%</u>
Rothova ve ark (99).....		39
Beckingsale ve ark. (104).....		34.2
Linssen ve ark.(105).....		33.8
Brewerton ve ark.(45).....		30.8
Bizim çalışmamız.....		20

AS'li hastaların %20-30'unda akut ön üveit görülmektedir (51). Bu önemli bir bulgudur çünkü AS'in başlangıcı ile tanısı arasında ortalama 9 yıllık bir süre geçmektedir (106). Akut ön üveit ise gerek hasta, gerekse hekim tarafından daha kolay tanınabilmektedir. O nedenle HLA-B27 pozitif bireylerde dikkatli bir romatolojik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Çalışmamızda bel ve eklem ağrısının HLA-B27 pozitif grupta anlamlı bir şekilde fazla olması, bu hastalarda gelecekte ortaya çıkabilecek bir AS'in işareti olabilir ve bu hastaların romatologlarla birlikte değerlendirilmesiyle bu yönden daha sıkı bir takibe alınmaları sağlanabilir.

Çalışmamızda incelediğimiz tek taraflı akut anterior üveitli 23 hastadan üçünde (%13) spondiloartropati tespit edilmiş ve üç hastada da HLA-B27 pozitif tespit edilmiştir. Bu oran literatürde belirtilen %13 ile %90 arasında değişen sonuçların (30,32,33,102,106) alt sınırına yakın seyretmektedir. Çalışmamızda incelenen unilateral akut ön üveitli hastaların önceden tespit edilen herhangi bir sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı. Çalışmamızdaki AS'li üç hasta da bize ilk ataklarıyla başvuran ve ilk olarak bizim üveit tanısını koyduğumuz ve tedavi başlattığımız hastalardı. AS'in üveitle ilişkisini belirleyen HLA-B27 dışında da muhtemelen birçok faktör vardır ve yapılan aile ve ikiz kardeş çalışmalarında bunların bir kısmı gösterilmiştir (107-109).

Bizim çalışmamızda tüm üveit modellerinde HLA-B27 araştırılmış ve bunların oranları belirtilmiştir. Çalışmamızda kliniği tam oturmamış hastalarda HLA-B27'ye bakarak hastalığın nereye doğru gideceğini kestirebilirmiyiz sorusuna yanıt aranmıştır. HLA-B27 pozitif gruptaki hastaların 11'inin ön üveit, 4'ünün de panüveit olduğu tespit edilmiş ve böylece HLA-B27 pozitif bulunan hastaların ön tanısında öncelikle anterior daha sonrada panüveitlerin akla gelmesi gerektiği yargısına varılmıştır ve tespitlerimiz literatürle uyumlu bulunmuştur (32,34).

Çalışmamızda 71 hastanın 15'inde (%21) ön üveite rastlanırken, sekizinde (%11) orta üveit, 18'inde (%25) arka üveit, 30'unda (%43) ise panüveite rastlanmıştır (Tablo 16). Massachusetts Eye and Ear Infirmary hastanesi immunoloji kliniğine gönderilen üveit hastalarının 10 yıllık geriye dönük incelemelerinde ise ön üveitlerin en sık rastlanan üveit tipi olduğu ama %51.6 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (7). Oranlar arasındaki farklılığı ortaya koyma amacı ile UCLA Community-Based Uveitis Study Group'un yaptığı çalışmada ise, bu farklar daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Genel oftalmoloji kliniklerinde ön üveitlerin görülme oranı %90.6'lara kadar ulaşırken, orta üveitler %1.4, arka üveitler %4.7

panüveitler ise %1.4 oranında gözlenmektedir. Buna karşılık özelleşmiş üniversite kliniklerinde ise ön üveitler %60.6, orta üveitler %12.2 arka üveitler %14.6 ve panüveitler %9.4 oranında gözlenmiştir (110). Bizim çalışmamızda panüveitlerin bu kadar sık görülmesi kliniğimizin üçüncü basamak tedavi hizmetini yürüten bir üniversite kliniği olması nedeniyle tedavisi daha kolay olan ön üveitlerin genel oftalmoloji kliniklerinde tedavilerinin sonuçlandırılması, tedavisi daha zor ve komplike olan Behçet hastalığı gibi kronik ve daha çok panüveitle seyredilen hastaların kliniğimize sevk edilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca bazı hastalarda iridosiklitin başlangıç safhalarında anterior vitreustaki reaksiyondan dolayı fundus muayenesi imkansız hale gelebilmektedir. Bu durumlar üveitin sınıflandırılmasında zorluklar yaratmaktadır.

İnflamasyon gözüün orta veya arka segmentini tutmuşsa, hastalık kronik veya çift taraflı ise HLA-B27 tiplerinden çok fazla fayda beklenemez. HLA-B27 pozitif akut ön üveitlerin bir kısmı spondiloartropatilerle olan birlikteliklerine rağmen panüveitlere dönüşebilirler (34). Bizim serimizde HLA-B27 pozitif 15 hastanın 3 tanesinde (%20) AS tespit edilmiştir. Bu hastalardan iki tanesi rekürren anterior üveit tanısı alırken diğeri orta ve posterior üveal dokuları da tutarak panüveit tablosuyla başvurmuşlardı. Spondiloartropatilerle birliktelik gösteren panüveitlerde HLA-B27 tiplerinin yapılması faydalı olabilir.

Bizim çalışmamızda oküler atakların HLA-B27 negatif hastalarda daha ağır seyrettiği dikkati çekmiştir. Bunu düşündüren en önemli veri HLA-B27 negatif hastalarda panüveitlerin daha sık olması, bilateral tutulumun daha sık olması, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde görmede iki sıra ve üzerinde azalmanın daha fazla olması ve inflamasyonu baskılamak için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sistemik kortikosteroid kullanımının gerekliliğinin daha fazla olmasıdır.

Wakefield ve ark. (102) HLA-B27 negatif olan hastalarda daha kötü prognoz izlendiğini belirtirken, Linssen ve Meenken'in (103) çalışmalarında ise iki grup arasında belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmalarda hasta grupları incelendiğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık gruplarının pek de homojen olarak dağılmadığı ve özellikle HLA-B27 negatif olan hastalarda prognoz üzerinde kötü etkisi olan Behçet hastalığı gibi hastalıkların daha sık olarak izlendiği görülmektedir. Rothova ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ise HLA-B27 pozitif olan hastaların daha kötü prognozlu ve daha ağır seyirli üveitli olgular olduğu tespit edilmiştir.

Power ve ark.'nın(33), yaptıkları çalışmada ise HLA-B27 pozitif olan hastalardaki ön üveitlerin prognozunun, birlikte bir sistemik hastalık olsun yada olmasın gene de HLA-B27 negatif olan hastalardan daha kötü olduğu gösterilmiştir . Bu çalışmada HLA-B27 pozitif olan hastalarda ikincil glokom, katarakt oluşumu, pupiller sineşi, kistoid maküla ödemi, papillit gibi komplikasyonlar daha sık gözleendiği gibi, gene bu hastalarda üveitin kontrol altına alınması için daha fazla ilaç kullanımı ve bu hastalara daha sık olarak cerrahi girişim yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Farklı çalışmalarda HLA-B27 ile akut anterior üveit, AS ve diğer seronegatif spondiloartropatilerin ilişkileri gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde akut anterior üveit her zaman HLA-B27 ile beraber olur diye bir öneride de bulunmamışlardır (99,100,103). Günümüze değin yapılan birçok çalışmada HLA-B27'nin akut anterior üveitle birlikteliği araştırılmış ancak bilateral, kronik, posterior, orta ve panüveitlerle birlikteliği üzerinde yeterince durulmamıştır (30,34,87,102,111,112, 113).

Klinik özellikler bakımından üveitler HLA-B27 ile ilişkili olarak bazı farklılıklar göstermektedir. Üveitli hasta grubumuzda HLA-B27 antijeni sıklığı %21 olup, bu değer normal beyaz ırktaki HLA-B27 sıklığından “%14” biraz daha yüksektir (29).

Çalışmamızda elde edilen bu klinik bulguların ışığında HLA-B27 pozitif üveit için tanımlayıcı olabilecek yol gösterici 8 kriter belirlenmiştir.

Bunlar şu şekilde sıranabilir:

1. Ön üveit tespit edilmesi
2. Ankilozan spondilitle birlikte olması
3. Görmede iki sıra ve üzerinde azalmanın olmaması
4. Atak sırasında ön kamarada fibrin eksuda görülmesi
5. Tutulumun unilaterale olması
6. Yalnızca damla ile tedavinin yeterli olması
7. Bel ağrısı
8. Eklem ağrısı.

HLA-B27 pozitif üveit olgularının %6'sının bu kriterlerin tümünü, %12'sinin 7 ve üzerinde, %26'sının 6 ve üzerinde, %53'ünün 5 ve üzerinde, %86'sının 4 ve üzerinde kriteri taşıdığı saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. HLA-B27 pozitif üveit için belirlenen kriterlere olguların uygunluğu

	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	olgular		olgular	
	(n=15)		(n=56)	
	Sayı	%	Sayı	%
Klinik özellikler				
8	1	6	0	0
7 ve üstü	2	12	0	0
6 ve üstü	4	26	0	0
5 ve üstü	8	53	2	3
4 ve üstü	13	86	6	11

HLA-B27 negatif üveitli olguların hiçbirisi bu kriterlerin 6'sını birden taşımamaktadır. Bu gruptaki hastaların %3'ünün 5, %11'inin 4 ve üzerinde kritere uygunluk gösterdiği belirlenmiştir. Bu oranlar HLA-B27 pozitif ve negatif akut ön üveitin klinik özellikler bakımından ne derecede farklı olduğunu açıkça göstermektedir. Bizim önerimiz yukarıda belirlenen 8 kriterden 6 ve üzerinde kriteri taşımak HLA-B27 pozitif üveit için tanı koydurucu olarak kabul edilebilir yönündedir.

Sonuç olarak; tek taraflı akut ön üveitlerde HLA-B27 antijeni kuvvetli bir şekilde pozitifdir. Gözün arka segmentlerini etkileyen, bilateral tutulum yapan veya kronik formda görülen üveitlerde HLA-B27 çok nadiren pozitiflik gösterir. HLA-B27 pozitif üveitlerde ön kamarada fibrin eksuda daha sık görülmektedir. Bu da bu grup hastalarda ön üveitlerin daha ağır seyrettiğinin bir bulgusu olabilir ancak bu hasta grubunda tedaviye alınan cevap hızlı ve iyidir. HLA-B27 pozitif grupta yalnızca damla ile tedavi yapılarak iyi sonuçlar alınması ve sistemik tedavinin anlamlı derecede az gerekmesi bu gruptaki hastaların çoğunluğunun ön üveitli hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. HLA-B27 negatif gruptaki hastaların %36'sını Behçet Hastalarının oluşturmasından dolayı bu grupta üveit daha ağır seyretmekte, bilateral tutulum daha fazla görülmekte, panüveitlere daha sık rastlanmakta ve görme kaybı anlamlı derecede daha fazla olmaktadır.

6- SONUÇ

HLA-B27 pozitif üveit, sıklıkla unilateral tutulum yapması, ön kamarada fibrin eksuda gelişimi gibi alevli bir tabloyla kendini göstermesi, koyun yağı keratik presipitatların oluşmaması, görmede belirgin bir azalma yapmaması, sıklıkla ön üveit daha az olarak panüveit tablosuyla birliktelik göstermesi ve yaklaşık olarak %20 oranında ankilozan spondilitle birlikte seyretmesi ile karakterizedir.

HLA-B27 negatif üveit ise zaman zaman unilateral ama sıklıkla bilateral tutulum yapması, ön kamarada fibrin eksuda oluşumunun daha az gözlenmesi, daha çok arka ve panüveit şeklinde seyretmesi, posterior sineşi, kistoid maküla ödemi, katarakt, görmede azalma gibi ağır komplikasyonlarla seyretmesi ile karakterizedir. Bu kriterler daha çok HLA-B27 negatif grubun büyük çoğunluğunu oluşturan Behçet hastaları için geçerlidir.

Tek taraflı akut ön üveitlerde HLA-B27 antijeni kuvvetli bir şekilde pozitiftir. Gözün arka segmentini etkileyen, bilateral tutulum yapan veya kronik formda görülen üveitlerde HLA-B27 çok nadiren pozitiftir.

Bizim HLA-B27 pozitif ve negatif üveitli olgularımızda tedavi protokolleri açısından da önemli farklılıklar gözlenmiştir. HLA-B27 pozitif üveitler genellikle ön üveit şeklinde tutulum gösterdiklerinden topikal tedaviye hastaların %73'ünde yanıt alınmıştır. HLA-B27 negatif üveitler ise genellikle bilateral tutulum gösterdiklerinden ve ön üveitten çok arka üveit ve panüveit şeklinde seyrettiğinden topikal tedaviye hastaların ancak %34'ünde yanıt alınabilmiştir; nitekim bu hastalarda %67 oranında oral kortikosteroid kullanılması gerekmiştir.

Klinik olarak HLA-B27 tayini ayrı bir klinik antiteyi tanımlamanın yanı sıra alevli seyredebilecek, yüksek doz steroid tedavisi gerektirebilecek ve henüz bulgu vermemiş ankilozan spondilitin belirleyicisi olabilecek bir ön üveit atağını belirlemek açısından önemlidir.

7- KAYNAKLAR

- 1- Rao NA. Uveitis and other intraocular inflammations. In: Yanoff M, Duker JY, editors, Ophthalmology, Philadelphia and Boston: Mosby, 2004; 1105-1115.
- 2- Şengün A. Sınıflandırma. Akbatur H, Şengün A (editörler). Behçet hastalığı, Endoftalmi ve Üveitler. Ankara; Barışcan ofset, 2002; 27-32.
- 3- Nussenblatt RB. Experimental autoimmune uveitis: Mechanisms of disease and clinical therapeutic indications. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32:3132-3141.
- 4- Elliot JH. Introduction to uveitis. In: Albert DM, Jakobiec FA, Robinson NL, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia; WB Saunders. 1994: 396-406.
- 5- Char DH, Schlagel TF. General factors in uveitis: Symptoms and signs of uveitis. In: Duane TD, Jaeger EA editor. Clinical Ophthalmology. Philadelphia; Harper and Row, 1985; 1-7.
- 6- Tutkun IT. Uveal sistem hastalıkları. Aydın P, Akova YA editör. Temel Göz Hastalıkları. Ankara; Öncü basım, 2001; 229-242.
- 7- Rodriguez A, Calonge M, Pedrosa-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophthalmol 1996; 114:593-599.
- 8- Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. Oxford; Butterworth-Heinemann, 1999; 263-319.
- 9- Nozik RA, Schlaegel TF. Symptoms and signs of uveitis: Diagnostic approach and miscellaneous analysis. In: Duane TD, Jaeger EA editors. Clinical Ophthalmology. Philadelphia; Harper and Row, 1985; 1-7.
- 10- Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24:771-784.
- 11- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology 2004; 111:491-500.

- 12- Suhler EB, Martin TM, Rosenbaum JT. HLA-B27-associated uveitis: overview and current perspectives. *Curr Opin in Ophthalmol*, 2003; 14:378-383.
- 13- Simmons CA, Mathews D: Prevalence of uveitis: a retrospective study. *J Am Optom Assoc* 1993; 64:386-389.
- 14- Smit RL, Baarsma GS. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993; 17:71-76.
- 15- Paivonsalo T, Vaahtoranta H, Tuominen J, Saari KM: Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72:505-512.
- 16- Perkins ES, Folk J: Uveitis in London and Iowa. *Ophthalmologica* 1984;189:36-40.
- 17- Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA: Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:131-136.
- 18- Mulholland B, Marks M, Lightman SL: Anterior uveitis and its relation to stress. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1121-1124.
- 19- Holland GN: Recurrent anterior uveitis associated with streptococcal pharyngitis in a patient with a history of poststreptococcal syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999;127:346-347.
- 20- Rosenbaum JT: HLA B27-associated diseases. in Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds: *Ocular Infection and Immunity*. St Louis, Mosby-Yearbook, 1996, pp 475-84.
- 21- Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P: Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 36:223-32, 1991.
- 22- Chang JH, McCluskey P, Wakefield D: Expression of toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1871-8.
- 23- John H. Chang, Peter J. McCluskey, Denis Wakefield: Acute Anterior Uveitis and HLA-B27. *Survey of Ophthalmology*. 2005; 4:364-88.
- 24- Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET: Advances in the diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40: 85-109.
- 25- O'Connor GR: Recurrent Herpes Simplex uveitis in humans. *Surv Ophthalmol* 1976;21:165-170.
- 26- Marsh RJ, Easty DL, Jones BR: Iritis and iris atrophy in herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 1974; 78:255-261.

- 27- Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. *Ach Ophthalmol* 1996;114: 1065-1072.
- 28- Wand M, Gilber CM, Liesegang TJ: Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:602-604.
- 29- Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:263-269.
- 30- Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, Jabs DA. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jan;121(1):47-57. Review.
- 31- Weiner A, BenEzra D: Clinical patterns and associated conditions in uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:151-158.
- 32- Huhtinen M, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol*. 2000 Apr;84(4):413-6.
- 33- Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology*. 1998 Sep; 105(9):1646-51.
- 34- Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, *et al*. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994;101:1267-1274.
- 35- Feltkamp TE. Are gram negative bacteria involved in HLA-B27 associated uveitis? *Br J Ophthalmol*. 1995; 79(8):718.
- 36- Blankenberg-Spenkels SHD, Fielder M, Feldkamp TEW: Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* in Dutch patients with ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis to *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:743-747.
- 37- Mattila L, Leirisalo-Repo M, Koskimies S, *et al*: Reactive arthritis following an outbreak of *Salmonella* infection in Finland. *Br J Rheumatol* 1994; 33:1136-1141.
- 38- Mattila L, Grafors K, Toivanen A: Acute anterior uveitis after *Yersinia* infection. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 209-212.
- 39- Kosuen TU, Kauranen O, Martio J, *et al*: Reactive arthritis after *Camphylobacter jejuni* enteritis in patients with HLA-B27 *Lancet* 1980; 14: 1312-1313.
- 40- Kerkhoff FT, Rothova A. *Bartonella henselae* associated uveitis and HLA-B27 *Br J Ophthalmol* 2000;84:1125-1129.

- 41- Kapasi K, Inman RD. HLA-B27 expression modulates gram negative bacterial invasion into transfected cells. *J Immunol* 1992;148:3554-3559.
- 42- Uksila J, Toivanen P. HLA-B27 and bacteria. *Clin Rheumatol* 1996;15:44-47 suppl.
- 43- Kotaniemi K, Aho K, Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. *J Rheumatol* 2001;28:309-12.
- 44- Pato E, Banares A, Jover JA, et al: Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis *J Rheumatol* 2000;27:2198-202
- 45- Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD: Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1:904-907.
- 46- Linssen A, Dekker-Saeys AJ, Dandrieu MR, Christiaans BJ, Baarsma GS, Tjoa ST, de Jong PT, Kijlstra A, Feltkamp TE. Possible ankylosing spondylitis in acute anterior uveitis. *Br J Rheumatol*. 1983;22(4 Suppl 2):137-43.
- 47- D'Alessandro LP, Forster DJ, Rao NA. Anterior uveitis and hypopyon. *Am J Ophthalmol*. 1991; 112(3):317-21.
- 48- O'Brien JM, Albert DM, Foster CS. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Albert DM, Jakobiec FA eds. *Principals and practice of ophthalmology*. Philadelphia; Saunders, 1994:2873-2887.
- 49- Kanski JJ: Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990;34:253-267.
- 50- Ceisler MD, Foster CS: Juvenile rheumatoid arthritis and uveitis: minimizing the blinding complications. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:91-107.
- 51- Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991;98:480-484.
- 52- Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM: Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:76-81.
- 53- Pivetti P, Accorinti M, La Cava M, Colabelli Gisoldi RA, Abdulaziz MA: Endogenous uveitis: an analysis of 1417 cases. *Ophthalmologica* 1996;210:234-8.
- 54- Burnier M, Jaeger P, Campiche M, Waukers JP: Idiopathic acute interstitial nephritis and uveitis in the adult. *Am J Nephrol* 1986;6:312-315.
- 55- Kindler J, Kemper R, Helmshen U: Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). Occurrence of uveitis after stopping steroids. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1892-1893.

- 56- Gion N, Panagiota S, Foster CS: Immunomodulatory therapy for chronic intraocular inflammation in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:764-768.
- 57- Van Acker KJ: Acute interstitial nephritis and anterior uveitis. *Pediatr Nephrol* 1984;8:261-262.
- 58- Schwartz A: Chronic open angle glaucoma secondary to rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1973;75:205-211.
- 59- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-235.
- 60- Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Uveitis; Fundamentals and clinical practice. 2nd ed. St Louis; Mosby 1996; 279-88.
- 61- Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, et al. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 375-83.
- 62- Rothova A, Beitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, Luyendijk L, Kijlstra A. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol*. 1992 Mar;76(3):137-41.
- 63- Palimeris G, Marcomichelakis N, Konstantinidou V, Trakarniari AN: Intermediate uveitis: what is the natural course of the disease and its relationship with other systemic diseases? *Eur J Ophthalmol* 1994;4:223-7
- 64- Sheppard JD: Posterior uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 1993;6:39-54.
- 65- Becker B, Mill SW: Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963; 70:500-507.
- 66- Faibairn WD, Thorson JC,: Fluoromethalone: antiinflammatory and intraocular pressure effects. *Arch Ophthalmol* 1971; 86: 138-141.
- 67- Hunter PJ, Fowler PD, Wilkinson P: Treatment of anterior uveitis: comparison of oral oxyphenbutazone and topical steroids. *Br J Ophthalmol* 1973;57:892-896.
- 68- Foster CS, Alter G, De Barge LR: Efficacy and safety of Rimexolone 0.1% ophthalmic suspension vs 0.1% Prednisone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(2):171-82.
- 69- Lukert BP, Raisz LG, Glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:630-651.

- 70- Sand BB, Krogh E: Topical indomethacin, a prostoglandin inhibitor in acute anterior uveitis. A controlled trial of non-steroid antiinflammatory treatment *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:145-148.
- 71- Young BJ, Cunningham WF, Akingkein T: Double masked, controlled clinical trial of 5% versus 0,5% prednisolone versus 0,9% saline in acute endogenous nongranulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1982;26:389-391.
- 72- Samiy N, Foster CS: The role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:195-206.
- 73- Sofia Androudi, Periklis Brazitikos, Barbara Iaccheri, Tito Fiore, William Christen, Margherita Meniconi, C.Stephen Foster: Outcomes of early and late immunomodulatory treatment in patients with HLA-B27-associated chronic uveitis. *Graefe 's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241:1000-1005.
- 74- Nussenblatt RB, Paetsine AG, Chan CC: Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28:671-679.
- 75- Andrasch RH, Pirofisky B, Burns RP: Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis. *Arch Ophthalmol* 1978;96:247-251.
- 76- Newell FW, Krill AE, Thomson A. The treatment of uveitis with 6-mercaptopurine. *Am J Ophthalmol* 1966;61:1250-1255.
- 77- Wallace CA: The use of methotrexate in childhood rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:381-391.
- 78- Smith JR, Levinson RD, Holland GN, et al: Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45:252-7.
- 79- Thureau SR, Diedrichs-Mohring M, Fricke H, et al: Oral tolerance with an HLA-peptide mimicking retinal autoantigen as a treatment of autoimmune uveitis. *Immunol Lett* 1999; 68:205-12.
- 80- Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A: Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis 2000; *Eye* 14:340-3.
- 81- Wakefield D, McCluskey P, Verma M, et al: Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1894-7.
- 82- Whitcup SM, Nussenblatt RB: Immunologic mechanisms of uveitis. New targets for immunomodulation. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:520-5.
- 83- Lightman S: New therapeutic options in uveitis. *Eye* 1997; 11: 222-6.

- 84- Becker MD, Rosenbaum JT: Current and future trends in the use of immunosuppressive agents in patients with uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:472-7.
- 85- Katz DA, Hamaoka T, Dorf ME: Cell interactions between histocompatible T and B lymphocytes. IV. Involvement of the immune response gene (Ir) in the control of lymphocyte interactions in responses controlled by the gene. *J Exp Med* 1973; 138: 734.
- 86- Klein J, Nagy ZA: MHC restriction and Ir genes. *Adv Cancer res* 1982; 37: 233.
- 87- Wakefield D, David AH: HLA antigens and their significance in the pathogenesis of anterior uveitis: a mini review. *Curr Eye Res* 1986; 5: 465.
- 88- Şengün A. Bağışıklık sistemi. Aktabur H, Şengün A editör. Behçet hastalığı, Endoftalmi ve Üveitler. Ankara: Barışcan ofset, 2002; 1-25.
- 89- Mizuki N, Inoko H, Tanaka H : Human leucocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3332-3340.
- 90- Chung Ym, Liu JH, Tsi ST: Behçet's disease in Taiwan-a review of 53 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1986; 30: 318-323.
- 91- Yabuki K, Mizuki N, Ota M: Association of MICA gene and HLA-B*5101 with Behçet's disease in Greece. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1921-1926.
- 92- Mizuki N, Inoko H, Ando H: Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigenes. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 406-409.
- 93- Zhang XY, Wang XM, Hu TS: Profiling human leukocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 567-572.
- 94- Weisz JM, Holland GN, Roer LN: Association between Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and HLA-DR1 and DR4 in Hispanic patients living in Southern California. *Ophthalmology* 1995; 102: 1012-1015.
- 95- Norose K, Yano A: Melanoma specific Th1 cytotoxic T lymphocyte lines in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 1002-1008.
- 96- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Waiters D, James DC (1973) Acute anterior uveitis and HLA-B27 1973; *Lancet* 2:994.996.
- 97- Wakefield D, Stahlberg TH, Tiovanen A: Serological evidence of Yersinia infection in patients with anterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 219-221.

- 98- Sprenkels SH, Van Kregten E, Feltkamp TE. IgA antibodies against Klebsiella and other Gram-negative bacteria in ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis. *Clin Rheumatol*. 1996;15 Suppl 1:48-51.
- 99- Rothova A, van Venedaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PT. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987; 15;103(2):137-45.
- 100- Beckingsale AB, Guss RB, Rosenthal AR: Acute anterior uveitis associated with HLA B27 positive tissue type, a comparative study in two populations. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982; 102:168.
- 101- Monnet D, Breban M, Hudry C: Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004; 111: 802-9.
- 102- Wakefield D, Easter J, Penny R. Clinical features of HLA-B27 anterior uveitis. *Aust J Ophthalmol* 1984;12:191-196.
- 103- Linssen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1995 Sep;120(3):351-61.
- 104- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23(2):61-6. Epub 2002 Sep 03.
- 105- Abi-Hanna D, Wakefield D, Watkins S: HLA antigens in ocular tissues: I. In vivo expression in human eyes. *Transplantation* 45:610;1988.
- 106- Linssen A, Dekker-Saeys AJ, Dijkstra PF, Rothova A, Kruit PJ, Bakker M, Kijlstra A, Feltkamp TE. The use of HLA-B27 as a diagnostic and prognostic aid in acute anterior uveitis (AAU) in The Netherlands. *Doc Ophthalmol*. 1986;64(2):217-23.
- 107- Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
- 108- Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA: The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2568-78.
- 109- Järvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. *Arthritis Rheum* 1995;38:381-3.
- 110- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ: Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35-46.

- 111- Linssen A, Dekker-Saeys AJ, Dandrieu MR, Christiaans BJ, Baarsma GS, Tjoa ST, de Jong PT, Kijlstra A, Feltkamp TE. Possible ankylosing spondylitis in acute anterior uveitis. *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):137-43.
- 112- Martin TM, Zhang G, Luo J: A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:269–74.
- 113- Zhang G, Luo J, Bruckel J: Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2246–54.