

GİRİŞ

Üveit; iris, siliyer cisim ve koroidden oluşan üvea dokusunun inflamasyonudur. Anatomik olarak ön, orta ve arka üveitler veya panüveit şeklinde sınıflandırılmaktadır. Enfeksiyöz olmayan üveitin otoimmün veya immün-aracılı olduğuna inanılmaktadır. Üveit, özellikle tedavi edilmezse, önemli derecede görsel bozukluklara ve körlüğe neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde körlüğün % 5-20'sini ve gelişmekte olan ülkelerde ise % 25'ini oluşturur.

Otoimmün mekanizmalarla oluşan üveitlerin patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, artan kanıtlar üveit patofizyolojisinde oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Hüresel infiltrasyon, üveitte kan-aköz bariyerinde bozulmayla birlikte, protein geçirgenliğinde artışa, sitokin up-regülasyonuna (tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) dahil), aköz ve vitreusta kemokinlerin (MCP-1 ve MIP-10 gibi) ve adezyon moleküllerinin (ICAM-1, E-Selectins ve P-Selectins dahil) artışına neden olmaktadır. Bu nedenle, kan-aköz bariyerin yakınındaki oküler dokular, çeşitli otokrin/parakrin etkilerini tetikleyebilen enflamatuar sitokinlere ve kemokinlere maruz kalır. (1,2) Sitokinlerin üveit patogenezinde ve oküler

enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. (3) Klinik çalışmalarda aktif üveitli hastaların aköz ve serumlarında, farklı sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. (4,5)

Oküler dokuların hassas doğası, doku örneklerinin elde edilebilirliğini güçleştirmekte ve üveit tablosunda yer alan mekanizmaların değerlendirilmesini engellemektedir. Rosenbaum ve arkadaşları endotoksin ile sistemik bir immunizasyonun sıçanlarda bilateral akut anterior üveit ile sonuçlandığını bildirene kadar insanlarda üveit patofizyolojisini incelemek için gerekli hayvan modelleri mevcut değildi. (6) Ancak, son birkaç on yıl içinde göze özgü antijenlere yönelik otoimmün üveitin hayvan modelleri geliştirildi. (7-9) Bu modeller araştırmacıların bu hastalıklara yol açan temel mekanizmaları anlamalarına izin vermiştir. Tarihsel olarak ilk model koyalarda retina ekstreleri enjekte edilerek hazırlanmıştır. Bu çok şiddetli panüveit ile sonuçlanmıştır.

1. ENDOTOKSİNLE İNDÜKLENEN ÜVEİT (EİÜ)

Endotoksin kaynaklı üveit, anterior üveit için çok yararlı bir modeldir. Bir otoimmün süreç değildir ve bakteriyel endotoksin lipopolisakkaritlerin (LPS) enjeksiyonu ile oluşturulmaktadır.

Deneysel Otoimmün Üveitin Terapötik Sonuçları

Çeşitli DOÜ modelleri, hastalık sürecini farklı seviyelerde durdurmak ve çeşitli terapötik ajanlar geliştirmek için insan üveitinin patogenezi hakkında değerli bilgiler vermiştir.

Tarihsel olarak DOÜ modellerinde hastalığı module etmek için başarıyla kullanılan terapötik yaklaşımların klinikte de etkili olduğu gösterilmiştir. T hücreleri hedef alan Siklosporin, FK506 ve Rapamisin gibi tedaviler hali hazırda FDA onaylıdır ve klinik kullanımdadır. (40) DOÜ'da etkili olan anti- TNF tedavisi sero-negatif spondiloartropatiler ve juvenil idiyopatik artritte iyi sonuçlarla klinik olarak kullanılmaktadır. (41) IFN- α , Behçet hastalığında üveit tedavisinde göreceli olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. (42)

Sonuç

Intraokuler enflamasyonun pekçok mekanizmaları içermesi nedeniyle hastalığın değişik formlarının patogenezinin ve tedavi yaklaşımlarının anlaşılması için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. İnsan üveitlerine paralel hayvan modelleri deneysel otoimmün üveitlerdeki gibi otoimmün geçişli hastalıklara veya toksoplazma modelindeki gibi enfeksiyöz hastalıklara benzemektedir. Bu hayvan modelleri üveit patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesine ve test edilmesine olanak sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: deneysel otoimmün üveit, sitokin, endotoksin

KAYNAKLAR

1. Al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993; 13: 58-67.
2. Lacombe SM, Martín MC, Galera GJM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosisfactor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251-255
3. Liekfeld A, Schweigh F, Jaeckel C. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:222-227.
4. Murray PI, Hoekzema R. Aqueous humor interleu-

- kin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 917-920.
5. Franks WA, Limb GA, Stanford MR. Cytokines in human intraocular inflammation. *Curr Eye Res* 1992; 11: 187-191.
6. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, et al. Endotoxin induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 1980;286: 611-613.
7. Agarwal RK, Caspi RR. Rodent models of experimental autoimmune uveitis. *Methods Mol Med* 2004;102:395-419.
8. Caspi RR, Chan CC, Wiggert B, et al. The mouse as a model of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Curr Eye Res* 1990;9 Suppl: 169-174.
9. Forrester JV, Liversidge J, Dua HS, et al. Experimental autoimmune uveoretinitis: A model system for immunointervention: A review. *Curr Eye Res* 1992;11 Suppl: 33-40.
10. Forrester JV, Worgul BV, Merriam GR. Endotoxin-induced uveitis in the rat. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980; 213: 221-233.
11. Doyer JM, Richard-Blum S, Kaufman MT, et al. Type IX collagen is a potent inducer of PGE2 and interleukin-1 production by human monocyte macrophages. *FEBS Lett.* 1987; 198: 208-212.
12. Smith JR, Rosenbaum JT, Williams KA. Experimental melanin-induced uveitis: experimental model of human acute anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 136-140.
13. Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, et al. Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000;71:361-369.
14. Grus FH, Augustin AE, Zimmermann CW, et al. Immunomodulating activity of allopurinol in experimental lens-induced uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997. 235: 118-123.
15. Hirose S, Kuwabara T, Nussenblat RB, et al. Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1698-1702.
16. Lightman S. Uveitis: what do we know and how does it help? *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 48-51.
17. de Smet MD, Chan CC. Regulation of ocular inflammation-what experimental and human studies have taught us. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 761-797.
18. Gwon A, Mantras C, Gruber L, et al. Concanavalin A-induced posterior subcapsular cataract: a new model of cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3483-3488.
19. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin induced uveitis. *J Immunology.* 1999; 63(1): 374-379.
20. Bilgihan K, Bilgihan A, Diker S, et al. Effects of hyper- and hypothyroidism on oxidative stress of the eye in experimental acute anterior uveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 4: 41-43.
21. Broekhuysen RM, Kuhlman ED, Winkens HJ, et al. Experimental autoimmune anterior uveitis, a new form of experimental uveitis. Induction by a deter-

- gant-in-solubl intrinsic protein fraction of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 1991; 52(4): 465-474.
22. Rao A, Savanian A, Romaro JL: Role of oxygen radicals in experimental allergic uveitis. *Invst. Ophthalmology Vis. Sic.* 1987; 28: 882-886.
 23. Rao A, Fernandes AN, Savanian A. Treatment of experimental lens induced uveitis by dimethyl thiourea. *Ophthalmic res.* 1988; 20: 106-111.
 24. Libandi T, Corle DM, Rinaldi ER. Vitamin E counteracts the development of rabbit X-irradiation induced cataract in vivo. *International Journal of Ophthalmology.* 1989; 22-28.
 25. Zirakadze AN, Makharadze LM. Fetal oxygen supply(ed) pipcr J: Oxygen transport to tissue XII.Ed New York, Plenum Press, 1990; 89-97.
 26. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşiş G, Doğanavşargil E. (editörler). *Klinik Romatoloji.* İstanbul: 1. Baskı, Deniz matbaası, 1999: 39-46.
 27. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 209-233.
 28. Lacombe MS, Martin CM, Chamond RR, et al. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 768-772.
 29. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-210.
 30. de Boer JH, Van Haren MA, Baarsma GS, et al. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Curr Eye Res* 1992; 181-186.
 31. Amadi-Obi A, Yu C, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13:711-718.
 32. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744-748.
 33. Dick AD, McMenamin PG, Korner H, et al. Inhibition of tumor necrosis factor activity minimizes target organ damage in experimental autoimmune uveoretinitis despite quantitatively normal activated T cell traffic to the retina. *Eur J Immunol* 1996;26:1018-1025.
 34. Dix RD, Cray C, Cousins SW. Mice immunosuppressed by murine retrovirus infection (MAIDS) are susceptible to cytomegalovirus retinitis. *Curr Eye Res* 1994;13:587-595.
 35. DixRD, GiedlinM, Cousins SW. Systemic cytokine immunotherapy for experimental cytomegalovirus retinitis in mice with retrovirus induced immunodeficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1411-1417.
 36. Rao NA, Albin TA, Kumaradas M, et al. Experimental ocular tuberculosis in guinea pigs. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1162-1166.
 37. Caspi RR. Understanding autoimmunity in the eye: From animal models to novel therapies. *Discov Med* 2014;17:155-162.
 38. Xu H, Koch P, Chen M, et al. A clinical grading system for retinal inflammation in the chronic model of experimental autoimmune uveoretinitis using digital fundus images. *Exp Eye Res* 2008;87:319-326.
 39. Harimoto K, Ito M, Karasawa Y, et al. Evaluation of mouse experimental autoimmune uveoretinitis by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2014;98:808-812.
 40. Nussenblatt RB. Bench to bedside: New approaches to the immunotherapy of uveitic disease. *Int Rev Immunol* 2002;21:273-289.
 41. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, et al. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res* 2004;23:617-637.
 42. Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, et al. Clinical review: Anti-TNFalpha therapies in uveitis: Perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:403-414.