

# Retinal Antijenler ve Retina-İmmün Sistem İlişkileri

Süleyman KAYNAK\*

## 1. GİRİŞ

İsadan önce 1500 yıllarına denk düşen Ebers papiruslarında göz kızarıncı, göz bebeğinin şekli bozulur denilmektedir (1).

Hipokrat ve Galen gibi klasiklerde de göz iltihaplarında gözün kızararak pupllanın düzensizleştiği belirtilmiştir.

Göziçli iltihapların kliniğini tam olarak ilk kez 1972'de Charles Saint Yves tanımlamıştır (1).

18. yy'dan itibaren bu konuda pekçok gelişme olmakla birlikte esas olarak, göziçi İnflamasyonlarının neden ve nasıl olduğu hala büyük ölçüde karanlıktır. Etiyoloji ve etiopatogenez konusundaki çalışmalar hala bütün hızı ile devam etmektedir. Bu alandaki çalışmalar büyük ölçüde immüloji, immünopatoloji ve biyokimya laboratuvarlarına kaymış görünmektedir.

Bir yandan dokuların kimyasal özellikleri daha iyi tanınmaya çalışılırken bir yandan da bu kimyasal maddelerin antijenik özellikleri tanımlanmaya çalışılmaktadır. Bu konudaki gelişmeler aslında yeni yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Örneğin doku antijenlerinin embriyolojik kökenlerinin araştırılması, bir dizi ontogenetik ve filogenetik soruyu da ortaya çıkarmıştır. Acaba otoimmün olaylara yolaçan, organizmanın kendi proteinleri, bu immün yanılsamalara embriyolojik süreçten başlayan bir farklılaşma ile mi yolaçmaktadırlar? (2).

Etioloji ve patogenez açısından, Ebers papiruslarından ya da Hipokrat ve Galenden daha çok şey söyleyebilmemiz için herhalde biraz daha zamana ve çalışmaya ihtiyacımız olsa gerek.

\* Doç.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, İZMİR

† Türk Oftalmoloji Derneği Çukurova Şubesi Dr.Muzaffer SANDER Yaz Simpozyumu Göz ve immünoloji 7-9 Haziran 1992 ÜRGÜP

## 2. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM VE ANTİJENİK FARKLILIKLAR

Embriyo, 3. haftada ektoderm, mezoderm ve endoderm olarak üç katman göstermektedir. Bunlardan embriyonun anteriorundaki ektoderm hücreleri çoğalarak, nöral plate'i yaparlar. Bu yassı bir bölgedir ve daha sonra kendi üzerinde anteroposterior doğrultuda bir oluk yapacak şekilde kıvrılmaktadır. Bu kıvrılma bölgesine nöral yarık denir ve yarıktan itibaren kendi içine kıvrılan ektoderm, iç içe iki adet tüp oluşturacak şekle dönüşür.

Dış tüp yüzey ektodermi içi tüp ise nöroektodermi oluşturur. Nöral yarık ise bu iki tübün birbirine dönüşme bölgesinden ibarettir.

Bu iki tübün arasındaki boşluğa mezoderm girerek doldurur.

İç nöral tübün ön bölümünden iki taraflı olarak optik veziküller gelişir. 6. hafta sonunda bu veziküller de alt yüzeylerinde birer çöküntü oluşturarak, optik cup oluşumu başlar.

Vertebrallarda sinir sistemi nöroektodermden gelişirken, otonom sinir sistemi, Schwann hücreleri grubu ve melanositler nöral yarık kaynaklıdır.

Damarlar ve bağ dokusu mezoderm kaynaklıdır.

Sensör retina, RPE ve bruch membranının iç katmanları nöroektodermal kaynaklıdır.

Koroidea damar sistemi mezodermal olup, melanositleri nöral yarık kaynaklıdır.

İris ve korpus siliyare epiteli ve melanositleri de, koroideanınkinden farklı olarak nöroektoderm kaynaklıdır.

İmmünolojik bir kural olarak, burada araştırılması gereken konu, embriyolojik kaynağı ayrı olan dokuların antijenik yükleri arasında da farkların olup olmadığıdır.

Bunun anlamı, sensori retina, RPE ve iç bruch membranı birbirleri ile benzer kaynağı sahiptir. Sensori retinanın vasküler ve glial elemanları yani müller hü-

releri, astrositler ve mikroglia mezodermal olarak gelişmektedir ve retinanın diğer elemanları ile farklı antijenik yapı taşırlar.

O halde şu özetleme yapılabilir:

#### NÖROEKDODERM KAYNAKLI ELEMANLAR

- Sensori Retinal Hücreler
  - \*\* Rod ve kon hücreleri
  - \*\* Bipolar hücreler
  - \*\* Ganglion hücreleri
  - \*\* İnternöronlar (horizontal ve amakrin hücreler)
  - \*\* Müller hücreleri ve astrositler
- Retina Pigment epiteli
- Bruch membranının iç katmanları
- İris ve siliyer epitel katmanları ve pigment hücreleri

#### NÖRAL KREST KAYNAKLILAR

- Otonom sinir sistemi elemanları
- Schwann hücreleri
- Koroidea melanositleri
- Optik sinir kılıfları

#### MEZODERM KAYNAKLILAR

- Uveal ve retinal damar elemanları
- Uveal bağ dokusu
- Retina destek dokusu
  - \*\* Mikroglial elemanlar

Yine burada üzerinde durulması gereken diğer bir spekülatif düşünce de, immünolojik kurallar içerisinde farklı doku gruplarının antijenik yükleri farklı olduğu için birbirlerine karşı immün reaksiyon gösterirken, daha çok III. tip immün kompleks hastalığı şeklinde, kendi kendilerine reaksiyon doğururken de gecikmiş tip-IV hücreselel immünite şeklinde bir tavır göstermeleri doğrultusundaki düşüncelerdir.

Başka bir deyişle belli bir antijene bağlı immün reaksiyon gelişecek ise, bu reaksiyon kendi kökeni ile benzerlik taşıyan hücre gruplarında tip-IV geç hipersensitiviteye kendinden farklı embriyolojik kökündeki dokularda ise immün kompleks hastalığı ya da vaskülit tarzında bir III. tip hipersensitiviteye neden olabileceklerdir. Gelecekteki çalışmalar, genetik ile otoimmün reaksiyonların hangi düzeyde kesiştiğini bulmaya yönelik olacaktır.

Elbette bu kurallar klinik anlamda çoğu defa ya yan yana ya da birbirini izleyerek ortaya çıkarak karmaşık immünolojik olaylara ve dolayısı ile zincirleme komplike reaksiyonlara yolaçtığından, pratikte ayırdedilmesi mümkün olamayabilmektedir. Bunun diğer bir nedeni de bu üçlü antijenik grupları taşıyan dokuların fonksiyonel olarak birbirlerine olan kesin bağımlılıkları,

linik olarak her bir farklı tablonun sonunda benzer bir belirti ve bulgular bütününe varmasına yolaçmaktadır (2,3,4).

### 3. KOROİDEA VE RETİNANIN HÜCRESEL ELEMANLARI VE ANTİJENİK YAPILARI

Koroidea 4 elemandan oluşmaktadır:

#### I. SUPRAKOROİDEA

- \*\* Kollagen fibriller
- \*\* Fibrositler
- \*\* Melanositler
- \*\* Ganglion hücreleri
- \*\* Sinir pleksusları

#### II. KOROİDEASTROMASI

- \*\* Damarlar
- \*\* Kollagen lifler
- \*\* Sinir lifleri
- \*\* Melanositler
- \*\* Fibrositler
- \*\* Makrofajlar
- \*\* Plazmositler
- \*\* Mast hücreleri

#### III. KORYOKAPİLLARİS

- \*\* Kollagen lifler
- \*\* Kapiller damar sistemi
- \*\* Fibroblastlar

#### IV. BRUCH MEMBRANI

### RETİNA ELEMANLARI

#### I. RPE: Düzenli, pigmentli bir epitelidir.

#### II. FOTOSEPTÖRLER

- \*\* Rod-Kon
- \* Dış kısımları visüel pigment, iç kısımları da nukleus, metabolik etkinlik alanları ve sinapsı taşıyan hücrelerdir.

#### III. İTERNÖRONLAR

- \*\* Horizontal hücreler
- \*\* Bipolar hücreler
- \*\* Amakrin hücreler (aksonsuz hücreler)
  - Asetilkolin
  - Gama amino bütirik asit (GABA)
  - Glisin
  - Dopamin
  - İndolamin
  - Kolesistolün

- Enkalfin
- Glukagon
- Nörotensin
- Somatostatin
- Substans-P
- VIP: Vazoaktif interstinal peptid

gibi nöropeptidler ve nörotransmitterler taşırlar

**\*\* interpleksiform hücreler**

- Horizontaller ile bipolar hücreler arası iletimi yaparlar

#### V. GANGÜON HÜCRELERİ

- \* P-Hücreleri: parvodivision: LG cisimde üst 4 katmanla sinaps. Bunlar küçük hücrelerdir ve renkli görme ile ilgilidirler.
- \* M-Hücreleri: Magnodivision: LG cisimde alt iki katmanla sinaps yaparlar ve büyük hücreler olup siyah beyaz görme ile ilgilidirler.

#### V. RETİNALGLİA

- \*\* Müller hücreleri
  - Glial fibriller
  - Glukojen granülleri
  - Laktik asit dehidrogenaz
  - Gaba
  - Glutamin içerirler
- \*\* Astroitler
  - iki tiptedirler. Uzun ve stellat astroitler olmak üzere
  - Müller ve RPE ile birlikte retinal gliosiste rol oynarlar.
- \*\* Mikroglialar
  - Mezodermal orijinli olan bu hücreler, perisitlerden kaynaklanır.
  - Serbest migrasyon, fagositoz vb. işlevler yapmaktadırlar.
- \*\* PerivaskülerGlia

#### V. İNTERFOTORESEPTÖR MADDE (IPM):

IPM esas olarak son yıllarda incelenmiştir ve yer yer filamenter bir yapıya sahip olduğu ve bunun fotoreseptörlerin membranları arasında bağlantı yapabilecek kadar yoğunluklar göstermekte olduğu bilinmektedir.

IPM'nin asıl yapısının sialik asit, hiyaluronik asit, kondroitin 4 ve 6 sülfatlardan ve glukozaminoglikandan oluştuğu bilinmektedir.

Kondroitin-6-sülfat, kon kılıflarına yakın olarak yer almasına karşılık, geri kalan kısımları, K-4-sülfat ile dolurulduğu bilinmektedir. Konlar çevresinde ayrıca PNA=Peanut agglutinin saptanmıştır. Bu da göstermek-

tedir ki aslında interfotoreseptör madde homojen değildir. Bu madde gruplarının RPE ve rod-konlar arasında iletişim görevini yaptıkları düşünülmektedir.

Glukoproteinler ise RPE, retina ve subretinal sıvılar içerisinde de saptanmışlardır. Bu maddenin üretiminde başlıca fotoreseptörler, küçük moleküller üreten RPE ve glukozaminoglikan üreten retinal glial hücrelerin katkılarının var olduğu bildirilmiştir. İnterfotoreseptör matrisindeki en önemli madde 'IPRBP'İnterfotoreseptör binding protein'dir. Çünkü bu 103-134.000 Dalton mol ağırlığında bilinen bir proteindir.

IPM'de ayrıca, cGMP-fosfodiesteraz yeralır. Bu maddede RPE ile fotoreseptörler arasında anlamlı ilişkilerin olmasında yardımcı bir maddedir, özellikle de, fotoreseptörlerin shedding'inde rol oynamaktadır.

Bu arada bu madde içinde basit bir proteaz aktivitesi vardır ve bu asit proteazlar ile N asetilglukozamidaz gibi bir maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler fotoreseptörlerin, "shedding" öncesi parçalanmalarını sağlamaktadır. Bu fagositozu kolaylaştırır.

Aslında bu proteinlerin fonksiyonel özelliklerine yönelik araştırmalar, temelde retinal hücre biyolojisi ve klinik anlamda da retina distrofi ve dejenerasyonlarının nedenleri üzerindeki çalışmaları yönlendirecektir.

Bunun yanısıra, RPE ve IPM arasındaki madde alışverişi de fotoreseptörler ile RPE arasındaki fonksiyonel birliği ve bunun sonucunda da retinanın yatışık kalmasında etken olan emme etkisinde önemli bir faktördür.

### TESPİT EDİLMİŞ OLAN ANTÜENİK ELEMANLAR VE YERLEŞMİŞ YERLERİ

#### 1. S-100 Antijeni

Yüksek asidik bir proteindir ve glial hücrelerin sitoplazmalarında, Schwann hücrelerinin membranlarında, melanositlerde ve melanojenik tümörlerde de yeralmaktadır.

#### 2. Alfa-2Glukoprotein

Glial elementler ve beyin beyaz cevherinde yeralmaktadır.

#### 3. Mielin basic protein

Tavşanlardaki oligodendrositlerde saptanmış ama insanlarda karşılığı gösterilmiş değildir.

#### 4. Galaktoserebrosit

Oligodendrositlerde yeralmaktadır.

#### 5. Glial Fibriler Asidik Protein (GFPA)

Beyin ve retinal astroit hücrelerinde yeralmaktadır.

#### 6. Neuron Spesifik Enolase

Nöral yaraktan kaynaklanan hücrelerden yeralır.

**7. Insolubl-Partiküllü Antijen(P-Antijeni)**

Retinal astrositlerde yeralmaktadır.

**8. A-Antijeni**

RPE Hücreleri için tipik olup bunların tepe bölgelerinde yeralır. 150-200 K'lık mol ağırlıktadır.

**9. RPE antijenikelemanları**

RPE için tipik bir antijendir ve kaslardaki aktin ile çapraz reaksiyon verebilmektedir.

**10. Bruch membran antijeni: (R-U)**

Bruch membranın iç kesiminde yeralır.

**11. IRBP: Interfotoreseptör Binding Protein**

140 Mol ağırlığında olan fotoreseptörler çevresinde yeralan, ayrıca pineal gland ve kortekste de saptanmış bir proteindir.

**12. NS-3 (Nervous System-3)**

Retinanın tüm katlarında mevcuttur ve hücrelerin yüzey proteinleridir.

**13. cGMP Fosfodiesteraz ve Transdusin**

Fotoreseptör membran proteinleridir.

**14. Rodopsin**

Fotoresöptörlerin çevresinde yer alır.

**15. Solubl retina antijeni**

55K mol ağırlığındadır. Fotoreseptörlerin dış kısmına aittir ve bu antijenik elemanlar arasında antijenik etkinliği en yüksek olan antijendir (3,4,5).

**4. EKSPERİMENTAL ÜVEİTLER**

Hess ve Romer, Retina hastalıklarında antijen anti-kor ilişkilerine ilk kez 80 yıl kadar önce dikkat çekmişlerdir. Hess ve Romer o yıllarda kaba olarak retinal elemanlara karşı antikor geliştirebilmişler ve bunu yayınlamışlardır. Hemen aynı yıllarda Elshnig (1910), sempatik oftalmili olgular üzerindeki görüşlerini belirtmiş ve bu görüşlere çok yakın zamana kadar elle tutulur bir ekleme yapılamamıştır. Elshing'e göre, travma geçiren gözde antijenik elamanlar açığa çıkmakta ve bunlara karşın gelişen immün reaksiyon, ikinci gözde de anafaktik reaksiyona yolaçarak ağır bir inflamasyon yaratmaktadır. Üzerine çok fazla bilgi eklenemiyen bu teori, zamanla geliştirilmiş ve burada melanin pigmentinin etkili olduğu nerdeyse bir doğma olarak kabul edilmiştir. Buna şu anda eklenebilen tek şey, bu tür reaksiyonların salt melanin ile değil, diğer değişik antijenik kuvvetteki retina ve uvea proteinlerinin uyarısı ile oluşabileceği şeklindeki bilgilerdir (3).

1970'lerin başından itibaren, retinal antijenlerin izolasyonları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış, böylece bir yandan retinal antijenlerin çeşitleri bir yandan da özellikleri tanınmaya başlamıştır.

Bugün bilinen bu antijenler arasında antijenik etkinliği en yüksek olan antijen, kon ve özellikle de rod hücrelerinin dış segmentinde yeralmakta olan 50.000K mol ağırlığındaki Ret-S antijenidir. Buna S denilmesi solubl olması ile ilgilidir ve rod ve konların bu dış kısımlarındaki hücre membranında yeralmaktadır. Bu daha çok aspartik asit-glutamik asit bağlantılı yüksek moleküllü bir komponent ile metionin histidin ağırlıklı bir düşük moleküllü komponentten oluşmaktadır.

Vvecker ve arkadaşları ve daha sonra da çeşitli laboratuvarlar R-S antijenini kobay, sıçan, domuz, sığır ve insan retinasından %80-90 oranında pürifiye tarzda elde etmişlerdir (6,7).

Bu elde edilen değişik memeli R-S'leri arasında moleküler benzerlikler ve dolayısı ile antijenik etkinlik arasında da çapraz reaksiyon verme özelliği mevcuttur. İnsan R-S'sine en yakın özellikler taşıyan R-S ise sığırlardan elde edilmektedir (8).

Bu elde edilen R-S antijeni, kobaylara 50 mikrogram olarak verildiği taktirde, bilateral olarak hiperakut bir üveit gelişmektedir. Burada yoğun olarak, PMN birikimi mevcuttur ve daha seyrek olarak da mononükleer infiltrasyon görülmektedir. Bu hücre yayılımı retina, uvea ve kısmen de sklerayı etkileyerek, adeta bir panofthalmi tablosunun ortaya çıkması izlenmektedir.

Retina total olarak nekroza gitmektedir ve RPE İnflamatuvar bir eksudasyon göstererek tahrip olmaktadır. Damarlarda fibrinoid nekroz görülmektedir. Koroidada, yer yer kalınlaşma ve hemorajiler gelişmektedir. Bu bulgular ile koroidal damar sisteminde belirgin bir Arthus reaksiyonu görülmektedir.

Doz, 5 mikrograma düşüldüğü taktirde, öncelikle retina ve RPE'yi tutan ve kısmen de uveayı etkileyen bir inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, Bruch membranı boyunca Dallen Fuchs nodüllerini taklit eden enfiltrasyon alanları görülür. Optik disk de enflamasyona katılmakta ve papillit gelişmektedir. Bu deneysel tabloda da, dev ve epitelooid hücre birikimleri ile ve fagositik aktivite ile, insandaki sempatik oftalmi taklit edilmektedir.

Eğer doz 1 mikrogram olarak düzenlenir ise, bu taktirde inflamasyon sadece ya pars plana ya da juks-tapapiller bölgede yerleşme eğilimi taşımaktadır. Burada esas olarak toplanan hücre tipi mononükleerdir. Polimorf enfiltrasyon çok sınırlıdır ve bu nedenle de olayın daha çok bir hücreyel tip reaksiyon olduğunu düşündürecek histolojik tablo ile karşılaşılır. Yani humoral immün mekanizmanın burada pek görev almadığı yorumu yapılabilir.

Aynı eksperimental çalışmalar tavşan ve sıçanlarda yapıldığında ise, görel olarak farklı tablolar ile karşılaşılabilir.

Örneğin, koyalarda EU daha çok bir panüveit şeklinde belirlenmesine rağmen, tavşanlarda daha çok arka segment etkilenmekte ve ön segment nisbeten sağlam kalmaktadır. Bunun nedeni olarak iki hayvanın oftalmik damar yapısının farklılığı üzerinde durulmaktadır. Gerçekten de, tavşanların koroldeaları mast hücrelerinden çok zengin ve bol kanlanma özelliğine sahip olmakla birlikte, ön segment kanlanması ve vasküler yapısı koyalara oranla daha organize ve etkin bir hemodinamik taşır. Bu nedenle, tavşanlar ile koyalarda izlenen olayın farklılığı açıklanmaya çalışılmıştır.

Sıçanlarda ise, EÜ'de olay daha çok bir intermediyer üveit olarak başlar ve geriye doğru devam ederek, etkin bir retinal vaskülit ve koroidit gelişir. Burada subretinal sıvı toplanması ve retinal katların total olarak tahribatı ortaya çıkar. Koroideada ise, fibrinoid nekroz, mononükleer ve PMN lökosit infiltrasyonu izlenmektedir.

Ekspirimental üveitlerde, görüldüğü gibi benzer antijenler ile farklı memelilerde farklı karakter ve kalıplarda inflamasyonlar yaratılmakta ve bunlar, genellikle dozla oranlı olarak belli bir ağırlaşma göstermektedirler. Bunun açıklaması hedef organların antijenik yükleri ve bunların yerleşimindeki yoğunluklar ile teorik planda açıklanabilir (3,6,7,8,9,10,11,12,13,14).

## 5. EKSPİRİMENTAL ÜVEİTLERDE İMMÜNOPATOLOJİ

Ekspirimental üveitlerdeki immünopatolojik süreçlerin incelenmesinden anlaşıldığına göre, bu olaylar immünolojinin genel kurallarına uyabilmektedir.

Esas olarak sırası ile bu olaylarda Tip-1, Tip-3 ve Tip-4 tarzında immün reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar genel ilkeler ve ekspirimental inflamasyonlardaki özellikleri ile ele alınacaktır.

### A) TIP-I HIPERSENSİTİVİTE REAKSİYONU VE EKSPİRİMENTAL ÜVEİTLERİN İMMÜNOPATOLOJİSİ

Tip-i hipersensitivite reaksiyonu, IgE tarafından yönlendirilir. Aslında IgE mukozal yüzeylerde yer alır. Ancak serumda ve plazma hücrelerinde de yer almaktadır. IgE, ilgili antijenler ile birleşerek mast hücrelerinde de yer almaktadır. IgE, ilgili bazı reseptörlere tutunurlar ve nihayet, bu sırada mast hücrelerinden yoğun olarak degranülasyon yani, vazoaktif elemanlar salgılanmış olur. Bu maddeler arasında, histamin, heparin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör, platelet aktive edici faktör, lökotrien B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> ve D<sub>4</sub> ile prostoglandin ve tromboxan gibi maddeler sentezlenmektedir.

Bu maddelerin tümü esas olarak inflamasyon mediatörü olup bölgede şiddetli vazodilatasyon ve ödem gelişmesine neden olmaktadır.

Tip-I hipersensitiviteyi tespit edebilmek için iki ana yöntem vardır.

a. Kan ve vücut sıvılarında IgE düzey yükselmelerini tespit etmek.

b. Belli allerjenlere karşı spesifik IgE varlığını göstermek. Bu da iki şekilde yapılabilir.

\*\*Radioallergosorbent test ile,

\*\*In vitro mast hücre degranülasyonu yaratarak.

Ekspirimental olarak Ret-S antijenlerinin çok düşük dozlarda bile verilerek izlemeye alınan tavşanlarda, uygulamanın 2-3. gününden itibaren, koroidea içindeki mast hücrelerinin bir yandan sayıca artmakta oldukları, bir yandan da degranülasyona uğradıkları izlenmektedir. Bu hayvanlardan elde edilen koroidea ekstraktlarından Ret-S antijenlerine karşı geliştirilmiş yoğun bir IgE tespiti yapılmıştır.

Bu degranülasyon sırasında koroidea damar sisteminde belirgin vazodilatasyon ve damar dışında sıvı toplanması ve ödem görülmekte, bu şekilde giderek kan-aköz bariyeri de bozularak bir iridosiklit olayı tabloya eklenerek tipik bir panüveit gelişebilmektedir.

Burada ilginç olan iki nokta vardır. Birincisi, bu mast hücreleri, tavşanlarda, koyalarda ve insanlarda benzer dağılım göstermektedirler. Yani mast hücreleri, bu memelilerde retinada hiç yoktur ama koroidea oldukça zengin mast hücresi içerir. Bunun anlamı tip-I hipersensitivite salt koroidea dokusunda meydana gelebilir ve retina primer olarak sağlamdır. Ancak koroidal enflamasyondan ikincil olarak etkilenmesi durumunda retinal değişimler görülebilir.

İkinci ilginç nokta ise, üveit başlangıcının alevli olup olmaması veya ağırlığı, koroldeadaki mast hücre yoğunluğu ile orantılıdır. Mast hücreleri açısından hayvan ne kadar kuvvetli ise, gelişen inflamatuvar reaksiyon o kadar akut, ağır ve alevli olmaktadır. Tersine mast hücresinden fakir olan hayvanlarda ise inflamasyon gayet sili ve sessiz seyretmektedir. Gerçekten de hayvanların mast hücre üretimleri ve granülasyon birikimleri çeşitli kimyasal maddeler ile engellenirse, bu hayvanlarda inflamatuvar cevap gelişmemekte ve üveit tablosu görülmektedir (2,3,15,16).

Rahi ve arkadaşlarının kontrol grubu ve değişik tipte üveitler olan 104 hastada yaptığı kontrollü çalışmada spesifik IgE düzeyleri ancak akut anterior üveitlerde anlamlı olarak yüksek çıkmış kronik üveitlerde anlamlı farklar görülmemiştir. Bu nedenle IgE düzeylerinin genellikle çok erken evrede ve akut gelişmiş üveitlerde normalden yüksek olarak bulunabileceği belirtilebilir (17).

Tip-I hipersensitivite kısa bir zaman içinde diğer tiplere zemin hazırlayarak kendisi hafiflemiş olabilir.

Üveitlerde tip-II hipersensitivite reaksiyonunun varlığına ilişkin herhangi objektif bir bulgu mevcut değildir. Bunun anlamı üveitlerde antiüveal antikor tespit edilememiştir. Bu IgA, IgG ve IgM açısından böyledir.

**B) TİP-III HİPERSENSİTİVİTE VE EKSPERİMENTAL ÜVEİTLERDE İMMÜNOPATOLOJİ**

Genel prensipleri ile, Tip İli hipersensitivite reaksiyonunda, üç ana unsur vardır. Bunlar antikor, antijen ve özellikle C3 kompleman olmak üzere kompleman sistemidir.

Organizmada spesifik antijen ve antikor karşılaştığında bunlar birleşerek insolübl kompleksler oluştururlar. Normalde klasik kompleman sisteminin görevi bu kompleks ile C3b komplemanının birleşerek, eritrositler üzerindeki CR1 reseptörüne tutunmalarını ve karaciğerdeki sabit makrofajlarda bunların yıkımını sağlamaktır.

Ancak, bu klasik yol çeşitli nedenler ile her zaman çalışamaz. Ya bu klasik kompleman sisteminde defekt vardır, ya da bu sistem haddinden fazla yüklenmiştir veya bilemediğimiz başka nedenler ile çalışamaz. Bu taktirde, antijen antikor kompleksi insolübl bir kompleks olarak dolaşımda kalır ve belli bölgelerde bazal membranlarda oturup birikme eğilimi taşır. Bu kompleksler belli bölgelerde fikse olunca, bir seri patolojik değişime ön ayak olurlar. Bu patolojik değişimler başlıca üç boyutludur.

1. Antijen antikor kompleksi, platelet agregasyonuna yolaçarak mikrotrombüslere ve vasoaktif amin salınmasına yolaçarak, bölgesel enflamasyon ve beslenme kusurlarına yolaçarlar.

2. Makrofaj aktivasyonuna ve interleukin 1 salgılanmalarına neden olurlar. Bu makrofaj aktivasyonu, fikse olmuş kompleksin ortadan kalkmasını sağlayamaz. Ama salgıladığı mediatörler ile tip-IV hipersensitivite reaksiyonuna yolaçabilir.

3. Asıl tip-III hipersensitivite reaksiyonunda karakteristik etkinlik olarak, iki olay gelişir.

"Kompleman sistemi üzerinden anafatoksin salınımı ile, mast hücrelerinin degranülasyonunun sağlanmasıdır. Bu da tıpkı tip-I hipersensitivite reaksiyonu gibi akut bir inflamatuvar reaksiyonunun gelişimi demektir. Vazodilatasyon ve ödeme neden olur.

\*\*Polimorfların bölgede yoğun olarak yer alması sağlanır. Bu ise proteolitik enzimlerin ortaya çıkarak doku yıkımının gerçekleşmesi demektir.

Tip-III hipersensitivite reaksiyonunda salt antijen antikor kompleksinin oluşum tarzı değil aynı zamanda bunların biribiriine olan oranları da önemlidir. Şöyle ki eğer antikor fazlalığı varsa bu taktirde organizmanın temas ettiği, antijen hemen temas noktasında oluşan komplekslerle başlayan bir lokal tip-III hipersensitivitenin gelişimine yolaçmaktadır. Bunun tipik örneği, Arthus reaksiyonudur. Tersine antikor değil de antijen miktarı yüksek ise bu taktirde de solübl kompleksler dolanı-

da kalarak antijenin giriş yerinden uzaktaki bölgelerde fikse olabilmektedirler. Bunun da prototipi, serum hastalığıdır.

İmmün kompleks hastalığının tanısı belli kriterler vardır:

1. Kanda C3 kompleman komponentlerinin azalması.
2. İmmünelektroforesis ile kanda kompleman yıkım ürünlerinin varlığının gösterilmesi.
3. Solübl immün komplekslerin kanda ayırıldı ilip gösterilmesi.
4. Etkilenmiş dokuda antikor ve kompleman varlığının gösterilebilmesi (2,16,18).

Uveanın immün kompleks hastalığından etkilenmesi için yapılmış iki anlamlı deneylerden birisi, Schlagel ve ark. tarafından yapılmış olan uygulamadır. Burada, at serumunun iv enjeksiyonu ile üveit oluşturulmuştur. Burada duyarlandırılmış hayvanlara tekrarlayan dozlarda serum verilmesi ile yaratılan üveit, esas olarak bir immün kompleks hastalığı idi. Burada uvea sadece kompleksin oturduğu ve etkinlik gösterdiği pasif bir daimar yatağı konumunda idi (19).

Buna benzer bir şekilde üveitlerin oluşumunda, mikroorganizmal, diğer eksojen ve endojen kaynaklı antijenlerin rol oynadığı fikrine gidilmeye başlanmıştır. Organ spesifik olmayan immün kompleks hastalıklarında ki bunlar arasında SLE ve PAN gibi hastalıklar başta sayılabilir, hem organizmanın kendi hücre nükleusları, nükleolusları ve sitoplazmik elemanlarına karşı otoantikolar tespit edilmiş, hem de ilgili immün kompleksler, etkilenmiş dokularda tespit edilmiştir, hem de dolaşan kompleman C3 miktarında azalma gösterilmiştir.

Stili hastalığı ve bazı pars planitis olgularında bu tür immün kompleks hastalığına dair değişimler gösterilebilmiştir.

Üveitli hastaların bu açıdan taranmaları ile, düz kas proteinlerine, nükleer antijenler ve hatta gastrik pariyetal hücrelerinin sitoplazmik retikulum proteinlerine karşı gelişmiş antikorların yardımı ile gelişen immün kompleks hastalıkları olduğu kanısı uyanmıştır.

Bunlardan anlaşıldığına göre organizmanın kendi proteinleri, bu tür komplekslerin oluşmasında etkin olmaktadır ve sonuçta uvea, bir vasküler yatak olarak bu immün kompleks hastalığını barındırmaktadır. Aynı şekilde Ret-S antijeni de rol oynayabilmektedir. Ne var ki bu konuya ilişkin immün kompleks testleri henüz spesifik tanı koyduracak boyutta değildir. Ancak önümüzdeki yılların merakla gelişen çalışmaları bu konuya açıklık getirebilecektir sanırız.

Bu gün söylenebilecek şey, sistemik bulgusu olan üveitlerin daha çok serum hastalığı tipindeki vaskülit-

rin bir organ tutulumu olabileceği, izole üveitlerin ise, organ spesifik ya da lokal bir immün kompleks hastalığı olarak daha çok Ret-S antijenleri gibi topikal antijenler ile gelişen bir tür Arthus reaksiyonu tabiatında vaskülitler olabileceği varsayımdır (3,20,21,22,23).

İmmün kompleks hastalığı mezodermal hedefleri seçtiği için, retinal damarları da burada ayrı tutmak mümkün değildir.

Sanders, retinal vaskülitli olguları, üç ayrı grupta toplamaktadır (24).

1. Sadece sistemik hastalığı olanlar.
2. Sistemik hastalığa ek olarak retinal vaskülitli olanlar.
3. Sadece tek başına retinal vaskülitli olanlar.

Bu hasta gruplarında Ret-S antikorlarının tespiti yapılmış ve görülmüştür ki retinal vaskülitli hastalarda, sistemik hastalığı olan ama vaskülitli olmayanlara oranla Ret-S antikor titrajı oldukça yüksektir. Bu hasta gruplarında, dolanımdaki immün kompleksler, kompleman anomalileri ve retinal antikorlar ayrı ayrı tespit edilmektedir.

Dolanımdaki immün kompleksler sistemik hastalığın bulunduğu olgularda yüksektir. Buna karşılık, sadece retinal vaskülitli gösterenlerde dolaşan immün kompleksler ile Ret-S antikor düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır. Yani dolaşan immün kompleksler düştükçe Ret-S antikor titrajı yükselmektedir. Dolanımdaki immün kompleksler ne kadar düşük ve Ret-S antikor titrajı ne kadar yüksek ise retinal vaskülitin klinik olarak o kadar ağır olduğu görülmektedir. Sandersin serisindeki 79 vaskülitin 52 tanesinde kompleks-antikor ilişkisi bu şekilde saptanmıştır ve bunlarda belirgin olarak ağır ve sık nöksler gösteren bir retinal vaskülit izlenmiştir (24).

Bu tablo antikor fazlalığı ile karakterize lokal bir Arthus fenomenine uymaktadır. Yani Ret-S antijenleri ile organizmanın immün sistemi karşılaşmış aşırı bir antikor üretimi görülmüş ve yineleyen antijen temaslarında lokal olarak reaksiyon geliştirilmiş ve artan antikorlar dolanımda bağımsız olarak kalmıştır.

Aynı yazar örneğin sistemik bulguları yaygın olarak ortaya çıkmış bulunan Behçet hastalarında, dolanımdaki immün kompleksleri yüksek olarak bulmalarına karşılık, antikor düzeyini düşük ve sabit olarak saptamışlardır. Bu durum ise antijen aşırılığı ile seyreden Serum hastalığını taklit eden bir durumdur ve dolanıma çok miktarda çıkmış bulunan immün kompleksler sadece retinal damar sistemini değil uzaktaki değişik damar sistemlerini de aynı anda etkilemektedir.

Sanders, otoimmün retinal vaskülit yanısıra sırası ile SLE, Behçet, Sarkoidosis, HLA-B-27 üveiti, MS, Goodpasteures, Loefflers ve Whipplens hastalıklarında

da İmmün kompleks hastalığının rol oynayabileceğini bildirmektedir. Bunun yanısıra, enfeksiyonlar, Sy, Tbc., viral ve fungal hastalıklar ile neoplasia, iskemi ve dejeneratif hastalıklarda da bu değişimlerin rol oynayabileceğini bildirmektedir (24).

Bu konuda son olarak, kompleman azalmasına yolaçan kobra venomlarının verilmesi ile immün kompleks hastalığı şeklinde beklenen üveit ve retinitlerin basıklandığını ve silik olarak seyrettiğini kaydetmeliyiz. Bu bulgu da göstermektedir ki olayların vaskülitik tarzda gelişerek seyretmesinde tip-III hipersensitivitenin önemli payı vardır (3,24).

### **C) TİP-IV HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONU VE OTOİMMÜN ÜVEİTİSLER**

Bu tip hipersensitivite reaksiyonunda, antijen T-H hücrelerini duyarlandırmakta, daha sonra, antijen presenting hücreler ki başta makrofajlar gelmektedir, tekrar antijenler ile karşılaştıklarında, T-H hücrelerini uyarılmaktadırlar. Bu uyarım sonunda, sitotoksik T hücreleri aktive edilerek antijenik yük taşımakta olan dokularda hasat meydana getirilmektedir. Bu hasarın oluşmasında sitotoksik hücrelerin direkt etkinlikleri yanısıra, T-H hücrelerinin ürettiği ve kuvvetli inflamasyon mediatörü olan limfokinlerin de rolü büyüktür.

Tip-IV hipersensitivite reaksiyonunu kanıtlamak için belli kriterler vardır:

1. Hastanın duyarlı olduğu antijeni intradermal olarak vererek 24 saat içerisinde ödem indurasyon elde etmek. Örneğin sempatik oftalmili hastalara koroideal ekstrenin intradermal verilmesi ile bu geliştirilebilir. Ancak, pratik olarak bunun, olayı alevlendireceği bilindiğinden elbette deneysel boyutu olamaz. Ancak, benzer hayvan deneylen yapılabilmektedir.

2. Lemfosit transformasyon testi. Burada duyarlandırılmış bir kişinin T-H lemfositleri in vitro kültür ortamında, ilgili antijenler ile karşılaştırılmakta ve sonuçta bu T lemfositler lenfoblasta dönüşmektedirler. Bu değişim radyoaktif timidin uptake testi ile anlaşılabilir.

3. Lökosit migrasyon inhibisyon testi pozitifliği ile de anlaşılabilir.

Bu olayın dış kaynaklı antijenlere karşı oldukça etkin olan mekanizması açık olarak anlaşılmalıdır. Bununla birlikte, antijen olarak retina veya uvea doku elemanlarının söz konusu olması halinde retina tahribine yönelen retinitler ve uvea tahribi ile ilgili bazı üveit tabloları gelişmiş olmaktadır. Uveada yer alan pigment elemanlarının antijenik olarak pay sahibi olduğu iki olay, sempatik oftalmi ve VKH sendromudur.

Bu nedenle **esas** olarak nedeni bilinmeyen retinokoroiditler, VKH ve sempatik oftalmi tabiatındaki tabloların aslında bu dokulardaki antijenlerin etkinliği ile oluşan tip-IV hipersensitivite olduğu söylenebilir.

Bunun başka deneysel kanıtları da mevcuttur:

1. Atimik raflarda Ret-S antijeni ile intraoküler inflamasyon gelişmemektedir (25).

2. Ret-S antijeni ile geliştirilen retinokoroiditlerde CyA verildiğinde belirgin bir iyileşme olmaktadır ve tablo silinmektedir (26).

3. Hayvanlar arsında duyarlandırılmış T-hücre aktarımı yapılmış ve ikinci hayvana verilen tek doz Ret-S antijeni ile üveit geliştirilmiştir.

4. **Ret-S** antijenlerine genetik olarak duyarlı Lewis sıçanlarına da tek doz Ret-S verilerek üveit oluşturulabilmiştir (27).

Bütün bu bulgular, otoantijenlerin ve özellikle Ret-S antijenlerinin geç hipersensitivite reaksiyonu ile de üveit oluşturdukları lehine bulgular olarak değer taşımaktadırlar.

## 6. KLİNİK TABLOLARDAKİ RETİNAL VE UVEAL OTOİMMÜNİTENİN YERİ

1940'ların başında, Woods, granülomatöz üveitlerin nedeni olarak hemen daima dış etmenlerden kuşulanmaktaydı. Bunların başında da spiroketler ve mikobakteriumların etkili olduğu ileri sürülürdü. 1960'lardan itibaren artık üveitlerin önemli bir kesiminin dışsal etkenleri ile açıklanamıyacağı fikri yerleşmeye başlamıştı, daha sonraları, her geçen gün biraz daha yaygın olarak intraoküler inflamatuvar olaylarda otoimmünitenin önemli rol üstlendiği fikri kabul görmüştür. Aslında Elschig'in 1910'larda söylediği, üveitlerdeki hastalık etkeni gözün içindedir şeklindeki sözüne dönüşmüştür.

Belki buna, genel olarak immün sistemin patolojik değişimlerinin varlığı eklenebilir.

Gerçekten de retinit ve üveit ya da üveoretinit şeklinde seyreden olayların önemli bir kesiminde, endojen bir antijene karşı gelişmiş duyarlanmadan söz etmek mümkündür.

Bu anlamda, bazı klinik tabloları yeniden gözden geçirmekte yarar vardır.

Bunlardan başlıcaları:

- A. Sempatik oftalmi
- B. Birdshot retinokoroidopati
- C. Behçet hastalığı
- D. VKH sendromu
- E. Pineal gland ve retina antijenleri
- F. Retinoblastoma (Bilateral ve trialeteral)
- G. Toksoplazmosis

## A. SEMPATİK OFTALMİ

Günümüzde oldukça ender görülmekle birlikte, uveoretinal otoimmünite ile ilgili olarak bilinen en eski tablo olması, sempatik oftalmiyi her zaman gündemde tutmuştur.

Burada bir gözde penetran bir travma vardır. **10** gün ile onyıllarca sonra dahi ortaya çıkabilen ve travmasız gözü ve tabii travmalı gözü de tutan granülomatöz ağır bir üveit ortaya çıkmaktadır. Travmalı göz eksi tan göz, travmasız göz ise sempatizan göz olarak tanımlanır. Elschig, 1910'da tablonun bir anaflaktoid cevap olduğunu ileri sürmüştür. Woods 1921'da bunu desteklemiştir. Buna göre travma sonrasında ortaya çıkan uveal pigment materyalinin antijenik etkisi ile oluşturduğu kabul edilmekte idi. Gerçekte koroidea belirgin lenfosit infiltrasyonu ve granülomalar ile olguların %90'a yakın bir bölümünde retinal vaskülit izlenir.

Hasta serumunda uveal ekstrelelere karşı gelişen antikor düzeyinin saptanmaya çalışılması ile antijene indirekt yapılan çalışmalar çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Çeşitli araştırmacıların çalışmalarında, hasta serumlarında antikor düzeyleri çok az bir hasta kesiminde olumlu bulunmuştur. Uveal doku ekstraktları ile yapılan cilt testlerinde ise yaklaşık olarak %60 dolayında cilt testi pozitifliği tespit edilmesi de çoğu defa anlamlı bulunmamıştır (28,29).

Bunun üzerine retinal antijenlerle birlikte uveal doku antijenlerine karşı antikor araştırmalarına yönelinmiş ve sonuçta McPherson ve ark. göre %80'e yakın pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra Hammer ve Matak tarafından yapılan çalışmalarda da invitro olarak lenfosit migrasyonuna dayalı testlerde, retina+koroidea antijen karışımına karşı tek koroidea antijenlerine oranla daha yüksek pozitif yanıtlar elde edilmiştir. Bunun üzerine Matak, sempatik oftalmide salt koroidea değil bunun dışındaki oküler antijenlerin de önemli roller üstlendiklerini ileri sürmüştür. Kraus-Mackiw ise bir adım daha ileri giderek Ret-S antijenleri ile yaptığı invitro deneylerde, yüksek olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Aynı şekilde Nussenblatt, %50 üzerinde olumlu sonuç bulmuştur (29,30,31,32,33,34).

S antijeni ile duyarlandırılmış maymunlarda geliştirilen eksperimental üveitlerde de yüksek sıklıkta Dallen Fuchs nodülleri oluşmuştur. Bilindiği gibi bu nodüller sempatik oftalmide patognomonik olmasa da tipiktir (28,29).

Sempatik oftalmide erken devrede yüksek sıklıkla T-helper hakimiyeti saptanırken geç evrelerde T-supresör hakimiyeti gelişmektedir. Bu anlamda bugün sempatik oftalmi olayında en azından Ret-S antijenlerinin önemli bir role sahip olduğu ve olayın tip-IV hipersensitivite olarak geliştiği ileri sürülebilir.

## B. BIRDSHOT RETİNOKOROİDOPATİ

Bu intraoküler inflamasyon, 1980-81 yıllarında Ryan, Murnone ve Gass tarafından tanımlanmıştır. Olay orta yaşları etkileyen bilateral posterior üveittir. Burada yuvarlak krem renkli teiyonlar tüm retinayı kaplamıştır ve sanki derin katmanları daha çok etkilemiştir. Bunlarda, hem Ret S antijeni ile immünize edilmiş maymunlardaki görünüme uyan bir klinik görüntü elde edilmiştir, hem de histolojik olarak eksperimental otoimmün üveitleideki görünüme çok uyan bir tablo ile karşılaşılmıştır, in vitro olarak S antijenine karşı reaktif lenfosit bulgusu bu grup hastalarda çok yüksek orandadır (29,35,36).

Sonuç olarak birdshot retinokoroidopatisi, ret-S antijeni ve belki de diğer retinal antijenler ile indüklenen bir otoimmün hastalık olarak kabul edilir.

## C. BEHÇET HASTALIĞI

1974 Behçet araştırma komitesi, genital ve rtiuko- zal ülserler, cilt erüpsiyonları ve üveiti majör bulgular olarak tespit etmiştir. Üveit ön segmenti etkilediğinde, eskiden beri bilinen en önemli bulguların başında hipopyon gelirken, arka segmentte retinit ve vaskülit önemli yer tutmaktadır. Retinal damarların daralması ve tıkanması tipiktir. Retina zamanla atrofiye olmaktadır. Birçok dış ve iç etkenlerin hastalığın oluşumunda rol oynadıkları bildirilmişse de etioloji hala karanlık ve çoğul faktörlere bağlı görünmektedir.

Sirküle olan immün kompleks, aktif Behçet hastalarında yüksek oranlarda saptanabilir ve hatta bu immün komplekslerin böbrek ve akciğerlerde oturduğu gösterilmiştir (37).

Behçetli hastalar üzerine yapılan çalışmaların bir bölümü de genetik özelliklerle ilgilidir. Burada göz tutulumu olan hastaların önemli bir kısmında HLA B51 pozitifliğinden söz edilmektedir. Ancak cilt ve müköz tutulumlarında daha çok HLA B12 pozitifliği bildirilmiştir. Her iki grupta da aftöz lezyonlar mevcuttur (38,39,40).

Göz bulguları panüveit ve oklüsif retinal vaskülit olarak oluşmaktadır. Olayın başlangıcında herpes virüsünün belli antijenik değişimlere yolaçmasına ilişkin en sonuncusu 1986 tarihli iki önemli yayın vardır. Bu anlamda hala tetik mekanizma olarak herpes enfeksiyonları gündemden çıkmış değildir.

Son yıllarda özellikle Japonya'da yapılan çalışmalar ön plana geçmiştir. Burada Behçet'li hastaların aft ve cilt lezyonlarındaki bazı antijenlerin, streptokok antijenleri ile benzerliği gösterilmiştir. Behçetlilerde varolan yüksek miktardaki immün komplekslerin içinde S.pyogenes'in antijeni ile reaksiyon veren IgA'lar bulunmuştur. İn vitro olarak da bu antijenler ile Behçetlilerden elde edilen T hücreleri arasında belli bir reaksiyon süreci başlayabilmiştir. Bunun da ötesinde, S. pyoge-

nez hücre duvarından elde edilen antijenler ile duyarlandırılmış raflarda Behçet hastalığı oluşturulmuştur (41,42).

Olayın bir immün kompleks olayı olduğuna ilişkin bilgilerden birisi de, bu hastaların serumlarında C3 ve Cö'in oldukça yüksek oranlarda saptanmış olmasıdır. Bunlar nötrofil kemotaksisinde önemli etkilendirler. Ayrıca dolaşan immün kompleksler atak öncesinde kan düzeylerini kaybetmektedirler. Bu da komplekslerin damar duvarına oturması ile açıklanır. Bu oturmalar ile nötrofil birikimi ve doku hasarı gelişir. Bu kemotaktik etkinliği kolşisin azaltmaktadır. Bu da bazı hastalarda bu ilacın yararını açıklar. Ülkemizden Aktulga ve ark. kolşisinin etkili olmadığını bildirmişlerdir (43).

Behçet hastalığında sadece PMN infiltrasyon değil aynı zamanda, T-hücresine bağlı reaksiyon da belirgin olarak hissedilmektedir.

Behçette oküler immünite iyice tetkik edilmiştir ve Sulgura, bu hücrel infiltrasyonun, olayın sadece sonucu olarak gelişen ve spesifik olmayan özellikler taşıdığı ileri sürdü. Ben Ezra ve Nussenblatt in vitro olarak, burada infiltre olmuş olan hücrelerin retina ve uvea dokularına karşı herhangi bir reaksiyon göstermediklerini ve bu nedenle de spesifik olarak programlanmış hücreler olmadıklarını bildirmişlerdir. Nussenblatt Ret-S antijenini purifiye ettikten sonra, Behçet hastalarının küçük bir kesiminde de olsa, mevcut T-lenfositlerin Ret-S ile etkileştiğini belirtmiştir.

1991 yılında bizim yaptığımız bir çalışmada da serumda saptanan antiretinal antijen düzeyleri açısından, arka Behçetli hastaların serum düzeyleri, spesifik olmayan nedenlere dayalı üveitli ve kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bunu bir epifenomen olarak kabul edilmesi halinde bile nöksler ile seyreden bir süreçte, retinal antijenlerin tümüyle dışlanması güç görünmektedir.

Üveit yanısıra başka majör komponenti bulunan Behçet'li olgularda, erken evrede kanda T4/T8 oranı pek bozulmamış ama bunun yavaş yavaş retina damarlarında ve çevresinde yoğun T4 birikimi dikkati çekmiştir. Buna karşılık T8 oranı daha azdır. B'lerin kanda anormal miktarda IgG, A ve M ürettikleri bilinmekle birlikte, T lenfositlerin interleukin üretimini azalttıkları görülmüştür.

Doku örneklerinde geç ve kronik evrelerde lenfositler yerine nötrofil birikimi hakim hale gelmiş ve bu şekilde doku tahribi gelişmiştir. Tahrip sinir lifi katmanında nekroz ve retina atrofisi şeklinde gelişmektedir.

Burada genetik, immünolojik ve viral etkenlerin keşiştiği bir süreç yaşanmakta, olay değişik tetik faktörlerle bir araya gelen genetik zeminde tip-III immün kompleks olayı ile başlayarak, doku yıkımı ve muhtemelen retinal antijenlerin ortama çıkması ve bunlara karşı oluşan tip-IV hipersensitivite ile devam ederek doku ha-

sarı gelişmektedir. O halde erken vaskülit evresinde lenfosit migrasyonunu engelleyen kolşisin, daha geç evrelerde de T-lenfositlerin baskılanması amacı ile de önerilebilir. Bunun için ipucu olarak hastalarda C3 ve C5'li serumda kolşisin, T4/T8 oranı bozulunca da siklosporin kullanılmasının uygun olacağı düşünülebilir. Bununla birlikte bu tedavilere rağmen İstenilen etkinliğin her hastada elde edilemediğini de klinik deneyimlerimiz göstermektedir.

#### D. VKH SENDROMU

Bu sendrom bazı ülkelerde tüm üveitlerin %8'i gibi yüksek oranda bildirilmektedir. Amerikan rakamları %1-4 dolayındadır.

Orbital ağrı, meninjizm, bulantı gibi atipik prodromal belirtiler ile ortaya çıkan, önce bir göz kısa zaman sonra da ikinci gözün tutulumu ile seyreden panuveit tablosu izlenir. Koroidea ve RPE tutulumu ile başlayan seröz dekolman ve optik nöritis izlenir. Poliosis, alopesi, disakuzi, vitiligo gibi başka belirtiler de vardır ve bunlar ile visual prognoz arasında korelasyon yoktur. Retina kendiliğinden yatışsa da lekeli bir korioretinal skar ile vislon genellikle düşük kalır.

Histopatolojik olarak, koriokapillariste şiddetli bir vaskülit ile birlikte RPE'de yoğun bir epitelitis izlenir. Erken devrede, her iki katmanda da yoğun T4 birikimi, geç evrede de T8 birikimi izlenmektedir. Benzer hücre birikimleri, cilt lezyonlarında ve BOS da saptanır.

Hasta serumlarında, fotoreseptörlerin dış kesimlerinin ekstreleri ve Ret-S antijenine, Müller hücreleri proteinlerine ve gangliozitlere karşı antikorlar saptanabilir. Ayrıca miyelin basic protein ve RPE melaninine karşı da antikorlar bulunur.

Bu arada embriyolojik olarak nöroekdodermal kökenli elemanların melanin ve temel miyelin proteinlerine karşı gelişmiş bir tip-IV reaksiyon vardır ve bu reaksiyon çapraz olarak gelişerek retina, RPE, koriokapillaris, merkezi sinir sistemi ve ekdodermal melanini etkilemektedir. Bu otoimmün reaksiyonun tetik mekanizması bilinmemektedir. Viruslar hala en öndegelen şüpheliler grubunda olmaya devam etmektedirler (3,28,29,44).

Tip-IV ve T4 hakimiyeti ile akut fazın belirmesi sırasında steroid ve siklosporin kombinasyonu en akılcı tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

#### E. PİNEAL GLAND VE RETİNAL ANTİJENLER

Pineal gland, diensefalondan gelişir ve köken olarak, nöroekdodermaldir. Reptillerde gelişim sürecinde ön ve arka kjesimler vardır ve bunlardan ön kısım pariyetal gözlere dönüşürken, arka kısmı glandüler özellikler taşımaktadır. İnsanlarda ise, posterior segmenti pineal gland olarak kalırken ön kısmı kaybolur.

Anatomik olarak pinealosit denilen hücreler ile, nöroglial hücrelerden oluşan bir parankimi vardır Pinealositler fonksiyonel hücrelerdir ve bünyelerinde rodopsine benzer pineal pigment içerirler. Bu hücrelerin protein içeriğinde de Ret-S antijenleri vardır.

Pineal glandın salgıları indol aminlerdir ve bunların bezdeki miktarı bezin aktivitesini belirler. Pineal hormonlar kan ve BOS içine salgılanır ve bu şekilde hem hipotalamusu hemde ön ve arka hipofizi etkileyerek, endokrin pankreas, adrenal korteks, adrenal medulla ve gonadları etkilemektedir. Bu etkileme hormon artışına paralel bir supresyondur.

Sarı yeşil dalga boyundaki fotik uyarımlar, pineal glanda önce optik sonra da sempatik yolla ulaşarak, onun salgısının deprese olmasına yolaçarlar. Bunun anlamı ışıksız ortamda pineal salgısı artar. Bu salgı artınca da genelde tüm ve endokrin sistemde bir yavaşlama dikkati çeker. Yani pineal gland geceleri fazla salgı, gündüzleri az salgı ile adeta gece gündüz farkını tüm metabolik aktiviteye anlatan bir transducer görevi yapar. Bunun ölçütü, kan melatonin seviyesidir. Karanlıkta yükselir ve target organları baskılar, gündüz ise azalarak metabolizmayı yükseltir.

Melatonin bir yandan da hücre içi melanin veziküllerinin üretilmesinde etkilidir.

Bütün bu bilgiler birleştiriliğinde aslında VKH sendromunun Ret-S antijenine karşı gelişen bir otoimmünite olduğu ve bundan, pineal glandın da etkilenecek, organizmanın döngüsel ritminin bozulması, MSS, BOS cilt ile eklerinde de bilinen renk değişimlerinin gerçekleşmesinde etkili olduğu düşünülür. Deneysel olarak yapılan eksperimental üveitlerde bazı ratlarda pineal gland İnflamasyonu da patolojik olarak gösterilmiştir. Aynı olay VKH'lı hastalarda oluşmaktadır (45,46).

Tedavi açısından belki iki nokta önemli olabilir. Bu hastalarda steroid diüurnal ritminde değişiklikler oluşabilir ve hastalarda endojen kortikosteroid düzeyleri artabilir. Bu dışardan verilecek ama immünosupressif olarak verilecek steroidlerin seçiminde ve miktarında önemli olabilir. İkincisi de bunlarda otoimmün reaksiyonunun tip-IV olduğu bilindiğine göre ve kendi steroid düzeyleri normalin üzerinde olduğuna göre, tedavi açısından steroidlerden çok, siklosporin vb. ajanların daha etkili olması gerekir diye düşünülebilir.

#### F. RETİNOBLASTOMA

Retinoblastoma bilindiği gibi, çocukların en sık görülen göz içi tümörü olup, %30 dolayında bilateraldir ve özellikle bunlarda genetik olarak 13 nolu kromozom delesyonu sıktır.

Bu olgularda serumda spesifik Ret-S antikor titraji sık olarak yüksek bulunmaktadır. Elbette bu retinada oluşan ytkım olayına bağlı olarak gelişmektedir. Bunun-

la birlikte, pineal gland tümörlerinde de yani pinealositlerde de Ret S antikor titrajı yüksek olarak bulunmaktadır. Bu da yine aynı mekanizma ile pineal gland hücrelerinin yıkımı ile açıklanabilir.

Burada bilateral retinoblastomlu bazı olgularda pineal veya parasellar lokalizasyonlu tümörlere de rastlanmaktadır. Bunların önemli bir kısmı, pinealoblastomadır ve bunlarda retinoblastomun tüm histolojik yapısı pineal glandda görülmektedir. Bu nedenle retinoblastoma yolağan genetik delesyonun aynı şekilde pineal glandda da etkili olduğu tümörler bir arada olduğunda bunlara trilateral retinoblastoma terimi kullanılmaktadır. Bu olgularda da Ret-S antijenlerine karşı yüksek bir antikor gelişmesi olayının, tümörün yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir (47,48,49).

Her iki tümör tipinde de yüksek bir Ret-S immünoaktivitesi izlenmesi nedeni ile, gerek tanısı olarak ve gerekse tedavi açısından bu immünolojik özelliklerden yararlanılmaya çalışılmaktadır.

### G. TOKSOPLAZMOSİS

Özellikle sinir dokusu ve spesifik olarak da retinaya ilgi göstermekte olan *T. gondii*'nin retinadaki çoğalması sırasında antimikrobiyal tedavi uygulanır.

Toksoplazmosisli olgularda dolanımdaki lenfositlerin invitro olarak yapılan çalışmalarda, Ret-S antijenlere karşı yüksek proliferatif bir reaksiyon göstermektedir.

Bu da muhtemelen doku yıkımı ile gelişen bir tip IV otoimmünite belirtisidir ve Nussenblatt'a göre, antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen ama steroidle sakinleşen toksoplazmosis nöksleri, aslında Ret-S antijenlerinin ortaya çıkması ile gelişen otoimmün bir retinit atağıdır.

Bu nedenle steroid endikasyonunda kriterlerden birisi olarak belki gelecekte toksoplazmosisli hastaların lenfositik Ret-S aktivitelerinin saptanması gerekecektir (29,50).

Bununla birlikte invivo testler retinal yıkım belirtisi olması nedeni ile retina dekolmanı, retinitis pigmentosa, Usher sendromu, diabetik retinopati ve hatta laser tedavisi görmüş hastaların bir kısmında da bu dolanan lenfositlerde Ret-S antijenine karşı proliferatif bir aktivite izlenmektedir. Bu immün sistem tarafından kamufle edilebilen ama aynı zamanda da gerek subklinik gerekse klinik anlamda potansiyel bir otoimmün retinit nedeni olarak değerlendirilebilir (51,52).

Değişik hastalıkların tanısı, seyri ve tedavisinde retinal antijenler ile ilgili olarak yapılan bazı testler gelecek çalışmalar ile daha anlamlı hale getirilerek hiç değilse bazı özel durumlarda, hastalara yeni tedavi yolları yaratılabilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Duke-Elder S. System of Ophthalmology, Diseases of the uveal tract The CV Mosby Co St Louis 1977; Vol IX 39.
2. Smoling G, O'Connor GR. Ocular immunology, Sec Ed. Little Brown and Co 1986.
3. Rao NA, Biswas J. Retinal autoimmunity. Chap 15 Retina Ed. Ryan SJ. St Louis The CV Mosby Co, 1989; 1:167-9.
4. Shinohara T, Sigh VK, Tsuda M, Yamaki K, Abe T, Suzuki S. S-Antigen: From gene to autoimmune uveitis. Exp Eye Res 1990; 50:751.
5. Rahi AHS. Autoimmunity and the retina. Br J Ophthalmol 1970;54:441-4.
6. Wacker WB, Lipton MM. Experimental allergic uveitis, Homologous retina as uveitogenic antigen. Nature 1965; 206:253-4.
7. Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, Yankeelov JA, Organisciak DT. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization localisation of soluble uveitogenic antigen from bovine retina The J Immun 1977; 119:1949-58.
8. Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, Wacker WB. S-Antigen uveitis in primates. A new model in for human disease. Arch Ophthalmol 1981; 99:1090.
9. Nussenblatt RB, Gery I, Ballentine EJ, Wacker WB. Cellular immune responsiveness of human and bovine patients to retinal-S antigen. Am J Ophthalmol 1980; 89:173.
10. Doekes G, Gerritsen MJ, Kijlstra A. Immunoreactivity and cross-reactivity of human and bovine retinal-S antigen. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:1169.
11. Dua HS, Liversidge J, Forrester JV. Immunomodulation of experimental autoimmune uveitis using a ratantiretinal S antigen specific monoclonal antibody: Evidence for a species difference. Eye 1989; 3:69.
12. Nussenblatt RB, Gunn HC, Ryffel B, Borel JF. Experimental autoimmunity. Prog Allergy 1986; 38:159.
13. O'Connor GR. Factors related to the initiation and recurrences of uveitis. IX. Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1983; 96:577-99.
14. Wacker WB. Experimental allergic uveitis, Int Arch Allergy 1973; 45:639.
15. O'Connor GR. Endogenous uveitis, in Uveitis pathophysiology and therapy, Ed Kraus-Mackiw, Stuttgart Thieme Med Pub Inc 1986; 47-53.
16. Rolfe IIV. Essential Immunology 6 Ed. ELBS Pub 1988.
17. Rahi AHS, Addison DJ. Autoimmunity and the outer retina, Trans Ophthalmol Soc UK 1983; 103:428-37.
18. Marak GE Jr, Wacker WB, Rao NA, Jack R, Ward PA. Effects of complement depletion on experimental allergic uveitis. Ophthalmic Res 1979; 11:97.
19. Schlaegel TF. Symptoms and signs of uveitis. Clinical Ophthalmology, Ed Duane TD Philadelphia, Harper and Row Pub 1985; 4:32.
20. Morley KD, Huges GRV. Systemic Lupus Erythematosus. Causative factors and treatment. Drugs 1982; 23:481-8.

21. Ebringer A, Baines M, Ptaszynska T. Spondylarthritis, uveitis, HLA-27 and Klebsiella. *Immunol Rev* 1985; 86:101.
22. Dumonde DC, Grochowska EK, Graham E, Sanders MD, Faure JP DE Kozak Y. Antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with retinal vasculitis. *The Lancet* 1982; 787.
23. Schmitz-Schumann M. Interim report of clinical studies presented at the International Symposium on Cyclosporin in Autoimmune Diseases, Basel, March 18-20 Prog Allergy Karger Basel 1985; 38:436-46.
24. Sanders MD, Retinal arteritis, retinal vasculitis and autoimmune retinal vasculitis. *Eye* 1987; 1:441-65.
25. Salinas-Carmona MC, Nussenblatt RB, Gery I. Experimental autoimmune uveitis in the athymic nude rat. *Eur J Immunol* 1982; 12:480.
26. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, Sher I, Wacker WB, Gery I. Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A. *Lancet* 1982; 1:235.
27. Nussenblatt RB, Rodrigues MR, Wacker WB, Cevalero SJ, Salinas Carmona MC, Gery I. Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. *J Clin Invest* 1981; 67:1228.
28. Chan CC, Palestine AG, Nussenblatt RB, Roberge FG, Ben Ezra D. Antiretinal autoantibodies in Voght Koyanagi Harada Syndrome, Behcet's disease and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1985; 92:1025.
29. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis, Fundamentals and clinical practice, Chicago: Year Book Med Pub 1989.
30. Hammer H. Lymphocyte transformation test in sympathetic ophthalmitis and Voght-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 1971; 55:850.
31. Hammer H. Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leucocyte migration tests in sympathetic ophthalmitis and the Voght-Koyanagi-Harada Syndrome. *Br J Ophthalmol* 1974; 58:773.
32. McPherson SD Jr, Woods AC. The significance of intracutaneous test for hypersensitivity to uveal pigment. *Am J Ophthalmol* 1948:31:35.
33. Marak GE Jr, Font RL, Johnson MC, Alepa FP. Lymphocyte stimulating activity of ocular tissues in sympathetic ophthalmia. *Invest Ophthalmol* 1971; 10:770.
34. Marak GE Jr, Aye MS, Alepa FP. Cellular hypersensitivity in penetrating eye injuries. *Invest Ophthalmol* 1973; 12:380.
35. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumenee AF. Birdshot retinochoroidopathy -an association with HLA-A29 and immune responsiveness to retinal S antigens. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:147.
36. Fuerst DJ, Tessler HH, Fishman GA, Yokoyama MM, Wyhinny GJ, Vygantas CM. Birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 102:214.
37. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am J Med* 1979; 66:1031.
38. Ohno S, Matsuda H. Studies of HLA antigens in Behcet's disease in Japan. *Recent Advances in Behcet's disease*. Ed: Lehner T, Barnes CG. London Royal Society of Medicine Services 1986.
39. Godeau P, Torre D, Campanchi R. HLA-B5 and Behcet's disease. *HLA and disease*. Ed: Dausset J, Svejgaard A, Paris PUB 1976.
40. Ersoy F, Berkel Aİ, Fırat T. HLA antigens, associated with Behcet's disease. *HLA and disease*. Ed: Dausset J, Svejgaard A, Paris PUB 1976.
41. Mizushima L, Matsuda T, Hoski K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin tests. *J Rheumatol* 1988; 15:1029.
42. Eldem B, Ergüven S, Hayran M, Çukur S. Streptokoklar ve Behçet hastalığı. 24. Ankara T.O.D. Ulusal Kongre büll 1990; 2:108.
43. Altulga E, Altaç M, Müftüoğlu A. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65:399.
44. Ohno S. Immunological aspects of Behcet's and Voght Koyanagi Harada diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981;101:335.
45. Zimmerman BL, Tso MOM. Morphologic evidence of photoreceptor differentiation of pinealocytes in the neonatal rat. *The J Cell Biology* 1975; 66:60.
46. Mochizuki M, Charley J, Kuwabara T, Nussenblatt RB, Gery I. Involvement of the pineal gland in rats with experimental autoimmune uveitis.
47. Brownstein S, Chadarevian JP, Little JM. Trilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:257.
48. Chard DH, Wood IS, Hunta K, Rand N, Morita CT, Howes EL. Retinoblastoma: Tissue culture lines and monoclonal Antibody Studies. *Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:30.
49. Char DH. Ocular tumor immunology. In *Immunology of Uveitis and ocular tumors*. Grune&Stratton. New York 1978.
50. Abrahams IW, Gregerson DS. Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:673.
51. Matsuo N, Takabatake M, Ueno H. Photoreceptor outer segments in the aqueous humor in regmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:673.
52. Brochurst RJ, Scepens CL. Peripheral uveitis, The complication of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1968; 80:747.