

## Üveit Etiyolojisinde Retinal Antijenlerin Rolü

S. KAYNAK\*, E. KEMAHLIOĞLU\*\*, I.H. BAHAR\*\*\*

### SUMMARY

#### THE ROLE OF RETINAL ANTIGENS IN THE ETIOLOGY OF UVEITIDES

*Antiretinal antibody titres were determined in the serum samples of 22 Behcet's cases, 21 uveitis patients with different etiologies and 21 controls.*

*Antiretinal antibody titres were the highest in the patients with Behcet's disease. Positive results were seen in 1/10 dilution in these patients. Positive results in 15 patients and negative results in 6 patients were detected in the second group having primarily anterior segment involvement. In the control group there were 13 positive and 8 negative results.*

*According to these results the difference is statistically significant between Behcet's group and the uveitis group with different etiologies and between the uveitis group with different etiologies and the control group ( $p>0.05$ ).*

*The difference between Behcet's group and the uveitis group with different etiologies and the difference between Behcet's group and the control group are statistically significant for the results in 1/20 dilution ( $P<0.01$ ) whereas there is no significant difference between the second group and the control group ( $p>0.05$ ).*

*In 1/40 dilution there were only 9 positive results in Behcet's group and all the other serum samples gave negative results. We think that this is an easy and suitable method that can be used to study humoral immune response to retinal antigens and that there are significant differences in the antiretinal antibody levels in patients with immunosuppressive therapy. [Oftalmoloji 1993; 2(2): 176-180]*

**Key Words:** Uveitis, Behcet's disease, Retinal Santigen. Antiretinal antibody

### ÖZET

22 Behçet hastası, değişik etiyojilere bağlı 21 üveit hastası ve kontrol grubunu oluşturan 21 kişiden alınan serum örneklerinde indirek immün flöresans yöntemi ile antiretinal antikor titreleri saptandı.

Antiretinal antikor titreleri en yüksek olan hasta grubu Behçet hastaları idi, Bu hastaların hepsinde 1/10'luk dilüsyonda pozitif sonuç bulundu. İkinci grubu oluşturan ve daha çok ön segment tutulumu ile seyreden karma etiyojili üveit hastalarında 1/10 dilüsyonda 15 hastada pozitif, 6 hastada negatif bulundu.

Geliş: 22.5.1992

Kabul: 3.7.1993

\* Doç.Dr. DEÜTF Göz Hast. ABD

\*\* Dr. DEÜTF Göz Hast. ABD

\*\*\* Doç.Dr. DEÜTF Mikrobiyoloji ABD, İZMİR

Kontrol grubunda ise sonuç 13 pozitif, 8 negatif şeklinde idi.

Bu sonuçlara göre istatistiksel olarak Behçet ve karma etiyojili üveit hastaları Behçet ve kontrol grubu arasında fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Karma etiyojili üveit hastaları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ).

1/20 dilüsyondaki sonuçlar arasında Behçet ve karma etiyojili üveit hastaları, Behçet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ( $p<0.01$ ).

Bu dilüsyonda da ikinci grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ).

1/40 dilüsyonda ise sadece Behçet hastalarında 9 kişide sonuç pozitif, diğer gruplarda tüm serum örneklerinde negatif bulunmuştur.

Bu çalışmada kullanılan yöntemin retinal antijenlere karşı oluşan humoral immün yanıtın araştırılmasında kullanılabilecek kolay ve uygun bir yöntem olduğu, Behçetli hastalarda, arka üveitlilerde ve immüno-süpressif tedavi alanlarda antiretinal antikor düzeylerinde belirgin değişiklikler olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Üveit, Behçet hastalığı, Retina S- antijeni, Antiretinal antikor.

### GİRİŞ

Günümüzde üveitlerin gerek etiyojisi ve gerekse tedavisi hala tartışılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde dahi kalıcı görme kayıplarında üveitlerin payı azımsanmayacak oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Ör-

## ÜVEİT ETİYOLOJİSİNDE RETİNAL ANTİJENLERİN ROLÜ

neğin ABD'de kalıcı görme kayıplarının %10'u üveitlere bağlıdır (1).

Üveitlerin oluşumunda rol oynayan etkenlerin başında otoimmünitenin yer aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda belirt tip üveitlerde bazı değişik tipte otoimmün fenomenlerin payı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, üveit etiolojisinde, genetik, hormonal ve diğer sistemik faktörlerin de payı olduğu düşünülmektedir.

Retinal dokuların antijenik özelliklerinin ilgi odağı haline gelmesi, lensin organ spesifik antijenler içerdiğinin bulunmasından hemen sonrara rastlar. Hess ve Romer retinanın antijenitesini ilk inceleyen araştırmacılarıdır (2). 1962 yılında Ashton, gözdeki otoimmün reaksiyonları inceleyen makalesinde, 1906 tarihli bu makaleye değinene kadar bu çalışma dikkatlerden kaçmıştır.

Retinanın üveitojenik özelliği ve insan üveitlerindeki rolü VVacker ve Lipton tarafından etrafıca araştırılmıştır. Bu iki araştırmacı 1965 yılında duyarlı hayvan gruplarının retinal dokuları ile eksperimental üveit modelleri oluşturulabileceğini bildirmişlerdir (3). Eksperimental otoimmün üveit (EAU) insanlardaki çeşitli oküler inflamatuvar olaylara klinik ve histopatolojik olarak benzediği için insan üveitlerinin araştırılmasında model olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Üveitojenik retinal antijenlerden 1977 yılında VVacker ve ark., Dorey ve Faure tarafından sağ olarak elde edilen solübl retina antijeni (Retinal-S) kimyasal yapısı ve patojenik özellikleri ile ilgi odağı olmaya devam etmektedir (4,5).

Bu çalışmada Behçet hastalarının da kapsayan değişik etiyojik kökenli 43 üveitli hasta ile kontrol grubundaki 21 kişiden alınan kan örneklerinde serum antiretinal antikor düzeyleri indirek immün fJores&n mikroskopik olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar gerek tanı, gerekse tedavi endikasyonlarına katkı açısından değerlendirilmiştir.

### MATERYEL VE METOD

Çalışma, 1990-91 yıllarında. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Uvea birimine başvuran 22 Behçet hastası, Behçet hastalığı dışında değişik etiyojilere bağlı 21 üveit hastası ve kontrol grubunu oluşturan, yapılan oftalmolojik muayenede refraksiyon kusuru dışında göz patolojisi saptanmayan 21 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Behçet hastalarının 13'ü erkek, 9'u kadın idi ve yaş ortalaması 35.63 (23-57) idi. Değişik etiyojilli üveit hastalarının oluşturduğu grubun 15'i erkek, 6'sı kadın idi ve ortalama yaş 35.19 (9-57) idi. Kontrol grubu 10 erkek ve 11 kadından oluşturuldu ve ortalama yaş 30.80 (20-43) idi.

Hastaların muayenesinde, kliniğimizin Uvea-Behçet birim protokolü kullanılmıştır. Rutin muayenelere ek olarak pupilla genişletilerek indirek ve Goldman lensi ile detaylı santral ve periferik fundus değerlendirilmesi yapılmıştır.

Etiopatogenez araştırmasında yine kliniğimizin multidisipliner araştırma protokolü kullanılmıştır. Enfeksiyon odağı ve spesifik etiyoji saptanmayan olgular nonspesifik idiopatik üveit grubuna sokulmuşlardır.

Behçet tanısında Japon Behçet hastalığı araştırma komitesinin kriterlerine göre davranılmıştır (6).

Uvea-Behçet birimimize başvuran hastaların aktif dönemlerinde steril tüplere alınan düz kan örnekleri serumları ayrıldıktan sonra -20° C'de saklamaya alındı.

Önce bikromat, solüsyonunda 24 saat bekletildikten sonra distile su ile iyice yıkanan lamlar hazırlandı ve daha sonra % 50 alkol-aseton karışımına daldırılıp kurutuldu. Antijen olarak sıgırgözü retinaları kullanıldı. Sığır gözü enüklea edildikten sonra 3 saat içinde retinaları ayrıldı. Retinalar -15° C'de donduruldu. Lamlar üzerine kesitler alınmadan önce, lamlar %0.5 fenollü su ile %0.75 jelatin içine batırıldı ve kurutuldu. 4 nm. kalınlığında kesitler alınarak önceden hazırlanmış olan lamların her biri üzerine iki kesit aktarıldı. Tespit istemi için doku kesitleri bulunan lamlar, 7 dakika aseton ile işleme tabi tutuldu.

Pozitif kontrol olarak Bovine S antijenine karşı elde edilmiş monoklonal antikorlar (MABc1010, MAbA2G5, MAbB11A11, MAbD9F2 antikorları) kullanıldı (Wills Eye Hospital, Larry Donoso M.D.). Negatif kontrol olarak yeni doğan bebek serumları kullanıldı. Yıkama solüsyonu olarak tris buffer (0/05M, pH:7.6) kullanıldı. Konjugat olarak anti goat human total Ig/IgG, IgA, IgM fluorescein conjugated (Behring) kullanıldı.

Retina pigment epitell tabakasında ve sensorial retina dokusunda sinir hücrelerinde bulunan lipofuscin pigmentine bağlı olarak gelişen oflorensansı gider-

mek için kesitler, metanolde %0.03 hidrojen peroksit içinde yarım saat tutuldu. Süre sonunda lamlar tris buffer ile yıkandılar.

Liyofilize olan pozitif serumlar 100 lül distile suda çözüldükten sonra 1/1000 oranında sulandırıldı. Konjugat 1 ml serum fizyolojikte ve daha sonra ön çalışmada en iyi sonuç verme oranı olan 1/800 oranında sulandırıldı. Her çukura 50 (il sulandırılmış örnek ve ayrıca her çalışma grubu için bir pozitif ve bir negatif kontrol serumu damlatıldı. Hasta serumları 1/10 dilüsyon ile çalışıldı.

Nemli ve 37°C ortamda 30 Dk. inkübe edildi. Süre sonunda iki kez tris bufferde 5'er dakikalık aralıklarla yıkama ve çalkalama yapıldı. Havada kurutuldu ve üzerlerine 50 fil 1/800'lük konjugat ilave edilerek nemli ve 37°C'de 30 Dk. inkübe edildi.

Süre sonunda lamlar tekrar tris bufferde 5 dk. süre ile yıkandıktan sonra Evans blue ile karşıt boyama işlemi yapıldı. Her çukurun üzerine mounting solüsyonu damlatılıp lamel ile kapatıldıktan sonra floresan mikroskopisinde x400 büyütme ile incelendi.

1/10 sulandırımında pozitif sonuç verenler daha sonra 1/20 ve 1/40 dilüsyonla çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak X<sup>2</sup> testi kullanılarak analiz edildi. P değerinin 0.01'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Behçet hastalarının, karma etiyojilli üveit hastalarının ve kontrol grubunu oluşturan kişilerin tanıları, yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel bir farklılaşma yoktur (p>0.05).

Behçet hastalarının kullanılan tanı kriterlerine göre bulguları incelendiğinde toplam 13 hastanın komplet, 8 hastanın inkomplet, 1 hastanın suspekt tip Behçet hastası olduğu görülmüştür. Tablo 1, Behçet hastalarının klinik bulgularını göstermektedir. Buna göre 4 hastada göz tutulumu olmadığı, 9 hastada ağır seyirli posterior veya panüveit, 9 hastada anterior üveit bulunduğu saptanmıştır. Değişik etiyojilli üveit hastalarının Tablo 2'de özetlenen muayene bulguları değerlendirildiğinde, 5 ve 18 nolu hastalarda kistoid maküler ödemin eşlik ettiğipars planit, bir hastada tek bir koryoretinit odağı olan şüpheli toksoplazmosis saptandı.

İndirek immün floresans yöntemi ile hastalarda ve kontrol grubunda saptanan antikor litreleri ölçülmüştür.

Tablo 1. Behçet hastalarının biomikroskopik, direkt ve indirekt oftalmoskopik muayene bulguları.

No	Tutulan Göz	Görme Keskinliği	Keratik presipitasyon	Aköz hücreleri	Aköz flare	Rubeosis	Post sinisi	Vitreus aktifKesi	Fundus bulgular	Antikoron (+) olduğu türe
1	Bilateral	R:P+P+LEH.	Küçük	++	+	0	Total	++++	R.vaskülK	1/10.
2	Bilateral	R:Tam.LTam	0	+	0	0	0	++	Korioretinit	1/20.
3	Bilateral	R:Tam.L0.7	0	0	0	0	0	+++	Papilla ödemi	1/40
4	0	R:Tam.LTam	0	0	0	0	0	0	0	1/40
5	Sol	R:Tam.LEH.	Küçük	++++	++	+	0	+++*	R.vaskülü	1/20
6	Sol	R:Tam.LP+P+	Orta	++++	+++	0	saat 5	+	Seçilemedi	1/40
7	Bilateral	R:Tam.LP+P+	0	+++	0	0	0	++	0. atrofi+vaskülit	1/10
8	Bilateral	R:Tam.L0.9	0	0	0	0	0	++	Maküla ödemi	1/40
9	Sağ	R:P+P+.LTam	0	++++	++++	0	Total	++	0	1/40
10	Bilateral	R:P+P+.L:P-P-	0	+++	+	0	Total	++++	R.vaskülK.r.ödem	1/10
11	Bilateral	R:P+P+.LP-P-	0	++	0	0	Total	+++	Seçilemedi	1/40
12	Sağ	R:0.9.LTam	Orta	+++	+	0	0	+	0	1/10
13	Sağ	R:0.2.LTam	0	++++	+++	0	0	+++	Retinal ödem	1/40
14	Sol	R:Tam.L4mps	0	++++	+++	0	0	+++	Korioret., v.kılıflanma	1/40
15	Sağ	R:0.8.L:Tam	0	+++	++++	0	Total	+	0	1/20
16	Bilateral	R:2mps.LE.H.	0	0	0	0	0	++	Retinal ödem	1/40
17	Bilateral	N:1.5mps.L:2mps	0	0	0	0	Total	0	0	1/10
18	Sol	R:Tam.L:Tam	0	+	0	0	0	+	0	1/20
19	0	R:Tam.LTam	0	0	0	0	0	0	0	1/20
20	0	R:Tam.L:Tam	0	0	0	0	0	0	0	1/20
21	Sol	R:Tam.LTam	0	0	0	0	0	++	Retinit odağı	1/10
22	0	R:Tam.LTam	0	0	0	0	0	0	0	1/10

Tablo 2. Değişik etiyolojili üveit hastalarının tutulan göz, görme keskinliği, biomikroskopik, direkt ve indirekt oftalmoskopik muayene bulguları.

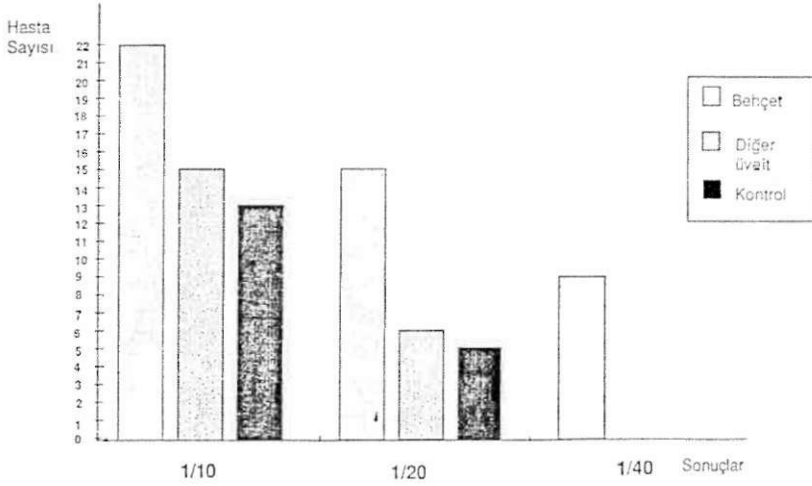
No	Tutulan Göz	Görme Keskinliği	Keratik presipitasyon	Aköz hücreleri	Aköz flare	Rubeosis	Post sinisi	Vitreus aktifKesi	Fundus bulgular	Antikoron (+) olduğu türe
1	Sol	Tam	Küçük	++	+	0	0	0	0	<1/10
2	Sol	R:0.7.L0.1	Koyun yağı	+++	+++	0	0	0	0	1/10
3	Sağ	R:0.8.L:Tam	Orta	++	+	0	0	0	Seçilemedi	1/10
4	Sağ	R:0.8.LTam	Pig.orta	+++*	++	0	0	++	0	1/20
5	Sol	R:Tam.L:0.5	0	+++	0	0	0	+++	CME	1/10
6	Sol	R:Tam.L0.5	Küçük	++++	++++	0	0	+	0	<1/10
7	Bilateral	R:Tam.LTam	Orta-ince	+++	0	0	0	0	0	<1/10
8	Bilateral	R:Tam.LTam	Küçük	++	++	0	0	+	0	1/20
9	Bilateral	R:Tam.LTam	Küçük	+++	+	0	0	0	0	1/10
10	&*	R:0.7.LTam	Küçük	++	+	0	0	+	0	1/10
11	Sol	R:Tam.L50cmps	Küçük	+	0	0	7.8	0	0	<1/10
12	Sol	R:Tam.L0.9	0	+	0	0	0	+	0	1/20
13	Ssl	R:Tam.L:0.fi	Küçük	++	0	0	0	0	0	1/10
14	Sol	R:Tam.LTam	Küçük	0	0	0	0	0	0	<1/10
15	Sol	R:Tam.LL:Tam	Küçük	+	0	0	9.	+-	0	1/10
16	Sol	R:Tam.L:0.5	Küçük	++	0	0	6.	++	0	1/10
17	Sol	R:Tam.L:2mps	Küçük	+++	++	0	0	+-	0	1/20
18	Sağ	R:0.3.LTam	0	0	0	0	0	0	CM.optik sinir ödemi	1/20
19	Sağ	R:Tam.L:Tam	Pig.koyunyağı	+++	+	0	0	++	0	<1/10
20	Sağ	R:Tam.L:Tam	Küçük	+++	++	0	0	+-	0	1/20
21	Sol	R:Tam.L:0.5	Koyun yağı	+++	0	0	0	0	Korioretinit odağı	1/10

Değişik etiyolojiye sahip hastalar arasında antiretinal antikör titreleri en yüksek olan hasta grubu Behçet hastaları idi. Bu hastaların hepsinde 1/10'luk dilüsyonda, sonuç pozitif bulundu, ikinci grubu oluşturan ve daha çok ön seg-

ment tutulumu ile seyreden karma etiyolojili üveit hastalarında 1/10 dilüsyonda 15 hastada pozitif, 6 hastada negatif bulundu. Kontrol grubunda ise sonuç 13 pozitif, 8 negatif şeklinde idi (Şekil 1).

Bu sonuçlara göre istatistiksel olarak Behçet ve karma etiyolojili üveit hastaları (p: 0.006) ve Behçet ve kontrol grubu (p:0.001) arasında fark anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Karma etiyolojili üveit hastaları ile kontrol grubu arasın-

## ÜVEİT ETİYOLOJİSİNDE RETİNAL ANTİJENLERİN ROLÜ



Şekil 1. Değişik hasta gruplarında değişik dilüsyonlardaki pozitif yanıt oranları.

daki fark ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ).

1/20 dilüsyondaki sonuçlar arasında Behçet ve karma etiyojili üveit hastaları ( $p:0.009$ ) ve Behçet ve kontrol grubu ( $p:0.003$ ) arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ( $p<0.01$ ). Bu dilüsyonda da ikinci grup ile kontrol grubu arasındaki fark ( $p:0.7$ ) istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ).

1/40 dilüsyonda ise sadece Behçet hastalarında 9 kişide sonuç pozitif, diğer gruplarda tüm serum örneklerinde negatif bulunmuştur.

### TARTIŞMA

Günümüzde, hala ağır seyirli üveitlerin komplikasyonları, ciddi görme kayıplarına yol açmaktadır. Etiyolojik araştırmaların detaylandırılmasına rağmen, üveitli olguların önemli bir bölümünde etiyoloji bulunmamakta ve tedavi semptomatik planda kalmaktadır.

Bazı üveit tiplerinde retinal antijenlerin rolü olabileceği ve en azından üveitin asıl nedenleri yanında, atakları sıklaştırıcı ya da ağırlaştırıcı etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Primer olarak da değişik laboratuvar hayvanları ile yapılan deneysel üveit çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bu hipotezi doğrular sonuçlar vermiştir. Bu hayvanlara değişik oküler dokular ile retina rod dış segmentleri, S antijen, rodopsin, adjuvanla birlikte gözden uzak bir bölgeye enjekte edilmiş ve immünizasyon sağlanmıştır. Bu üveit modellerinin oluşturulması, infeksiyöz veya bilinmeyen etiyojili üveit hastalarında bu antijenlere karşı gelişen humo-

ral ve sellüler immün reaksiyonların gelişimini araştırmaya yönelik çalışmaları teşvik etmiştir (3,6-12).

insanlarda bu antijenlere karşı gelişmiş olan yanıtın tespit edilmesinde güçlükler olmuştur. Antijenin elde edilmesi, spesifik antikor fitrelerinin düşüklüğü, hastalarda belli bir tedavi şemasının gecikmeden uygulanmasının zorunlu olması, relatif hasta sayısının yetersizliği ve çoğu üveit hastasının klinik bulgularının seyrinin belli standartlar içinde sınıflandırılmaması gibi nedenler bu güçlükler yol açmıştır.

Retinal antijenlerin üveit etiyojisiindeki muhtemel rolünü belirleyebilmek amacı ile değişik etiyojili hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kimselerden serum örneklerinde antiretinal antikor fitrelerine bakıldı. Bildiğimiz kadarı ile ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olan araştırmamızda saölibildiğimiz en uygun yöntem olan indirek immun floresans incelemesi ile sonuçlar değerlendirildi.

Çalışmada antijen olarak sığır retinalarının kullanılmasının nedeni şöyle özetlenebilir; insan retinasının elde edilmesindeki güçlükler, çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılacak serumların sığır retinal S antijenine karşı elde edilmiş monoklonal antikorlar olması, ayrıca çeşitli yayınlarda da belirtildiği gibi, bovin ve insan retinal antijenlerinin antijenik yapıları arasındaki benzerlikler ve çapraz reaksiyon göstermeleri, sığır retinasının bu amaçla kullanılabilirliğini göstermiştir (13-16).

1/10 ve 1/20'lik dilüsyonlardaki sonuçlar değerlendirildiğinde, Behçet hastaları ile değişik etiyojili üveit hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulunmuştur. Bu sonuçlar kabaca değerlendirildiğinde, birinci grubu oluşturan hastalarda posterior segment bulgularının daha yaygın olmasının yüksek antikor fitrelerine neden olduğu düşünülebilir. Bu gruptaki hastaların klinik bulgularının gidişi ile antiretinal antikor fitreleri arasında çok belirgin olmamakla birlikte pozitif bağların olduğu görülmüştür.

Göz tutulumu olmayan dört Behçet hastasının birinde 1/10, ikisinde 1/20 ve birinde de 1/40 dilüsyonda antiretinal antikor saptandı. 1/40 dilüsyonda pozitif sonuç veren hastanın bu titrasyonunun santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili olabileceğini düşündük. Zira retinanın antijenik elemanlarından bir kısmının santral sinir sisteminde de bulunduğu bildirilmiştir (17).

Ağır göz tutulumu olan Behçet grubundaki 1,7,10 no'lu hastalarda 1/10 dilüsyonda, 5 no'lu hastada 1/20 dilüsyonda, 3,11,13,14,16 no'lu hastalarda 1/40 dilüsyonda antiretinal antikor saptanmıştır. 1/10 ve 1/20 dilüsyonda antiretinal antikor saptanan diğer dört hastanın (1,7,10,15 no'lu) antikor titrelerini hastalığın seyri ile tam bağlantılı olmasının nedeni olarak, çeşitli çalışmaların da bildirdiği gibi, bu hastaların dördünde de immün sistemin müdahaleli olması düşünüldü (1,11,18,19).

Değişik etiyojili üveitli hasta grubunda saptanan antiretinal antikor düzeyleri ile hastalığın aktivasyon derecesi arasında bağlantı bulunamamıştır. Abrahams ve Gregerson'un granüloamatöz üveitlerde bovin retinal S antijenine karşı oluşan humoral yanıtı araştırdıkları çalışmada da hastalığın aktivasyonu ile, serum antiretinal antikor düzeyleri açısından belli bir bağlantı saptanmadığı bildirilmektedir. Bu iki çalışma sonuçları uyumlu bulunmuştur (18).

Hastalık aktivasyonu ile humoral reaksiyon arasındaki uyumsuzluk, aslında diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilmektedir. Örneğin, miastenide hedef antijene karşı oluşan serum antikor düzeyleri, klinik aktivite ile bağlantılı olmamaktadır. Bu paralelliğin bulunmamasında, antikor sentezinin indüksiyonu ile bu antikorların in vitro olarak saptanması arasındaki zamansal farklılaşmalar suçlanmıştır. Bu nedenle klinik ataklar ile antikor titrasyonları arasındaki paralelliğin gösterilmesinde güçlükler vardır (18).

Tergine primer olarak ön seçmeni tutulumu olan üveitlerdeki retinal antikorların anlamlı titrasyonlar vermesini açıklamak zor olmakla birlikte, kronik seyirli olgularda, kistoid maküler ödem sıklığı ve vizyonun bu nedenle kalıcı kayba uğraması, antiretinal antikor titrasyonlarını etkileyen bir faktör olabilir. Bu elbette ayrı ve detaylı bir çalışmanın konusu olmalıdır (18).

Tüm bu yorumların tam olarak açıklığa kavuşturulmasında, çok sayıda ve değişik etiyojili benzer hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası çalışmalarının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Doekes ve ark.'nın ELISA yöntemi ile üveitli ve sağlıklı kişilerden alınan serum örneklerinde, antihuman-S antijen düzeylerini saptadıkları çalışma sonunda, bu iki grup arasında ve posterior ve anterlor segment yerleşimli üveitliler arasında antikor varlığı açısından fark bulunmamıştır (16). Bu değerler posterior üveitlilerde %27, anterior üveitlilerde %31, kontrol grubunda ise %35 olarak saptanmıştır.

Bizim sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı sonuçlar vermesinin nedeni kullanılan yöntem farklılığı olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda retinada bulunan tüm antijenik yapılara karşı oluşan yanıt araştırıldığı için farklı sonuç almış olabiliriz. Çünkü, retina dokusundaki multipl retinal antijenlerin teki immün yanıt oluşturamazken, bunların ikisi ya da daha çoğu bir arada birleşik immün yanıt oluşturabilirler. Burada belki de henüz karakterize edilmemiş olan iris ve silier cisim antijenlerinin de rolü bulunabilir. Bu multipl antijenlere olan immün yanıtın ölçülmesi ve karşılaştırmasının üveitlerdeki inflamatuvar sürecin ve klinik aktivitenin daha iyi açıklanmasına yardımcı olacağı da düşünülmüştür (18).

Chan ve ark.'nın Vogt Koyanagi Harada (VKH) sendromlu, Behçetli ve sempatik oftalmili 25 hastalık serilerinde ELISA yöntemi ile bu hastaların serumlarında, bovin S antikorunu saptanamazken, indirek immün peroksidaz tekniği ile özellikle VKH'lı hastalarda yüksek diluzyonlarda antiretinal antikor titreleri bulunmuş olması, tekniğin farklılığı konusunda bizim düşüncemizi desteklemektedir (20).

## SONUÇ

Retina dokusunda şimdiye kadar tanımlanan 14 adet antijenik eleman mevcuttur. Bu yapıların üveit seyirinde tek ya da kombine olarak belli adjuvan faktörlerle birlikte önemli rol oynayabileceği düşüncesi, bu alanda yeni ufuklar açılmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda bu tür antijenlere karşı oluşan humoral immün yanıtın araştırılması için, uygulanması kolay bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem ile non-spesifik olarak antiretinal immün yanıtı saptamak mümkün olmuştur.

Özellikle, ataklarla seyreden, kronik özellikli ve retinal lezyonlarla seyrederek görmeyi ciddi olarak etkileyen üveitlerde, olayın seyirinde retinal antijenlerin payının ne olduğunu söylemek için daha ayrıntılı çalışmalar gereklidir. Ancak, olayın kronikleşmesinde veya nükslerin oluşmasında retinal antijenlerin payı olduğunu düşündürecere bulgular mevcuttur. Gerçekten de özellikle Behçetli hastalarında retinal antikor titrelerinin bu çalışmada anlamlı yükseklikler göstermesi, bu düşünce lehinedir. Herhangi bir tetik mekanizması ile başlayan üveitlerin, retinada az ya da çok yıkıma, retinal antijenlerin salınmasına ve immün yanıt gelişmesi ile retinada umulmadık tahribatın ve buna bağlı olarak da ciddi görme kayıplarının gelişmesine yol açmaları söz konusu olabilir.

Elbette retinal antikorların yüksek olduğu pek çok olguda bu immün yanıt, bir bakıma etiyojik faktör değil bir epifenomen olarak görülebilir. Ancak yine de gerek hastalığın seyir tarzı ve nüks eğilimi, gerekse retinal tahribatın tahmini açısından, retinal antikor titrasyonlarının klinisyen yol gösterici bir parametre olup

tişmaların standart bir bilgi haline getirilmesinde daha sağlıklı ve rafine tekniklerin uygun serilerde uygulanması ile anlamlı sonuçlara varılabileceğini, bizim bu çalışmamızın da bu konuda bir adım olacağını umut etmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB. Intraocular inflammatory disease (uveitis) Triangle, 1984; 23:125-32.
2. Rahu ANS. Autoimmunity and the retina. Br J Ophthal, 1970; 54: 441-44.
3. Wacker WB, Upton MM. Experimental allergic uveitis: Homologous retina as uveitogen antigen. Nature, 1965; 206: 253-4.

4. Wacker WB, Donosa LA, Katsow CM, Yankee low JA, Organfsciac DT. Experimental allergic uveitis, Isolation, characterization, and localization of a soluble uveopathogenic antigen from bovine retina. The J Immun, 1977; 119: 1949-58.
5. Shinohara T, Singh UK, Isuda M, Yamaki K, Abe T, Suzuki S. S antigen: From gene to autoimmune uveitis. Exp Eyeres, 1990; 50: 751-7,
6. Nussenblatt RB. Behcet's disease and other retinal vasculitides. In Nussenblatt RB, "ed", uveitis fundamentals and clinical practice. Chicago: Year Book Medical Publishers, inc, 1989; 212-47.
7. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. Inter Ophthal, 1990; 14: 303-8.
8. O Connor GR. Factors related to initiation and recurrences of uveitis. XL, Edward Jackson memorial lecture. Am J Ophthal, 1983; 84:577-9.
9. Wacker WB, Barbee JY, MacDonald R. Experimental allergic uveitis IM. Manifestations produced in the guinea pig by immunization with homologous retina, Invest Ophthal, 1969; 8:381-92.
10. Wacker WB. Experimental allergic uveitis. Int Arch Allergy, 1973; 45: 639-56.
11. Gregerson DD, Abrahams IW, Thirkill CE. Serum antibody levels of uveitis patients to bovine retinal antigens. Invest Ophthal Vis Sei, 1981; 21: 669-80.
12. Doekes G, Van Der Gaag R, Rothova A, Van Kooyk Y, Broersma L, Zaa! MJM, Dijkman G, Fortuin ME, Baarsma GS, Kijlstra A. Humoral and cellular immune responsiveness to human S-antigen. Amer J Ophthal, 1980; 89: 173-9,
13. Nussenblatt RB, Gery I, Ballantine EJ, Wacker WB. Cellular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S-antigen. Amer J Ophthal, 1980; 89:173-9.
14. Banga JP, Kasp E, Süleyman S, Brown E, Ellis BA, Sanders MD, Dumonde DC. Comparative biochemical analysis of purified S-antigen from human, bovine, porcine and rat retina. Exp Eye Res, 1987; 44: 199-207.
15. Reid DM, Loeffler KU, Campbell AM, Forrester JV. Electron immunocytochemical localization of retinal S-antigen with a rat monoclonal antibody. Exp Eye Res 1987; 45:731-45.
16. Doekes G, Gerritsen MJ, Kijlstra A. Immunoreactivity and cross-reactivity of human and bovine retinal S-antigen. Invest Ophthalmol Vis Set, 1989; 30: 1169-73.
17. Rao NA, Biswas J. Retinal autoimmunity, Chap 15 Retina Ed. Ryan SJ St Louis, The Mosby Co 1989, Vol 1, 167.
18. Abrahams WI, Gregerson DS. Longitudinal study of serum antibody responses to bovine retina! S-antigen in endogenous granulomatous uveitis. Br J Ophthal, 1983; 67:681-4.
19. Abrahams WI, Gregerson DS. Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol, 1982; 93: 224-31.
20. Chan CC, Palestine AG, Nussenblatt RB, Roberge FG, Benezra D. Anti-retinal auto-antibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behcet's disease, and sympathetic ophthalmia, Ophthal, 1985; 92: 1025-28.