

Santral Seröz Koryoretinopatide İmmünolojik Değişiklikler

IMMUNOLOGIC ALTERATIONS IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY

Hülya KOCAOĞLAN*, Ümit ÖLMEZ**, Nürten ÜNLÜ***, Mehmet A.ACAR*, Sunay DUMAN[§]

* Dr.SB Ankara Hasiyesi Göz Kliniği, Başasıst.,
** Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji BD,
*** Uzm.Dr.SB Ankara Hasiyesi Göz Kliniği,
**** Dr.SB Ankara Hasiyesi Göz Kliniği, Şefi, ANKARA

Özet

SB Ankara Hastanesi Göz Kliniğinde takip edilen santral seröz koryoretinopali (SSKR) tanısı almış 16 hasta çalışma kapsamına alındı. SSKR etiyopatogenezinde immün sistemin rolünü saptamak amacıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarında tetkikler yapıldı. 16 SSKR'lı hasta ile 15 sağlıklı kontrolün plazmasında total B, total T lenfositleri, yardımcı T hücreleri (CD4+), baskılayıcı T hücreleri (CD8+) ile CD4+/CD8+ oranları ve doğal öldürücü hücreler (NK) kantitatif olarak flow sitometrik yöntemle incelendi. Yaşlıığımız çalışmada B ve T lenfositler, lenfosit subgrupları olan CD4+, CDS+ hücreleri ve CD4+/CD8+ oranı ile NK hücrelerinin sayısında, hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bu bulgulara göre, hastalığın patogenezindeki etkenlerden biri olabileceğini düşündüğümüz immünolojik faktörlerin varlığı saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Santral seröz koryoretinopati, immün sistem

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:272-274

Santral seröz koryoretinopati (SSKR); sağlıklı, 20-50 yaş arası erişkinlerde, sıklıkla erkeklerde ortaya çıkan, makula bölgesinde sensoriyal retinanın seröz dekolmanıdır. Genellikle iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, SSKR'ın uzun süreli takiplerinde %30 oranında nüksler ve %16 oranında diffüz retinal pigment epiteliyopati gibi ciddi değişiklikler ortaya çıkabilir. Son yıllarda indocyanine green anjiyografisi ile etiyopatogenezde, retinadan ziyade koryokapıların bozukluğunun rol oynadığı ortaya çıkmıştır; buna rağmen SSKR'ın etiyopatogenezini halen tartışmalıdır (1,2).

Geliş Tarihi: 03.10.1996

Yazışma Adresi: Hülya Kocaoğlan
Bulbulderesi Cad. 6/2
Küçükcesat 06660 ANKARA

272

Summary

Sixteen patients with central serous chorioretinopathy (CSCR) which were followed up in Ankara Hospital were included for the study. The patients were examined at Immunology Lab. of Ankara University Med. School to investigate the role of immune system in the etiopathogenesis of CSCR. Total B, total T, helper T cells (CD4+), suppressor T cells (CDS+), helper/suppressor cell ratios and natural killer cells (NK) were evaluated qualitatively by flow cytometry in plasmas of 16 patients with CSCR and 15 healthy controls. As a result there was no significant difference between patients and controls concerning the numbers of B, T cells, CD4+, CD8+ T cells. NK cells and CD4+/CDS+ ratios ($p>0.05$). According to these findings, immunologic aberrations in the CSCR which could have been one of the etiologic factors in the disease pathogenesis could not be proven.

Key Words: Central serous chorioretinopathy, Immune system

T Klin J Ophthalmol 1997, 6:272-274

Çalışmamızın amacı; SSKR'ın patogenezinde immünolojik faktörlerin rolünü araştırmaktır. Bu nedenle hasta ve kontrollerin plazmalarında; total B, total T lenfositler, yardımcı T hücreler (CD4+), baskılayıcı T hücreler (CD8+) ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) yüzdeleri ile CD4+/CD8+ hücre oranlarının flow sitometrik yöntemle değerlendirmesini yaptık.

Materyel ve Metod

SB Ankara Hastanesi Göz Kliniğinde takip edilen, klinik ve anjiyografik olarak santral seröz koryoretinopati tanısı almış 16 hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastalara Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında tetkikler yapıldı.

SSKR'lı 16 hastanın 4'ü kadın, 12'si erkekti, yaş ortalaması 38 (26-49) idi. Hastaların tümünde seröz dekolmanları rezorbe olmuş olup, inaktif dönemeydi. Akut

T Klin Oftalmoloji 1991, 6

Tablo 1. Hasta ve kontrollerin immün efektör hücre yüzdeleri ve CD4+/CD8+ hücre oranları

	Hasla (n=16)	Kontrol (n=15)
	Ort.±SD	Ort.±SD
Total B lenfosit	12.00±4.16	11.53±4.94
Total T lenfosit	72.62±7.54	72.07±7.67
CD4+ hücresi	44.31 ±9.94	43.53±8.42
CD8+ hücresi	38.62 ± 8.27	36.67±8.01
CD4+/CD8+ oranı	1.23±0.49	1.21± 0.35
NK hücresi	14.50.1:6.37	17.00±4.46

p> 0.05

dönemde olan SSKR'lı olguları da inceleyip, iki grubu karşılaştırmak istedik. Ancak tetkik yaptırabildiğimiz tüm hastalar ne yazık ki inaktif dönemdeydi. Dekolmanın rezorbe olmasından sonra ortalama takip süresi 37 aydı.

Kontrol grubu, yaş ortalaması 41 (28-47) olan 3'ü kadın, 12'si erkek toplam 15 sağlıklı bireyden oluşuyordu.

Lenfosit subgrupları tayini flow sitometrik yöntemle, Facscon model consort 32-Becton- Dickinson cihazı kullanılarak yapıldı. Bu amaçla Simultest CD3 (T lenfosit)/ CD 19 (B lenfosit), Simultest CD4 (yardımcı T hücresi) /CD8 (baskılayıcı T hücresi) ve Simultest CD3/ CD16+CD56 (doğal öldürücü hücre NK) isimli, kombine monoklonal antikorlar kullanıldı. Sonuçlar yüzde (%) olarak ifade edildi (3).

İstatistiksel değerlendirme, student's t testi ile yapıldı; p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hasta ve kontrol grubunu B, T lenfosit, CD4+ ve CD8+ T hücreleri, NK hücrelerinin yüzdelerin ve CD4+/CD8+ hücre oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Santral seröz koryoretinopatinin 1866'da ilk defa von Graefe tarafından tanınımından bugüne kadar bir çok patogenetik yaklaşım öne sürülmüştür. Önceleri tek bir etiyolojik faktörün hastalığa yol açtığı iddia edildi. Bu faktörlerin; vitreus fraksiyonu, hipotoni, enfektif ajanlar (sitiliz, tüberküloz, viral enfeksiyonlar), A vitamini eksikliği, malnütrisyon, allerjik reaksiyonlar, toksik ajanlar, fototoksik mekanizmalar, psikosomatik faktörler olabileceği düşünüldü (4).

Bizim çalışmamızda 16 hastanın 8'inde (%50) SSKR, psikolojik bir travma sonrası (ailede önemli birinin ölümü veya iş kaybı) başlamıştı. Psikolojik

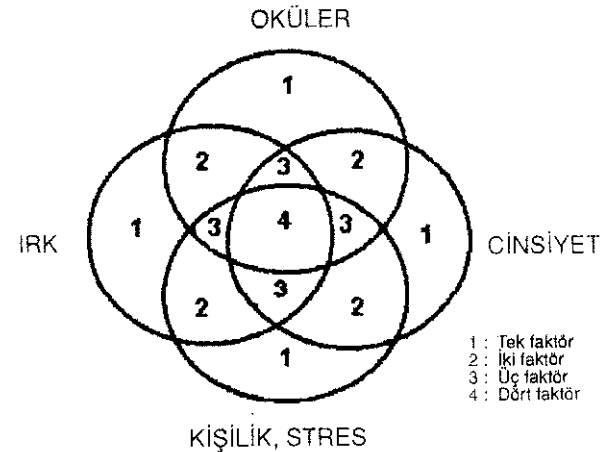
bozuklukların retinal anjiyospazm yaptığı ve buna sekonder olarak maküladaki eksudatif değişikliklerin olduğu fikri ilk kez 1927'de Horniker tarafından ortaya atıldı (5).

1940'larda Horrington ve Zeligs anksiyetenin precipitan bir faktör olduğunu, 1950'lerde Klein ve Wolkowitz stres ve emosyonel şokların önemini belirttiler. Bir süre sonra Yoshioka, intravenöz epinefrini maymunlara vererek deneysel SSKR oluşturdu. {5 adrenerjik stimulyasyonla retina pigment epitelindeki intraselliüler cAMP seviyelerindeki değişmeye bağlı olarak iyon pompasının normal yönünün bozulmasının SSKR'ya neden olduğu öne sürüldü (4,6). Yanıtızzi, Tip A kişilik yapısının, büyük bir ihtimalle sempatik salınım ile SSKR'de etkili olduğunu ve makülanın da hedef organ olduğunu öne sürdü (4).

Ancak araştırmalar ilerledikçe, hastalıkların patogenezinin tek bir faktörle açıklanamayacağı anlaşıldı ve multifaktöriyel etiyolojik hipotezler ortaya atıldı. Yaş, cins, ırk, gözün refraksiyon durumunun risk faktörü olduğu, ama genetik, çevresel ve konakçı faktörlerin de patogeneze rol oynadığı düşünüldü (4). Modern epidemiyolojik teoriler, multifaktöriyel etiyoloji ve multipl cevap yaklaşımını kabul etmektedir (Şekil 1).

Stresin SSKR'de risk faktörü olduğu yukarıda tartışıldı. Stres ile immün sistem arasında ise çok yakın bir ilişki vardır (7-9). Bir çok hayvan deneylerinde, özellikle sıçanlarda akut stres uygulamasından sonra, antikor yapımının, lenfositlerin mitojenlere cevabının ve lenfo-sit sayısının azaldığı, lenfositlerin deri allograft recidinde gecikme olduğu gözlenmiştir (8,10). Yalnız bu etkiler geçicidir.

İnsanda ise; stres, lenfositlerin mitojenlere cevabını azaltır, ama genelde total lenfosit sayısı, lenfosit subgrupları, gecikmiş aşırı duyarlılık testleri ve kortizol seviyeleri normal bulunmuştur (10). Anksiyete ve depresyonu olan öğrencilerde CD4+ ve NK hücrelerinde azalma bulunmuştur (7). Hastanede yatan ağır depresyonu olan hastalarda T lenfositlerinin mitojenlere cevabının azal-

**Şekil 1.** SSKR de Risk Faktörleri

masıyla birlikte total B ve T hücre sayılan düşük bulunmuştur (11).

Stresin yaptığı bu etki, kısmen glikokortikoid salınımı sonucu gelişen lenfopeniye bağlıdır. Ayrıca sıçanlarda stresle endojen opioid peptidlerinin salındığı ve bunun sonucunda T hücre immunitesi, NK hücrelerinin sitotoksitesi, interferon salınımının da azaldığı bulunmuştur (7,8). Ayrıca stres sonucu açığa çıkan sempatik agonistler de antikor yapımını ve sitotoksiteyi azaltırlar (10).

Stres sonucu gelişen immüno-supresyon, viral ve neoplastik hastalıklara zemin hazırlar (7). Sıçanlarda stresle meme tümörü geliştirilmiştir (8,12).

SSKR patogeneğinde immün sistemin rolünü incelemek amacıyla yaptığımız çalışmamızda; hastalarda humoral immüniteden sorumlu B lenfositler, hücrel immüniteden sorumlu T lenfositler, immün cevabın regülasyonunda rol oynayan T lenfosit subgrupları (CD4+, CD8+), virüs ve tümör hücrelerine karşı savunmada rol alan NK hücrelerinin plazmadaki yüzdeleri ve CD4+/CD8+ hücre oranlarının kontrollerle karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İmmüno-lojik parametrelerde bir değişiklik olmasının sebepleri şöyle özetlenebilir:

- Yapılan çalışmalarda stresin immün sistemdeki etkisinin geçici olduğu görülmüştür (9). Bizim hastalarımız inaktif dönemde idi, bu nedenle aktif dönemde mevcut olabilecek immüno-lojik değişiklikleri bulamadık.

- İmmün efektör hücre sayıları, her zaman fonksiyonu göstermez, bu nedenle immün sistem hücrelerinin fonksiyon testleri de yapılmalıdır.

- Şüphesiz SSKR hastalarında sorumlu tek faktör stres değildir. Bu nedenle genetik, yaş ve enfeksiyon etkenleri gibi diğer faktörleri de incelemek gerekir. Belki, genetik yatkınlığı olan şahısların stresle

karşılaştıklarında meydana gelen immüno-supresyon sonucu, enfeksiyon ajanı gibi bir tetik faktör SSKR patolojisini ortaya çıkarabilmektedir. Bunların aydınlatılması için daha çok sayıda hastanın aktif ve inaktif dönemde çok yönlü incelenmesi gerekir.

Sonuç olarak, etiyo-lojisi bilinmeyen bu gibi hastalıklarda psikolojik stresin etki mekanizmasının aydınlatılması, profilaksi ve tedaviye yeni yaklaşımlar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Castro-Corrcia J, Countinho MF, Rosas V, Maria .I. Long-term follow up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol* 1992; 81: 379-86.
2. Schcieler A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographics of central serous chorioidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 50-6.
3. Parks DR, Herzenberg LA, Hcrzenberg LA. Flow cytometry and fluorescence-activated cell sorting, in: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd 1989: 781-802.
4. Yannuzzi LA. Type-A behaviour and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987; 7: 111-30.
5. Horniker E. Su di unaforma di retinite centrale di origine vasocutroica. *Ann Ophthalmol* 1927, 55: 578-600, 830-40, 865-83.
6. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Gracfc's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 321-4.
7. Marx JL. The immune system "belongs in the body". *Science* 1985; 227: 1190-2.
8. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Golc Rp, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223: 188-90.
9. Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ et al. Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomised rats. *Science* 1983; 221: 1301-4.
10. Terr AI, Dubey DP, Yunis EJ, Slavin RG, Woldruan RH: Physiologic and environmental influences on the immune system. In: Stiticsi DP, Terr AI, eds. *Basics and Clinical Immunology*. 7th ed. New Jersey: Applcton and Lange, 1991: 187-90.
11. Schleifer SJ, Keller SE, Sins SG, Davis KL, Stein M. Depression and Immunity. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 129-33.
12. Rilay Vernon. Psychoncuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 1981, 212: 1100-9.