

78645


T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

OTOİMMÜN OKÜLER YÜZEY VE UVEA HASTALIKLARINDA  
KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKORLAR  
VE DOLAŞAN İMMÜN KOMPLEKSLER

UZMANLIK TEZİ

DR. MERİH SOYLU

ADANA-1990



Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Gülhan Slem başta olmak üzere, Prof. Dr. İter Varinli'ye, Doç. Dr. Ö. Faruk Köker'e, tez hocam ve ağabeyim Yrd. Doç. Dr. T. Reha Ersöz'e, tezimin hazırlanması sırasında laboratuvar çalışmalarındaki yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Eren Erken'e; Yrd. Doç. Dr. Müslime Yalaz'a, Yrd. Doç. Dr. Gülhanım Hacıyakupoğlu'na ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
MATERYAL-METOD .....	11
BULGULAR .....	15
TARTIŞMA .....	26
ÖZET .....	29
KAYNAKLAR .....	30

## **GİRİŞ**

Hemen her tip immün reaksiyonun görüldüğü bir organ olan gözün bu tip olaylara en hassas dokusu, zengin vasküler yapısı nedeniyle uveadır. Enflamasyon, dokuya spesifik endojen veya mikroorganizmalar gibi ekzojen antijenlerle, antikolar, sensitize lenfositler ve benzeri immün efektörler arasındaki ilişkiler sonucu ortaya çıkan bir dizi immün mekanizma ile gelişmektedir. Enfeksiyöz üveitler kolay teşhis edilebilmektedir. Non-enfeksiyöz üveitler ise otoimmün patogenetik olaylardan kaynaklanmakta ve bu tür üveitlerde otoreaktif antikolara bağlı olarak dokularda immünglobülin ve immünkompleks depolanmasıyla birlikte, serum immünglobülin seviyelerinde artış meydana gelmektedir.

Marjinal korneal ülserlerinin de otoimmün hastalıklarla yakın ilişkisi bilinmekte ve buradaki immünopatolojik mekanizmayı açıklamak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Mooren ülseri, kollajen doku hastalıkları gibi marjinal kornea incilmesi ve ülserine neden olan hastalıklarda, kornea epiteline karşı dolaşan antikor titrasyonunun yüksek bulunması bu antikoların etyopatogeneizde primer bir faktör mü, yoksa oluşmuş bir reaksiyona cevap mı olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Marjinal keratitlerin üveit ile ilişkisine de temas edilmektedir. Kruit ve ark. üveitlerde bu tip keratitlerin görülmesini korneaya karşı oluşan otoimmünite ile açıklamaktadırlar.

Bu ilişkiyi araştırmak amacıyla Anabilimdalımız Uvea-İmmünoloji biriminde takip edilen hastalarda kornea epiteline karşı dolaşan antikolar, serum immünglobülinleri ve immünkompleksler çalışılarak kornea epiteline karşı antikor oluşumunu etkileyen faktörler değerlendirildi.

## GENEL BİLGİLER

### TEMEL İMMÜNOLOJİ

İmmün sistem canlının hayatının idamesinde rolü olan en önemli sistemlerden biridir. Yabancı olarak tanınan yapılara veya diğer bir deyimle antijenik determinantlara karşı oldukça karışık bir sıra olay ve etkileşim sonunda organizmada yeni bir durum ortaya çıkar. Bu ya bir sensitizasyon yani reaktivitenin artışı veya immün tolerans yani antijene karşı reaktivitenin azalışı şeklinde olmaktadır. Antijenler spesifik lenfosit cevabı oluşturarak immünolojik olaylara neden olan yapılardır. Ekzojen (mikroorganizma) veya endojen (otojen) olabilirler. Antijenlerin kimyasal yapıları çok değişiktir ve yüzeylerinde çeşitli antijenik determinantlar taşırlar. Antijenler kişiye özel (HLA antijenleri) veya dokuya özel (doku spesifik) olabilirler. Dokuya spesifik antijenler gözün çeşitli dokularında saptanmaya çalışılmışsada tam olarak karakterize edilebilenler sadece lens, vitreus ve retinadakilerdir (S antijen) <sup>1,2,3</sup>.

Antijenle ilk karşılaşmada ilk olarak T-lenfositleri uyarılır. Daha sonra T-lenfosit ile etkileşim sonucu B-lenfositleri ve bunların plazma hücre derivatfleri tarafından solubl globülinler olan spesifik antikorlar oluşturulur. Bu olay lenf nodları ve antijenin olduğu dokuyu drene eden lenfoid agregatlarında oluşur (primer immün cevap). Aynı antijene 2. kez maruz kalışta antikor oluşumu çok daha fazla olur (sekonder immün cevap). Sekonder immün cevabın ilk etkileşimden kalan "memory hücrelerine" bağlı olduğu düşünülmektedir <sup>4,5</sup>.

## GENEL BİLGİLER

Antikorların benzer temel yapıdan oluştuğuna inanılmaktadır. 5 çeşit antikor bilinmektedir <sup>4,5</sup>;

IgG ; Plazmada en yüksek konsantrasyonda bulunan (%75) en düşük molekül ağırlıklı antikordur. Diffüzyon yeteneği çoktur. Humoral immüniteden sorumlu olan eses antikordur. Ekstravasküler dokulardaki enfektif organizma ve ürünlerine karşı serum kompleman bağlayıcı özelliğe de sahiptir.

IgA ; Plazmada %15 oranında bulunur. Lokal olarak submukozal dokularda sekrete edilir. Mukoza epiteli tarafından salgılanan bir proteinle birleşerek "sekretuar IgA" yı oluşturur. Müköz membran enfeksiyonlarında önemlidir. Gözyaşında bulunan majör antikordur.

IgM ; %10 oranında bulunur. Bakteriyemide önemli rolü vardır. Birçok otoantikor IgM yapısındadır. Enfeksiyonlarda antijenle ilk karşılaşmada oluşur.

IgD ; Serumda çok az miktarlarda bulunur. Savunmada önemi çok azdır. Esas görevi tam olarak bilinmemektedir.

IgE ; Allerjik reaksiyonlar ve parazitik enfestasyonlarda önemli rolü vardır.

Kompleman, antijenik özellikleri barındıran hücre membranlarında fokal defektler meydana getiren fosfolipazı oluşturmak için, enzim reaksiyonları başlatan, Ig+antijen kompleksleri tarafından aktive edilen, enzimatik özelliğe sahip 9 plazma proteinini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Görevi enflamatuvar cevabı kolaylaştırmak ve hücreye bağlı antijen lizisini sağlamaktır <sup>4,5</sup>.

**OTOİMMÜNİTE:** Sağlıklı doku hücrelerinde, immün kompetan hücreler ve antikorlar etkisiyle oluşan fonksiyonel ve strüktürel hasar durumudur. Normalde kişinin kendi antikorlarına karşı reaksiyon oluşmaz (immün tolerans). Bu toleransın bozulmasıyla otoimmün hastalıklar ortaya çıkmakta, serumda Ig ler artmakta, dokularda Ig ve immün kompleks depolanmaktadır <sup>1,6</sup>. Otoimmün hastalıklar, organ spesifik olanlar (tiroid, adrenal korteks, gastrik ve kolonik mukoza, böbrek, myokard, uveal antijenler ve lens proteinlerine karşı reaksiyon oluşması) ve organ spesifik olmayanlar (SLE,

romatoid artrit, PAN gibi bağ dokusu hastalıkları) olarak 2 ye ayrılmaktadır <sup>6</sup>.

### İMMÜNOLOJİ VE GÖZ

Gözün anatomik, fizyolojik ve biokimyasal özelliklerinden dolayı, immünolojik cevap oluşumunda özel karakteristiği vardır. Kornea avasküler bir doku olduğu için lenfoid reaktivite zorlukla ve düşük konsantrasyonda meydana gelir. Bu nedenle korneanın özel bir immünolojik konumu vardır. Bu durum lens için de söz konusudur <sup>2,7,8</sup>.

Kornea, skleral kılıf ve tüm intraoküler yapıların lenfatik drenajı yoktur. Vasküleritenin azlığı nedeniyle antijenler rejyonel lenf nodları yerine direkt olarak kan dolaşımına katılırlar. Antijen lenfoid dokuya ulaştığında oldukça dilüe olmuştur, böylece immün tolerans gelişebilir. Tersine olarak antijen yeterli konsantrasyonda olsa dahi direkt olarak dolaşıma yavaş karışımdan dolayı, birçok odaktaki immün kompetan hücreler (lenfositler) uzamış bir peryotta uyarılacağı için uzun süreli generalize cevap oluşabilir. Bu durumda lenfositler antijen kaynağına doğru göç ederek sirkumkorneal dokularda birikirler <sup>2,7,8</sup>.

Gözde antijenlerin diffüzyonu ve immün cevap sonucu gelişen mediatörler için birçok anatomik barrier (sellüler barrierler, semipermeabl membranlar) vardır. Descemet membranı ve lens kapsülü bu türde barrier oluştururlar. Kan-aköz barrieri nedeniyle aközdeki birçok elementin konsantrasyonu plazmadaki ile uyumlu değildir. Kan ve aköz arasındaki madde transferine karşı rezistans, silier cisimdeki damar duvarları ve silier epitel ile iristeki damar duvarları tarafından oluşturulur. Fizyolojik olarak kan-aköz barrierinden Ig leri de içeren proteinlerin geçişi oldukça azdır. Ama enflamatuar durumlarda vasküler konjesyon nedeniyle interendotelial hücre birleşim yerlerinde bazı ayrılmalar olur ve böylece proteinler, lökositler aköze daha kolaylıkla geçerler. Epitelial barrier olmayan iriste, sellüler eksudasyon çok daha kolay gelişir. Aközün normalde görülen relatif izolasyonu antijenin uzun süre immün cevap oluşturmadan kalabilmesini sağlar. Retinada çok daha etkili bir barrier vardır. Pigment epitelinde defekt veya vasküler hasar yoksa , retinada immün reaksiyon oluşmaz <sup>2</sup>.

## ÜVEİTLERDE İMMÜNOPATOLOJİ

Bugün için özellikle endojen üveitlerin klinik özellikleri ve histolojik görünümü iyi bilinmesine rağmen etyoloji ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Üveitler etyolojilerine göre şu şekilde sınıflandırılabilirler <sup>9</sup>:

### 1-EKZOJEN (Heteroimmün-Enfeksiyöz)

- Bakteri ve benzerleri ile oluşanlar (Tüberküloz, Sifiliz, Lepra, Bruselloz,Streptokoklar)
- Virüslerle oluşanlar (Herpes, Zona, CMV)
- Parazitlerle oluşanlar (Tokzoplazmozis, Tokzokariasis)
- Mantarlarla oluşanlar (Candidiazis, Histoplazmozis)

### 2-OTOİMMÜN ÜVEİTLER

- Fakoantijenik üveitler
- Sempatik oftalmi

### 3-İMMÜN SİSTEM BOZUKLUĞU İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN ÜVEİTLER

- Sarkoidozis
- Romatizmal üveitler (Ankilozan spondilit, Romatoid artrit, Still hastalığı)
- Uveo-Menenjitler (Vogt-Koyanagi-Harada, Behçet, Multipl skleroz)

### 4-DEJENERATİF ÜVEİTLER

- Fuchs heterokromik iridosikliti
- Posner-Schlossman sendromu

**BEHÇET HASTALIĞI-** Aft, genital ülserasyon, üveit, artrit, eritema nodozum, tromboflebitle karakterli, nüks ve remisyonlarla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Etiyolojide genetik, viral, toksik ve immünolojik faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.Bu hastalıkta esas olay arterler ve venlerde immün kompleks depolanmasına bağlı olarak gelişen nekrotizan vaskülitir <sup>10,11,12,13,14</sup>. Bir çalışmada %40 olguda dolaşan immün kompleksler saptanmıştır. Shimada ve ark. Behçet'li hastaların humor aközünde kemotaktik faktörleri (IgG, C3, C5) göstermişler, ayrıca atak başlangıcından hemen önce serum kompleman seviyesinde azalma olduğunu, yani komplemanın büyük bir kısmının sirkülasyondan ayrılarak doku hasarına neden olduğunu saptamışlardır <sup>(11 de refere)</sup>. Behçet hastalığında gözde konjonktivit, episklerit, keratit, hipopyonlu ön üveit, vitre içi hemoraji, vitrede tyndal, retinit, retinal tromboflebit, optik atrofi ve papil ödemi bildirilmiştir <sup>12,13,15,16,17</sup>. Tanı koydurucu serolojik testler henüz mevcut olmadığı için tanı klinik kriterlere göre konmaktadır. Ayrıca bu hastalarda yüksek oranda HLA-B5 ve paterji pozitifliği



bildirilmiştir <sup>18</sup>.

**FUCHS-** Kornea endotelinde keratik presipitatlar, iris stromasında atrofi ile karakterli bu hastalığın etyolojisi hakkında çeşitli görüşler vardır. Son zamanlarda bu hastalığın otoimmün mekanizmayla geliştiği tezi öne sürülmektedir <sup>19,20</sup>.

Üveitler için çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır. Anatomik olarak üveitler ön, arka ve panüveit olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca yerleşim şekline, kronolojiye göre ve patolojik olarak da sınıflandırılabilirler <sup>21</sup> (TABLO 1).

**TABLO 1 - ÜVEİTLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

	ANATOMİ	PATTERN	KRONOLOJİ	PATOLOJİ
<b>ÖN ÜVEİT</b>	iritis iridosiklitis siklitis	fokal multifokal dissemine diffüz	akut subakut kronik rekürren	granulomatöz non-gr.
<b>POST. ÜVEİT</b>	retinit retinokoroidit koriaoretinit koroidit			
<b>PANÜVEİT</b>				

## GENEL BİLGİLER

Uveayı içeren enflamatuar olaylarda rol oynayan mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir <sup>4</sup>;

*1-Pyojenik enfeksiyonlar-Genellikle delici yaralanmalardan sonra, bazen bir iltihabın toksik ürünlerine karşı oluşur.*

*2-Allerjik mekanizma-Ya ekzojen allerjik maddelere ya da otolog doku komponentlerine karşı hipersensitivite gelişmesi sonucu oluşur.*

*3-İmmün kompleksler-İmmün komplekslerin ya lokalize teşekkülü ya da genel dolaşım yolu ile gelerek uveaya yerleşmesi sonucu gelişir. Plazmadaki antijen-antikor kompleksi kapiller permeabilite nedeniyle dokulara geçebilir. Bu durum ekzojen ajana karşı gelişen primer enflamasyona bağlı vasküler hasar sonucu non-spesifik immün kompleks depolanmasının olduğu eksperimental üveitte görülür. İmmün komplekslerin uveada depolanması fenestre endotel içeren koroideal ve silier cisim kapillerlerindeki permeabilite artışıyla oluşabilir.*

*4-Otoimmünite-Uvea dokusunda herhangi bir yaralanmayı takiben pyojenik enfeksiyonlardan ayrı bir mekanizma ile enflamatuar olaylar gelişebilmektedir. Sempatik oftalmide retinal S antijenine karşı tolerans bozulmakta ve otoantikorlar oluşmaktadır.*

*5-İmmünolojik yetersizlik-Bazı kişilerde süpressör mekanizmanın iyi çalışmamasına bağlı olarak uvea iltihapları sönme ve alevlenmelerle devam eder.*

*6-Uvea dokusunun bir lenf nodu gibi görev yapması-Zengin damar yapısına bağlı olarak lenfoid hücreler kolayca uveaya girerek barınabilirler.*

**OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA İMMÜNOLOJİ VE İMMÜNOPATOLOJİ**

Birçok otoimmün hastalıkta marjinal korneal infiltrasyon, ülserasyon veya incelme görülmektedir<sup>22</sup>. Bu hastalıklar:

**-ORGAN-SPEŞİFİK OLANLAR:**

- Ülseratif kolit(kolon)<sup>1</sup>
- Mooren ülseri(kornea)<sup>1</sup>
- Psöriasis(cilt)<sup>1</sup>
- Tiroidit(thyroglobülin)<sup>1</sup>

**-NON-ORGAN SPEŞİFİK OLANLAR:**

- SLE (nükleer antijen)<sup>1</sup>
- Romatoid artrit(IgG)<sup>1</sup>
- Wegener granulomatozisi(?)<sup>1</sup>

**-ORGAN SPEŞİFİK VE JENERALİZE OLANLAR:**

- Sjögren sendromu(tükrük bezleri, lakrimal gl. ve nükleer antijenler)<sup>1</sup>

**-DOKU SPEŞİFİK OLANLAR:**

- PAN(arterler)<sup>1</sup>
- Cogan sendromu(arterler)<sup>1</sup>

Otoimmün kornea hastalıklarında immünolojik mekanizmalarla ilgili çeşitli görüşler vardır:

*1-Viral enfeksiyonlar gibi eksternal ajanlarla, kornea antijenlerinin antijenik özellikleri değişmekte ve bu antijenlere karşı tolerans bozularak, otoantikorlar oluşmaktadır<sup>8</sup>.*

---

<sup>1</sup> Bu antijenlere karşı otoantikorlar saptanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

2-Fiziksel ve kimyasal travma-Sekestre durumda bulunan kornea antijenleri dolaşıma katılmakta ve otoantikolar oluşmaktadır <sup>23</sup>.

3-Kornea ve konjonktiva epitel antijenlerine benzer antijenik özellik taşıyan ajanlar (*Ancylostoma caninum* gibi), otoantikolar oluşumuna neden olmaktadır <sup>24</sup>.

4-Bazı parazitik enfestasyonlarda (*malarya, trypanosomiasis* gibi) B-lenfositlerinde polyklonal aktivasyon oluşmakta ve kornea epiteli de dahil birçok doku antijenine karşı otoantikolar meydana gelmektedir <sup>24</sup>.

5-Kornea epitelinde, endotel, stroma, iris, silier cisim ve lens epiteline ait antijenik özellikler saptanmıştır. Bu yapılara ait patolojilerde kros-reaktivite nedeniyle epitele karşı otoantikolar oluşmaktadır <sup>19</sup>.

Bu mekanizmalarla oluşabileceği düşünülen otoantikolar, antijenle birleşerek limbusta depolanmakta, kompleman aktivasyonuna neden olarak, polimorfonükleer lökositlerin birikmesine yol açmaktadırlar. Sonuçta hidrolitik enzimler salgılanmakta ve periferik korneal hasar oluşmaktadır. Bu görüşlerden farklı olarak Kruit ve ark. marjinal korneal ülserin daha önceden geçirilmiş olan üveite bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir <sup>25</sup>. Burada korneaya karşı otoimmüniteden sorumlu olan ön segmentteki konjesyon ve vasküler permeabilite artışıdır. Böylece kornea epitel antijenleri çok daha kolaylıkla ve fazla miktarda dolaşıma karışarak, otoantikolar oluşumuna neden olmaktadır.

**MOOREN ÜLSERİ-** Kornea periferinden başlayarak merkeze doğru ya da çepeçevre ilerleyerek progresyon gösteren, kronik, ağrılı bir otoimmün oküler yüzey hastalığıdır. Bu hastalıkta kornea ve konjonktivaya karşı otoantikolar gösterilmiştir. Patogenezle ilgili olarak daha önce oluşmuş bir travma sonrası gelişen enflamasyon veya enfeksiyon sonrası sekestre durumda olan kornea ve konjonktiva antijenlerinin dolaşıma karıştığı ve bunlara karşı otoantikolar geliştiği tezi savunulmaktadır <sup>22,23,24,26,27,28,29</sup>. Bu klinik tablo ülkemizde nadir olarak görülmektedir. Marjinal korneal ülserler de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Epiderminin sık görülen bir hastalığı olan psöriazis de bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta periferik korneal erime, periferik keratopati ve periferik infiltratlar görülmektedir. Göz bulgularına limbusta immün kompleks depolanmasının sebep olduğu düşünülmektedir<sup>30</sup>.

## GENEL BİLGİLER

Hücre nükleusundaki DNA ya karşı otoantikor oluşması ve özellikle küçük damarlarda immün kompleks depolanmasına bağlı olarak gelişen sistemik lupus eritematozusta (SLE) %30 oranında göz lezyonu oluşmaktadır. Bu hastalarda vasküler nekrozise bağlı olarak retinopati, böbrek tutulumuna bağlı olarak sekonder hipertansif retinopati, bazen Sjögren sendromunun bir parçası olarak keratokonjonktivitis sikka, koroid damarlarında fibrinoid nekroza bağlı üveit, kapak derisinde bazal membranda immün kompleks depolanmasına bağlı olarak döküntüler ve periferik kornea incilmesi görülebilmektedir. Bu hastalıkta otoantikor oluşumuna neden olarak çeşitli ilaçlar (hidralazin, prokainamid gibi), ultraviyole ışınları, virüs benzeri partiküller suçlanmaktadır. T-lenfositlerinde bozukluk nedeniyle de bu tablonun oluşabileceğini bildiren yayınlar vardır<sup>10,30,31</sup>.

Romatoid artritte keratokonjonktivitis sikka, marjinal keratit, keratolizis, periferik kornea incilmesi, sklerit ve nadir olarakta üveit görülmektedir. Bu hastalıkta görülen marjinal ülserlerin, perilibal dolaşım bozukluğuna mı, aşırı steroid dozuna mı ya da immün kompleks depolanmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Birçok araştırmacı bilinmeyen bir antijenik stimulus sonrası-atipik bir virüs?-antikor salgılandığını, bu antikorun değişimler göstererek otoantikor oluşumuna neden olduğu tezini savunmaktadırlar. Oluşan immün kompleksler kompleman aktivasyonuna neden olmakta, enflamasyon sonucu kollajen yıkımı ve damar tıkanması oluşmakta ve sklerit, iskemik nekrozis ve korneal erime meydana gelmektedir<sup>10,30,31</sup>.

## MATERYAL-METOD

Çalışma Göz Hastalıkları ABD Uvea-İmmünoloji biriminde immünolojik kökenli sistemik veya lokal hastalığı olan 50 olguluk hasta grubu ile immün sistem veya oküler bir hastalığı olmadığı bilinen rastgele seçilmiş 20 olguluk kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hasta grubu yaşları 9-73 (ort. 33,34) arasında değişen 20 kadın, 30 erkek, kontrol grubu ise yaşları 21-50 (ort. 34,0) arasında 9 kadın, 11 erkekten oluşmakta idi.

Dikkatli bir özgeçmiş sorgulaması yapılan ve tam bir oftalmolojik muayeneden geçirilen hastalarda rutin kan tetkikleri (BK, Htc, ESR), radyolojik tetkikler (akc., sakroiliak gr., Waters gr.), paterji ve PPD testleri yapıldı. Kanda fibrinojen, Toxoplazma, Brucella, ANA, CRP, RF seviyeleri ölçüldü.

Sistemik muayene ve tetkikler sonucu hastalar izole göz tutulumu olanlar ve sistemik tutulumu olanlar üzere 2 gruba ayrıldı. Sistemik bir hastalıkla bağdaştırılamayan üveitli olgular idiopatik olarak nitelendirildi (TABLO 2,3).

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan toplam 70 bireyde

1. *Serumda korneaya karşı dolaşan antikorlar*
2. *Serumda dolaşan immünkompleksler*
3. *Serumda immünglobülinler*

araştırıldı.

Hastaların 13'ünde ilk tetkikten 15-30 gün sonra bu işlemler yenilendi.

Yılda 1 den çok atak geçiren olgular sık atak grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Yılda 1 ve daha az göz atağı geçiren hastalar ise seyrek atak grubu olarak değerlendirildi (TABLO 3).

Kan örnekleri alındığı sırada Behçet hastalarının 11 i remisyonunda idi. Aktif göz bulgusu olan 9 hastanın 1 inde ön, 3 ünde arka, 5 inde ise panüveit mevcuttu. Behçet hastalarının 9 u gözden hiç atak geçirmemişti. 1 Behçet hastası ise kan örneği alındığı sırada ilk göz atağını geçiriyordu.



TABLO 3- HASTA GRUBU

No.	Y	C	TANI	BAS. TARİHİ	ATAK SIKLIĞI
1- O.T.	33	E	BEHÇET (arka üveit)	7 yıl	sık atak
2- Z.B.	37	E	BEHÇET (inaktif)	8 yıl	sık atak
3- E.K.	28	K	BEHÇET (panüveit)	12 yıl	sık atak
4- T.Y.	25	E	BEHÇET (panüveit)	10 yıl	sık atak
5- E.A.	39	E	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)
6- G.K.	24	K	N. SKLERİT	2 yıl	sık atak
7- H.Ç.	49	K	EPİSKLERİT	1 ay	ilk atak
8- Z.Ö.	39	E	POST. ÜVEİT	15 gün	ilk atak
9- M.K.	29	E	BEHÇET(panüveit)	9 yıl	sık atak
10-G.C.	40	K	K. SİKLİT	2 yıl	seyrek atak
11-B.U.	23	E	İAÜ	3 yıl	seyrek atak
12-N.E.	30	K	SLE	5 yıl	ilk atak
13-U.E.	10	E	K. SİKLİT	3 yıl	sık atak
14-R.B.	31	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	seyrek atak
15-Z.S.	30	E	BEHÇET (panüveit)	2 yıl	seyrek atak
16-Ş.E.	21	E	İdiopatik panüveit	1 ay	ilk atak
17-R.E.	38	K	İAÜ	2 yıl	sık atak
18-F.B.	47	K	KERATOÜVEİT	2 hafta	ilk atak
19-M.Y.	32	E	BEHÇET(inaktif)	10 yıl	atak (-)
20-E.I.	9	K	KERATOÜVEİT	5 yıl	seyrek atak
21-N.K.	33	K	BEHÇET (ön üveit)	11 yıl	seyrek atak
22-H.Ç.	37	K	ROMATOİD ARTRİT(ön üveit)	1 ay	ilk atak
23-S.A.	60	K	POST. SKLERİT	6 ay	ilk atak
24-D.T.	23	K	K. SİKLİT	2 yıl	sık atak
25-K.A.	45	E	İAÜ	4 yıl	seyrek atak
26-H.Y.	17	E	ANK. SPONDİLİT(episklerit)	7 yıl	seyrek atak
27-C.A.	29	E	K. SİKLİT	2 yıl	seyrek atak
28-Z.P.	20	K	BEHÇET (inaktif)	2 ay	atak (-)
29-O.D.	30	E	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	atak (-)
30-M.S.	43	E	BEHÇET (panüveit)	6 ay	sık atak
31-Z.C.	37	E	BEHÇET (inaktif)	6 yıl	sık atak
32-A.T.	43	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	atak (-)
33-İ.A.	40	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	sık atak
34-A.Ş.	23	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	sık atak
35-E.Ö.	35	E	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	seyrek atak
36-G.K.	40	K	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	atak (-)
37-Z.Ç.	73	K	İAÜ	1 yıl	ilk atak
38-E.Ç.	45	E	BEHÇET (arka üveit)	6 yıl	seyrek atak
39-Z.K.	30	K	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)
40-B.P.	15	K	İAÜ	6 ay	sık atak
41-Z.S.	23	E	BEHÇET (inaktif)	5 yıl	seyrek atak
42-R.Ç.	27	E	BEHÇET (arka üveit)	9 yıl	seyrek atak
43-Ş.K.	28	E	FUCHS	6 ay	ilk atak
44-N.Y.	48	K	K. SİKLİT	12 yıl	seyrek atak
45-H.C.	51	E	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)
46-M.B.	43	E	BEHÇET (inaktif)	6 yıl	seyrek atak
47-M.H.	32	E	BEHÇET (inaktif)	15 yıl	seyrek atak
48-A.H.	26	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	atak (-)
49-P.Ç.	32	K	BEHÇET (inaktif)	5 yıl	seyrek atak
50-R.Y.	25	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	sık atak



## TEKNİK

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri alınarak, serumları ayrıldı ve  $-20^{\circ}\text{C}$  da saklandı. Kornea epiteline karşı dolaşan antikorlar tavşan korneaları üzerinde indirekt immünfloresan teknikle araştırıldı.

Teknik özetle şu şekilde idi: Tavşan korneaları alındıktan sonra  $-25^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Daha sonra cryostat yardımıyla 4 mikron kalınlığında kesitler alındı ve lam üzerine yerleştirildi. Hasta serumları fosfatlanmış tuzlu su tamponu (PBS) ile 1/10 oranında sulandırıldı. Sulandırılan serumlardan birer damla, lam üzerindeki doku kesitinin üzerine damlatıldı. 20 dakika nemli ortamda enkübe edildi. Daha sonra lam yıkama kabında bulunan PBS içinde 20 dakika süre ile yıkandı.

Floressein izotiyosiyanat (FITC) ile işaretli anti-insan immünglobulini (Sheep anti-human immünglobulin, floressein labell, Wellcome Reagent Ltd, UK), PBS ile 1/50 oranında sulandırıldı. Bu 1/50 lik antiserumdan lam üzerindeki dokunun üzerine bir damla damlatıldı. 20 dakika süreyle yıkandı. Üzerine PBS de hazırlanmış %30 luk gliserin damlatılarak lamelle kapatıldı.

Kesitler daha sonra Transmitted light UV mikroskopta incelendi. Kornea epitel stromasındaki boyanma değerlendirilerek boyanma olmayanlar (-), olanlar (+) olarak değerlendirildi.

Serumda dolaşan immün kompleksler PEG presipitasyon yöntemi ile araştırıldı. 0.5 cc hasta serumu, 0.5 cc %6 PEG (polyethylene glycol 6000, BDH Chemicals, England) solüsyonuyla karıştırılıp, karışım  $+4^{\circ}\text{C}$  18-20 saat enkübe edildi. Son PEG konsantrasyonu %3 olan karışım 30 dk. süreyle  $+4^{\circ}\text{C}$  1500 g de santrifüj edildi. Süpernatant olarak çökelti %3 PEG solüsyonuyla 2 kez  $+4^{\circ}\text{C}$  derecede yıkandı. Son çökelti 0.5 cc PBS (fosfat ile tamponlanmış serum fizyolojik, pH 7.3) de  $37^{\circ}\text{C}$  de eritildi. Karışım 1500 g de 20' santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanda Lowry metoduna göre protein konsantrasyonu ölçüldü.

İmmünglobülinler Radial İmmünodiffüzyon yöntemi (RID) ile ölçüldü. IgG, IgA ve IgM ölçümleri için hazır RID plakları kullanıldı. (Behring reagents, AG, Marmurg, B. Almanya)

Plaklardaki çukurlara PBS içinde eritilmiş %3 PEG presipitasyonlarından 2 mikrolitre uygulandı. 48 saat sonunda oluşan presipitasyon halkasının çapı ölçüldü. Kontrollerle yapılmış ölçümlerin yardımıyla çizilen grafikte immün kompleks içindeki immünglobülin miktarı saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarının immünglobülin ve immünkompleks değerleri arasındaki ve bu değerlerle kornea epiteline karşı antikorlar arasındaki ilişki  $x^2$ , student's t ve Wilcoxon Rank Pair testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

**BULGULAR**

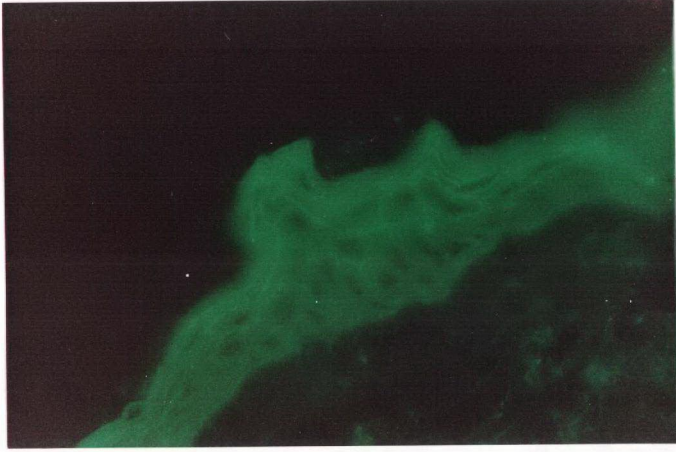
İndirekt immünfloresan teknikle, 50 hastanın 24 (%48) ünde kornea epiteline karşı dolaşan antikor saptandı (RESİM 1,2,3,4). Kontrol grubunda ise sadece 2 (%10)olguda antikor pozitifliği mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p=0,007$ ).

Hastaların tanılarına göre dağılımları ve antikorneal antikor pozitiflik oranları TABLO 4 de görülmektedir. Değişik tarihlerde 2 kez kan örneği alınan 13 hastanın hiçbirinde antikor pozitifliğinin ilk ölçüme göre farklılık göstermediği görüldü.

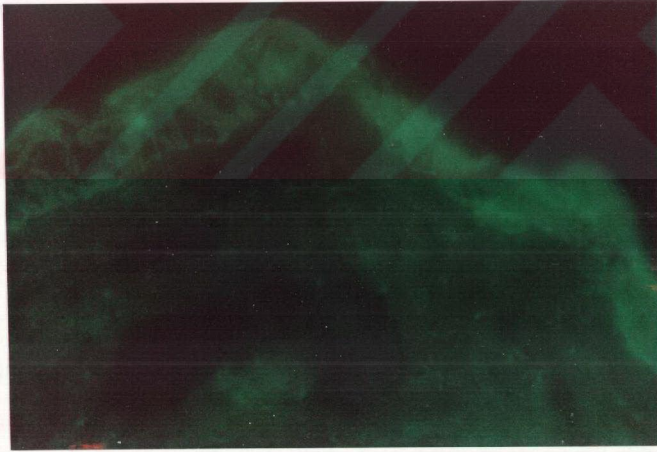
29 Behçet hastasının 13'ünde (%44,8), 5 kronik siklitli olgunun 3'ünde (%60), 5 idiopatik anterior üveitli olgunun 4'ünde (%80), nekrotizan skleritli 1 olguda (%100), SLE'li 1 olguda (%100) ve ankilozan spondilitli (episklerit) 1 olguda (%100), romatoid artritli 1 olguda (%100) kornea epiteline karşı dolaşan antikorlar saptandı.

29 Behçet olgusunun 9'unda kan örneği alındığı sırada aktif üveit mevcuttu. Aktif olguların 3'ünde (%33,3) kornea epiteline karşı antikor saptandı. Kan örneği alındığı sırada remisyonda olan 11 olgunun ise 6'sında (%54,5) epitele karşı antikor olduğu görüldü. Hiç göz atağı geçirmemiş olan 9 olgunun 4'ünde (%44,4) antikor pozitifliği mevcuttu. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,93$ ).

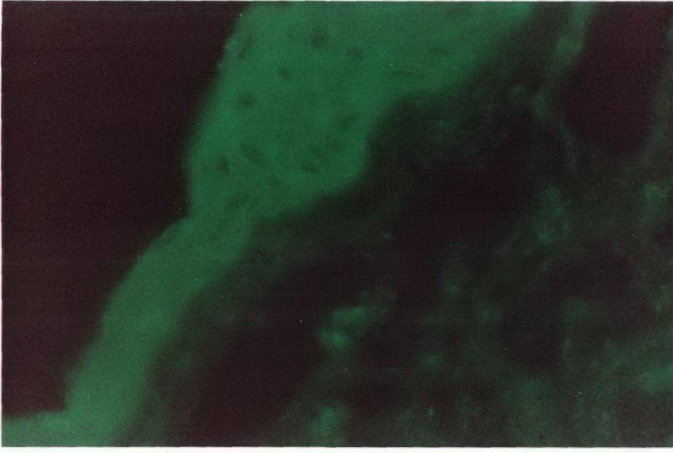
İzole göz lezyonu olan 18 olgunun 8'inde, göz bulgusu ile birlikte sistemik tutulumu olan 32 olgunun 16'sında kornea epiteline karşı antikor saptandı (TABLO 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,92$ ).



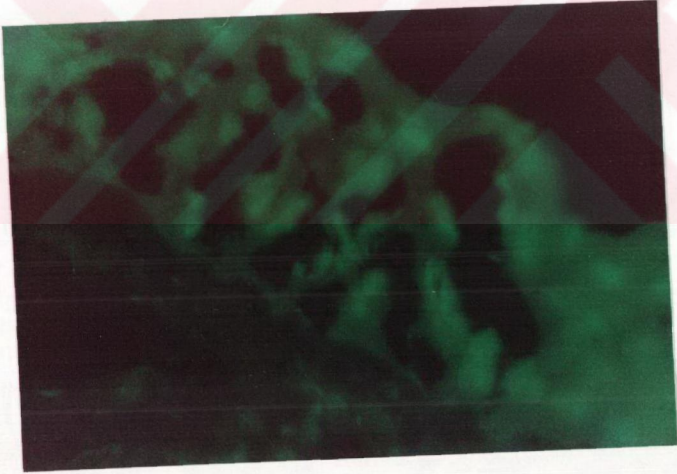
RESİM 1-Behçet hastalığı olan 2 No. lu olgunun serumuyla tavşan kornea epitelinde stromada + boyanma



RESİM 2-İAÜ'li olgunun serumuyla tavşan kornea epitel stromasında + boyanma



RESİM 3-Nekrotizan skleritli olgunun serumuyla tavşan kornea epitel stromasında + boyanma



Resim 4-ANA + olan SLE'li olgunun serumuyla tavşan kornea epitel hücre nükleusları ve stromada + boyanma

**TABLO 4- HASTALIK CİNSİ, YAŞ, CİNS, HASTALIK BAŞLANGIÇ TARİHİ  
ATAK SIKLIĞI VE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKORLAR**

No.	Y	C	TANI	BAŞ.TARİHİ	ATAK SIKLIĞI	KORNEA EPİTELİNE 1. KAN ÖRNEĞİ	KARŞI ANTİKOR 2. KAN ÖRNEĞİ
1-	33	E	BEHÇET (arka üveit)	7 yıl	sık atak	-	-
2-	37	E	BEHÇET (inaktif)	8 yıl	sık atak	++	-
3-	28	K	BEHÇET (panüveit)	12 yıl	sık atak	-	-
4-	25	E	BEHÇET (panüveit)	10 yıl	sık atak	-	-
5-	39	E	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)	++	-
6-	24	K	N. SKLERİT	2 yıl	sık atak	+++	-
7-	49	K	EPİSKLERİT	1 ay	ilk atak	-	-
8-	39	E	POST. ÜVEİT	15 gün	ilk atak	-	-
9-	29	E	BEHÇET (panüveit)	9 yıl	sık atak	-	-
10-	40	K	K. SIKLIT	2 yıl	seyrek atak	++++	++++
11-	23	E	IAÜ	3 yıl	seyrek atak	+	-
12-	30	K	SLE	5 yıl	ilk atak	+++	-
13-	10	E	K. SIKLIT	3 yıl	sık atak	-	-
14-	31	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	seyrek atak	+	+
15-	30	E	BEHÇET (panüveit)	2 yıl	seyrek atak	+	+
16-	21	E	idiopatik panüveit	1 ay	ilk atak	-	-
17-	38	K	IAÜ	2 yıl	sık atak	++	-
18-	47	K	KERATOÜVEİT	2 hafta	ilk atak	-	-
19-	32	E	BEHÇET(inaktif)	10 yıl	atak (-)	+++	-
20-	9	K	KERATOÜVEİT	5 yıl	seyrek atak	-	-
21-	33	K	BEHÇET (ön üveit)	11 yıl	seyrek atak	+++	-
22-	37	K	R.ARTRIT (ön üveit)	1 ay	ilk atak	++	++
23-	60	K	POST. SKLERİT	6 ay	ilk atak	-	-
24-	23	K	K. SIKLIT	2 yıl	sık atak	+++	-
25-	45	E	IAÜ	4 yıl	seyrek atak	+++	+++
26-	17	E	ANK.SP.(episklerit)	7 yıl	seyrek atak	+	-
27-	29	E	K. SIKLIT	2 yıl	seyrek atak	-	-
28-	20	K	BEHÇET (inaktif)	2 ay	atak (-)	-	-
29-	30	E	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	atak (-)	++++	++++
30-	43	E	BEHÇET (panüveit)	6 ay	sık atak	-	-
31-	37	E	BEHÇET (inaktif)	6 yıl	sık atak	-	-
32-	43	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	atak (-)	-	-
33-	40	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	sık atak	-	-
34-	23	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	sık atak	++	++
35-	35	E	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	seyrek atak	-	-
36-	40	K	BEHÇET (inaktif)	10 yıl	atak (-)	-	-
37-	73	K	IAÜ	1 yıl	ilk atak	-	-
38-	45	E	BEHÇET (arka üveit)	6 yıl	seyrek atak	-	-
39-	30	K	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)	-	-
40-	15	K	IAÜ	6 ay	sık atak	+	+
41-	23	E	BEHÇET (inaktif)	5 yıl	seyrek atak	-	-
42-	27	E	BEHÇET (arka üveit)	9 yıl	seyrek atak	+++	+++
43-	28	E	FUCHS	6 ay	ilk atak	-	-
44-	48	K	K. SIKLIT	12 yıl	seyrek atak	+	-
45-	51	E	BEHÇET (inaktif)	3 yıl	atak (-)	-	-
46-	43	E	BEHÇET (inaktif)	6 yıl	seyrek atak	-	-
47-	32	E	BEHÇET (inaktif)	15 yıl	seyrek atak	++	-
48-	26	E	BEHÇET (inaktif)	1 yıl	atak (-)	++	-
49-	32	K	BEHÇET (inaktif)	5 yıl	seyrek atak	++	-
50-	25	E	BEHÇET (inaktif)	7 yıl	sık atak	+++	-

**TABLO 5-İZOLE GÖZ TUTULUMU VE SİSTEMİK TUTULUMU OLANLARDA KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR POZİTİFLİĞİ ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TUTULUM	SAYI	ANTİKOR (+)
<b>İZOLE GÖZ TUTULUMU</b>		
<b>ÜVEİT</b>		
kronik siklit	5	3 (% 60)
keratoüveit	2	0 (% 0)
Fuchs	1	0 (% 0)
idiyopatik anterior üveit	5	4 (% 80)
idiyopatik posterior üveit	1	0 (% 0)
idiyopatik panüveit	1	0 (% 0)
<b>DİĞER</b>		
nekrotizan sklerit	1	1 (%100)
posterior sklerit	1	0 (% 0)
diffüz episklerit	1	0 (% 0)
<b>TOPLAM</b>	<b>18</b>	<b>8 (%44,4)</b>
<b>SİSTEMİK TUTULUM</b>		
<b>BEHÇET</b>		
aktif üveit	9	3 (%33,3)
inaktif (sekel)	11	6 (%54,5)
göz lezyonu (-)	9	4 (%44,4)
<b>SLE</b>		
KKS	1	1 (%100)
<b>ANKILOZAN SPONDİLİT</b>		
episklerit	1	1 (%100)
<b>ROMATOİD ARTRİT</b>		
ön üveit	1	1 (%100)
<b>TOPLAM</b>	<b>32</b>	<b>16 (% 50)</b>

Hastalar 40 yaş altındakiler ve üstündekiler olarak incelendiğinde (TABLO 6), 40 yaş altında kornea epiteline karşı antikor pozitifliğinin (%58,3), 40 yaş üstündeki gruba göre (%21,4) anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,04$ ).

**TABLO 6-YAŞ İLE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YAŞ	SAYI	ANTİKOR (+)
<40 Y	36	21 (%58,3)
>40 Y	14	3 (%21,4)

31 erkek hastanın 13 ünde (%41,9), 19 kadın hastanın 11 inde (%57,9) kornea epiteline karşı antikor saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,4$ ).

Gözdeki lezyonun aktivitesi ile kornea epiteline karşı antikor oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla hastalar aktif göz lezyonu olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Sonuçlar TABLO 7 de görülmektedir. Ön üveiti olan 13 olgunun 7'sinde (%53,9), arka üveiti olan 3 olgunun 1'inde (%33,3), panüveiti olan 8 olgunun 1'inde (%12,5), episkleriti olan 2 olgunun 1'inde (%50), nekrotizan skleriti olan 1 olguda (%100), ve keratokonjonktivitis sikka saptanan SLE'li olguda (%100) kornea epiteline karşı dolaşan antikorlar saptandı. Kan örneği alındığı sırada aktif göz bulgusu olmayan 22 hastanın 12'sinde (%54,5) epitele karşı antikor pozitifliği saptandı. Aktif olgularla (%42,8), inaktif olgular ((%54,5) arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,92$ ).

**TABLO 7-KAN ALINDIĞI DÖNEMDEKİ GÖZ HASTALIĞININ AKTİVİTESİ İLE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

GÖZ BULGUSU	SAYI	ANTİKOR (+)
<b>AKTİF</b>		
ön üveit	13	7 (%53,9)
arka üveit	3	1 (%33,3)
panüveit	8	1 (%12,5)
episklerit	2	1 (%50)
nekrotizan sklerit	1	1 (%100)
KKS	1	1 (%100)
<b>AKTİF TOPLAM</b>	<b>28</b>	<b>12 (%42,8)</b>
<b>İNAKTİF</b>		
geçirilmiş atak (+)	13	8 (%61,5)
geçirilmiş atak (-)	9	4 (%44,4)
<b>İNAKTİF TOPLAM</b>	<b>22</b>	<b>12 (%54,5)</b>
<b>GENEL TOPLAM</b>	<b>50</b>	<b>24 (%48)</b>

Hastalığın süresinin antikor oluşumuna etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan sınıflandırmada ilk atak başlangıcı 1 yıldan az olan 10 olgunun 2'sinde (%20), atak başlangıcı 1-5 yıl arasında olan 20 olgunun 13'ünde (%65), 5 yıldan daha uzun süredir hastalığı olan 20 olgunun 9'unda (%45) kornea epiteline karşı antikor saptandı (TABLO 8). En yüksek oran 1-5 yıldır hastalığı olan olgularda görülmesine rağmen, hastalık süresi ile antikor oluşumu arasındaki ilişki istatistiksel önem göstermemekteydi ( $p=0,06$ ).



**TABLO 8-HASTALIK BAŞLANGICINDAN İTİBAREN GEÇEN SÜRE İLE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

BAŞLANGIÇ TARİHİ	SAYI	ANTİKOR (+)
<1 yıl	10	2 (%20)
1-5 yıl	20	13 (%65)
>5 yıl	20	9 (%45)

Kan örneği alındığı sırada 1 aydan daha kısa süredir gözde aktivasyon olan 14 hastanın 7'sinde (%50), 1-2 aydır aktivasyon olan 9 hastanın 2'sinde (%22,2), 2 aydan daha uzun süredir aktivasyon olan 5 hastanın 3'ünde (%60) kornea epiteline karşı antikor saptandı (TABLO 9). Atak süresi ile antikor oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**TABLO 9-SON ATAĞIN SÜRESİ İLE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ATAK SÜRESİ	SAYI	ANTİKOR (+)
<1 ay	14	7 (%50)
1-2 ay	9	2 (%22,2)
>2 ay	5	3 (%60)
<b>TOPLAM</b>	<b>28</b>	<b>12 (%42,8)</b>

## BULGULAR

Yılda 1 den çok atak geçiren (sık atak) 15 olgunun 7'sinde (%46,7), yılda 1 veya daha az atak geçiren 17 olgunun 11'inde (%64,7), kan örneği alındığı sırada ilk ataklarını geçiren 9 olgunun 2'sinde (%22,2) ve hiç atak geçirmeyen 9 olgunun 4'ünde (%44,4) kornea epiteline karşı antikor saptandı (TABLO 10). Atak sıklığı ile antikor oluşumu arasındaki ilişki de anlamlı değildi.

**TABLO 10- ATAK SIKLIĞI İLE KORNEA EPİTELİNE KARŞI ANTİKOR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ATAK SIKLIĞI	SAYI	ANTİKOR (+)
sık atak	15	7 (%46,7)
seyrek atak	17	11 (%64,7)
ilk atak	9	2 (%22,2)
atak -	9	4 (%44,4)

Tedavi ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldığında, tedavide immünsüpressif ilaç kullanan 16 hastanın %43,8'inde kornea epiteline karşı antikor pozitifliği saptanırken, bu oran immünsüpressif ilaç kullanmayan 34 olguda %50 idi(TABLO 11).

TABLO 11-TEDAVİ İLE ANTİKOR POZİTİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEDAVİ	SAYI	ANTİKOR (+)
immünsüpressif ilaç kullanan	16	7 (%43,8)
immünsüpressif ilaç kullanmayan	34	17 (%50)

Hasta grubunda IgM ve immünkomplekslerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,004$  ve  $p<0,001$ )(TABLO 12). Kornea epiteline karşı antikor pozitifliği IgG, IgA, IgM ve immünkompleks seviyelerinin hiçbirisi ile korelasyon göstermemekteydi. İzole göz tutulumu olan olgularla sistemik tutulumu olan olguların immünglobülin ve immünkompleks değerlerinin hiçbirisi istatistiksel önemde fark göstermemekte idi ( $p>0,1$ ).

TABLO 12-HASTA GRUBUNDA Ig VE İMMÜNKOMPLEKS DEĞERLERİ

TANI	IgG µg/ml	IgM µg/ml	IgA µg/ml	OD (İMMÜNKOMPLEKS)
1-BEŇÇET	2.500	0.896	0.420	0.280
2-BEŇÇET	2.500	1.450	0.420	0.392
3-BEŇÇET	2.500	0.425	-	0.285
4-BEŇÇET	2.500	0.771	-	0.253
5-BEŇÇET	2.500	0.479	-	0.220
6-N. SKLERİT	2.500	0.535	-	0.316
7-EPI SKLERİT	3.750	0.320	0.420	0.218
8-POST. ÖVEİT	3.320	0.961	0.420	-
9-BEŇÇET	-	0.771	-	0.344
10-K. SİKLİT	2.500	0.896	-	0.526
11-İAU	2.500	0.320	-	0.280
12-SLE	2.500	0.535	-	0.217
13-K. SİKLİT	2.500	0.896	-	0.252
14-BEŇÇET	2.500	0.592	-	0.372
15-BEŇÇET	2.500	0.771	-	0.264
16-IDİO.PANÜVEİT	2.500	0.320	-	0.133
17-İAU	2.500	0.535	-	0.212
18-KERATOÖVEİT	2.500	1.300	0.420	0.440
19-BEŇÇET	2.500	0.130	-	0.401
20-KERATOÖVEİT	2.500	0.650	-	0.386
21-BEŇÇET	2.500	-	-	0.050
22-RH. ARTRİT	2.500	0.961	-	0.398
23-POST. SKLERİT	-	0.650	-	0.184
24-K. SİKLİT	2.500	0.961	-	0.226
25-İAU	2.500	0.592	-	0.307
26-ANK. SPONDİLİT	2.500	0.771	-	0.438
27-K. SİKLİT	2.500	0.535	-	0.285
28-BEŇÇET	2.500	2.000	0.420	0.654
29-BEŇÇET	2.500	1.230	-	0.406
30-BEŇÇET	-	0.372	-	0.126
31-BEŇÇET	2.500	0.425	-	0.306
32-BEŇÇET	2.500	0.650	-	0.395
33-BEŇÇET	-	0.592	-	0.464
34-BEŇÇET	2.500	0.372	-	0.260
35-BEŇÇET	2.500	0.372	-	0.280
36-BEŇÇET	2.500	0.833	-	0.362
37-İAU	2.500	0.833	-	0.304
38-BEŇÇET	2.500	0.650	0.420	0.449
39-BEŇÇET	2.500	0.896	-	0.220
30-İAU	2.500	0.896	-	0.402
41-BEŇÇET	3.320	0.650	-	0.322
42-BEŇÇET	-	0.592	-	0.156
43-FUCHS	2.500	0.320	-	0.230
44-K. SİKLİT	2.500	0.771	-	0.232
45-BEŇÇET	-	-	-	0.053
46-BEŇÇET	-	0.592	-	0.343
47-BEŇÇET	2.500	0.592	0.420	0.417
48-BEŇÇET	-	1.090	-	0.487
49-BEŇÇET	2.500	1.030	-	0.298
50-BEŇÇET	2.500	0.372	-	0.234

## TARTIŞMA

Üveitlerde marjinal korneal ülser oluşumunun yüksek olduğu bildirilmektedir (25 te refere). Üveitlerde oluşan ön segment hiperemisi nedeniyle kornea epitel antijenlerinin fazla miktarda dolaşıma karışarak, antikor oluşumuna neden olması ve oluşacak immünkomplekslerin limbusta depolanmasıyla marjinal korneal ülserlerin meydana gelebileceği öne sürülmektedir<sup>25</sup>. Olgularımızda bu görüşü destekler bulgular mevcut değildir.

Değişik türler arasında kornea epitelinin antijenik özellikleri çok yüksek benzerlik göstermektedir. İnsan ve tavşan kornea antijenleri arasındaki çarpaz reaktivite nedeniyle çalışmamızda substrat olarak tavşan korneası kullanıldı<sup>8,24,25,32</sup>. Antikor tayin metodları arasında indirekt immünfloresans yöntemi diğer metodlara göre daha güvenilirdir. Bir çalışmada kornea epiteline karşı antikorlar Ouchterlony immüdiffüzyon metodu ile tayin edilmeye çalışılmış, fakat bu yöntemle antikor gösterilememiştir (25 te refere).

Kornea epitel antijenleri, endotel, lens epiteli ve uveal antijenlerle çarpaz reaksiyon vermektedir<sup>8,19</sup>. Geniş Fuchs serilerinde yapılmış çalışmalar sonunda Fuchs'lu olgularda kornea epiteline karşı antikor oluşumunun yüksek olduğu bilinmektedir. La Hey ve ark. Fuchs olgularında endotelde lenfosit birikimiyle oluşan keratik presipitaların, kornea endotel hücrelerine karşı oluşmuş antikorlar olduğunu ve kornea epitelinde herhangi bir patoloji bulunmazken antijenler arasındaki çarpaz reaktivite nedeniyle bu olgularda epitele karşı antikor oluştuğu şeklinde bir sonuca varmışlardır<sup>19</sup>. Üveit olgularındaki kornea epiteline karşı antikor oluşumunun yüksekliği uveal antijenlerle, kornea epitel antijenleri arasındaki çarpaz reaktivite ile açıklanabilir. Ancak gözün tutulmadığı Behçet olguları ve uveanın değil gözün yüzeysel dokularının tutulduğu hastalarda da kornea epiteline karşı antikor oluşumu gözün değişik yapıları arasındaki çarpaz reaktivite dışında başka faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir.

## TARTIŞMA

Kruit ve ark. ön segment hiperemisinin kornea epitel antijenlerinin tanınmasını kolaylaştırabileceğini iddia etmişler ve ön üveiti ve panüveiti olan olgularda kornea epiteline karşı antikor oluşumunun arka üveiti olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu saptamışlardır<sup>25</sup>. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ise bu görüşü desteklememektedir. Çalışmamızda ön üveitlerle panüveit ve arka üveitlerin ve skleritli olguların karşılaştırılmasında kornea epiteline karşı antikor oluşumunda farklılık saptanmamıştır. Keratoüveit, posterior sklerit ve diffüz episkleriti olan olgularda ön segmentteki ileri derecedeki konjesyona rağmen, antikor saptanmamış, kronik siklitli olgularda ise ön segmentte vasküler dilatasyon ve konjesyon olmadığı halde kornea epiteline karşı antikor gösterilmiştir. Göz lezyonu olan ve olmayan olgular arasında da antikor oluşumunda farklılık görülmektedir. Öte yandan antikor oluşum oranı hastalığın süresi veya aktivite sıklığı ile de pozitif korelasyon göstermemektedir. Hastalık başlangıcından itibaren kısa süre geçmiş olgularda, hiç göz atağı geçirmemiş veya seyrek atak geçiren olgularda da kornea epiteline karşı antikor saptanmıştır.

SLE olan olguda diğer tüm hastalardan farklı olarak ANA + olarak bulunmuştur. Bu olguda aynı zamanda kornea epitel stromasında da kuvvetli floresans görülmüştür. Bu olgudaki antikor oluş mekanizması, vücuttaki diğer doku hücrelerine karşı otoantikor oluşumuna neden olan faktörlerin (çeşitli ilaçlar, uv ışınları, virüs benzeri partiküller gibi) kornea epiteline karşı da antikor oluşumuna neden olduğu şeklinde açıklanabilir.

Elde ettiğimiz bulguların yorumu sonucu en akla yakın açıklama kornea epiteline karşı antikor gelişiminin genel otoimmün bozukluğun bir sonucu olabileceği şeklindedir. Bunun önemli bir kanıtı sistemik tutulumu olan olgularla, sadece göz tutulumu olan olgular arasında antikor oluşumunda önemli bir farklılık görülmemiş olmasıdır. Hasta grubunda epitele karşı antikor oluşumu kontrol grubuna göre önemli derecede yüksektir ve hastalar değişik özelliklerine göre alt gruplara ayrıldığında aralarında bir fark görülmektedir. Muhtemel olan otoimmün bozukluğu olan hastalarda kanda birden çok dolaşan antikor mevcut olduğu ve bu antikorların vücudun değişik antijenik yapı gösteren dokularında ayrı ayrı reaksiyon verebilecekleridir.

Otoimmün göz hastalıklarında dolaşan immünglobülinler ve immünkomplekslerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bunların etyolojik öneme

## TARTIŞMA

sahip olmaktan çok, hastalık patogenezi hakkında bilgi verdiği sonucuna varılmıştır. Dolaşan immüno komplekslerdeki artışın doğrudan oküler hastalıkla ilgili olmayıp, bu hastalarda varolabilecek diğer sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmüştür<sup>33,34,35</sup>. Olgularımızda dolaşan immüno kompleksler ve immünglobülin seviyelerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunuşu ve bu seviyelerle göz tutulumu arasında bir korelasyon olmayışı bu görüşü destekler niteliktedir.

Behçet hastalığında ve ankilozan spondilitte aktivitenin 40 yaşın üzerinde azaldığını bilmekteyiz. Öte yandan Mooren ülserinin ileri yaşlarda görülen tipinin genç yaşlarda ortaya çıkan tipine göre daha hafif seyrettiği de bir gerçektir<sup>27</sup>. Genelde otoimmün hastalıkların şiddetinde ileri yaşlarda bir azalma görülmektedir. Bu bilgilerimizi çalışmamızda ortaya çıkan ve hasta grubunda IgG nin yaşla azalma eğilimiyle bağdaştırabiliyoruz. Ancak sistemik immün mekanizmada bozuklukla kornea epitelinin antijenik özelliğinin tanınması arasında kurmaya çalıştığımız bu ilişkinin aleyhine olarak olgularımızda antikor pozitifliği ile serum immünglobülin ve immüno kompleks seviyeleri arasında bir korelasyon kurulamamıştır.

Bu çalışmada tam olarak açığa kavuşmamış bazı soruların cevabına ulaşmak için kornea epiteline kronik travma (ör. kontakt lens takılması) veya konjonktivanın kronik hiperemisi (ör. vernal konjonktivit) gibi durumların epitel antijenitesinin tanınmasındaki rolünü araştırarak ipuçları bulabiliriz. Enfeksiyöz üveitler ya da keratitler otoimmünitenin etkisini ekarte edecek bir kontrol grubunu oluşturabilir. Marjinal keratitli gözlerde korneaların elde edilmesi olanak dahilinde kolay kolay girecek gibi görünmemekte olduğundan bunlarda limbal konjonktivada direkt immünfloresan ya da immünperoksidaz yöntemlerle çalışılması bilgilerimize ışık tutacaktır.

**ÖZET**

Otoimmün oküler yüzey ve uvea hastalıklarında korneal hasar oluşumunu açıklayabilmek amacıyla, üveitlerde kornea epiteline karşı antikor oluşumunu ön segmentteki vasküler konjesyonla açıklayan tezden yola çıkarak, Anabilimdalımız Uvea-İmmünoloji biriminde takip edilen immünolojik kökenli sistemik veya lokal hastalığı 50 olguluk hasta grubu ve rastgele seçilmiş 20 olguluk kontrol grubunda indirekt immünfloresan yöntemiyle kornea epiteline karşı antikorlar, PEG presipitasyon yöntemiyle dolaşan immünkompleksler ve RİD yöntemiyle immünglobülinler araştırıldı.

Hasta grubunda kornea epiteline karşı antikor oluşumunun (%48), kontrol grubuna (%10) oranla anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptandı. Dolaşan immünkompleksler ve immünglobülinlerde hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışma kapsamına 29 Behçet, 5 kronik siklit, 5 idiopatik anterior üveit, 1 romatoid artrit (anterior üveit), 2 keratoüveit, 1 posterior üveit, 1 SLE (keratokonjonktivitis sikka), 1 episklerit, 1 panüveit, 1 ankilozan spondilit (episklerit), 1 diffüz episklerit, 1 posterior sklerit, 1 nekrotizan skleritli olgu alındı.

Kornea epiteline karşı antikor oluşumunun yaş dışında hiçbir faktörle korelasyon ve ilişkisi saptanamadı. Antikor oluşumunun dolaşan immünkompleks ve immünglobülin değerleriyle de korelasyon göstermediği görüldü. Olgularımızda, antikor pozitifliğini üveitlerde oluşan ön segment hiperemisi ve gözün değişik yapıları arasındaki çarpaz reaktivite ile açıklayan görüşleri destekler bulgular saptanamadı. Çalışmamızda elde edilen bulgularla epitele karşı antikor oluşumunun genel otoimmün bozukluğun bir neticesi olabileceği, otoimmün bozukluğu olan olgularda kanda birden çok antikor mevcut olduğu ve bu antikorların vücudun değişik antijenik yapı gösteren dokularında ayrı ayrı reaksiyon verebilecekleri sonucuna varıldı.



## KAYNAKLAR

### KAYNAKLAR

1. Ersoy F: Uveanın immünoloji ve immünopatolojisi. V. Ulus Oft Kursu. s 9-17. Ankara: Öztek Matbaacılık, 1985.
2. Rahi AHS, Garner A (Eds): Immunopathology of the eye. Oxford: Blackwell, Chap 4, pp 77-93, 1976.
3. Stobo JD: Lymphocytes. Stites DP, Stobo JD, Wells VJ (Eds): Basic and Clinical Immunology. California: Appleton and Lange, Chap 7, pp 65-81, 1987.
4. Rahi AHS, Garner A (Eds): Immunopathology of the eye. Oxford: Blackwell, Chap 1, pp 1-39, 1976.
5. Joel W Goodman: Immunglobulins: structure and function. Stites DP, Stobo JD, Wells VJ (Eds): Basic and Clinical Immunology. California: Appleton and Lange, Chap 4, pp 27-36, 1987.
6. Rahi AHS, Garner A (Eds): Immunopathology of the eye. Oxford: Blackwell, Chap 3, pp 60-77, 1976.
7. Schlaegel TF: Pathogenesis of uveitis. Duane TD, Jaeger EA (Eds): Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 40, pp 1-7, 1985.
8. Rahi AHS, Garner A: Immunopathology of the eye. Oxford: Blackwell, Chap 6, pp 125-130, 1976.
9. Urgancıoğlu M: Üveitlerde etyopatogenez. V. Ulus Oft Kursu, s 29-36, Ankara: Öztek Matbaacılık, 1985.
10. Rahi AHS, Garner A: Immunopathology of the eye. Oxford: Blackwell, Chap 12, pp 282-314, 1976.
11. Közer L: Aşırı duyarlık reaksiyonlarına bağlı üveitler. V. Türk Oft Kursu. s 25-26, Ankara: Öztek Matbaacılık, 1985.
12. Schlaegel TF: Uveitis of suspected viral origin. Duane TD, Jaeger EA (Eds): Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 47, pp 1-2, 1985.
13. BenEzra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 70, 589-592, 1986.
14. Michelson JB, Chisari FV, Kansu T: Antibodies to oral mucosa in patients with Behçet's disease. Ophthalmology, 92(9), 1277-1281, 1985.
15. Atmaca L: Behçet hastalığında fundus değişiklikleri. II. Behçet günü. İstanbul: İst Üni. yayınları, s 12-18, 1984.

## KAYNAKLAR

16. Uçar İ, Urgancıoğlu M: Çeşitli Behçet hastalığı tiplerinde göz bulguları. II. Behçet günü. İstanbul: İst Üni yayınları, s 140-148, 1984.
17. Özdemir Ö: Behçet hastalığının kliniği. V. Ulus Oft Kursu. Ankara:Öztek matbaacılık, s 37-43, 1985.
18. Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H: Üveitlerin ayırıcı tanısında HLA tayini ve paterji testinin değeri. XIV. Ulus Türk Oft Kong Bülteni. İzmir: Karınca matbaacılık, s 151, 1987.
19. LaHey E, Baarsma GS, Rothova A, et al: High incidence of corneal epithelium antibodies in Fuchs' heterochromic cyclitis. Br J Ophthalmol 72: 921-925, 1988.
20. van der Gaag R, Broersma L, Rothova A, et al: Immunity to a corneal antigen in Fuchs' heterochromic cyclitis patients. Invest Ophthalmol and Vis Science 30(3): 443-448, 1989.
21. Nozik RA, Schlaegel TF: Diagnostic approach and miscellaneous analyses. Duane TD, Jaeger EA (Eds): Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 37, p 3, 1985.
22. Schanzlin DJ: Mooren's ulceration. Smolin G, Thoft RA (Eds): The Cornea. Boston: Little Brown and Company, Part III, Chap 6, p 321-327, 1987.
23. Brown SI, Mondino BJ, Rabin BS: Autoimmune phenomenon in Mooren's ulcer. Am J Ophthalmol 82(6):835-840, 1976.
24. van der Gaag R, Abdillahi A, Stilma JS, et al: Circulating antibodies against corneal epithelium and hookworm in patients with Mooren's ulcer from Sierra-Leone. Br J Ophthalmol 67:623-628, 1983.
25. Kruit PJ, van der Gaag R, Broersma L, et al: Circulating antibodies to corneal epithelium in patients with uveitis. Br J Ophthalmol 69:446-448, 1985.
26. Foster CS, Kenyon KR, Greiner J, et al: The immunopathology of Mooren's ulcer. Am J Ophthalmol 88:149-159, 1979.
27. Kenyon KR, Fogle JA, Grayson M: Dysgenesis, dystrophies and degenerations of the cornea. Duane TD, Jaeger EA (Eds): Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 16, p 49, 1985.
28. Schanzlin DJ: Mooren's ulceration. Smolin G, Thoft RA (Eds): The Cornea. Boston: Little Brown and Company, Part III, Chap 6, pp 321-327, 1987.
29. Kaynak S, Özdemir Ö, Kaynak T, ve ark.: Mooren ülserinde immünopatoloji. T Oft Gaz 20:8-15, 1990.
30. Ginsberg SP: Corneal problems in systemic disease. Duane TD, Jaeger EA (Eds): Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 5, Chap 43, pp 1-9, 1985.

## KAYNAKLAR

31. Gold DH: *Ocular manifestations of connective tissue (collagen) diseases*. Duane TD, Jaeger EA (Eds): *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia:Harper and Row Publishers, Vol 5, Chap 26, pp 1-30, 1985.
32. Wang HM, Jeng JE, Kaplan HJ:Fc receptors in corneal epithelium. *Curr Eye Res* 8(2):123-130, 1989.
33. Berkowitz PJ, Arentsen JJ, Felberg NT, et al: *Presence of circulating immunocomplexes in patients with peripheral corneal disease*. *Arch Ophthalmol* 101:242-245, 1983.
34. Akyol N:Üveitlerde tedavi öncesi ve sonrası serum immünoglobülin değerleri.*T Oft Gaz* 19:90-96, 1989.
35. Andaç K, Özgüven O, Ergullu H, ve ark.:Üveitlerde serum immünglobülinleri. XII. Türk Oft Kong Bülteni, Girne:243-245, 1977.