

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKTİF ÜVEİT ATAĞI ESNASINDA VE İYİLEŞME DÖNEMİNDE
SERUM KARBONİK ANHİDRAZ I-II OTOANTİKOR DÜZEYLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat AYKUT

Trabzon - 2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKTİF ÜVEİT ATAĞI ESNASINDA VE İYİLEŞME DÖNEMİNDE
SERUM KARBONİK ANHİDRAZ I-II OTOANTİKOR DÜZEYLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat AYKUT

Tez Danışmanları:
Prof. Dr. Nurettin AKYOL
Yrd. Doç. Dr. Adem TÜRK

Trabzon - 2011

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurettin Akyol'a, Sayın Prof. Dr. H. İbrahim İmamoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Hidayet Erdöl'e, Sayın Doç. Dr. Avni M. Avunduk'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kola'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Adem Türk'e ;

Tez çalışmamda çok emeği geçen, eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin her bölümünde çok emeği olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Adem Türk'e ve Prof. Dr. Nurettin Akyol'a;

Asistanlık sürecinin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm hastane personeline ve hemşire arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Beni sürekli destekleyen anneme ve babama en içten teşekkürlerimle...

Dr. Murat AYKUT

Trabzon, 2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Uvea Embriyolojisi	2
2.1.1 İris	2
2.1.2 Siliyer Cisim	2
2.1.3 Koroid	2
2.2 Uvea Anatomisi	3
2.2.1 İris	3
2.2.2 Siliyer Cisim	3
2.2.3 Koroid	4
2.3 Uvea Fiziyojisi	4
2.3.1 İris	4
2.3.2 Siliyer Cisim	5
2.4 Kan Aköz Bariyeri	5
2.4.1 İntraoküler Enflamasyon Mekanizmaları	5
2.4.2 Gözün İmmünolojisi	6
2.5 Üveitler	7
2.6 Üveitlerde Semptomlar ve Klinik Bulgular	7
2.7 Üveitlerde Sınıflama	8
2.7.1 Üveitlerde Etiyolojik Sınıflama	8
2.7.2 Üveitlerde Patolojik Sınıflama	9
2.7.3 Üveitlerde Klinik Sınıflandırma	9
2.7.4 Üveitlerde Anatomik Sınıflandırma	9
2.7.5 Üveitlerde Yaş Grubuna Göre Sınıflandırma	9
2.8 Üveit Nedenleri	10
2.8.1 Ön Üveit Yapan Nedenler	10
2.8.2 İntermedier Üveitler	11
2.8.3 Arka Üveitler	11
2.8.4 Panüveitler	12
2.9 Üveitlerde İlaç Tedavisi	12
3.0 Karbonik Anhidraz Enzimi	17

3.1 Karbonik Anhidraz I.....	19
3.2 Karbonik Anhidraz II.....	19
3.3 Otoimmünite.....	20
3.4 KA-I ve KA-II Enzimlerinin Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi.....	20
4. MATERYAL VE METOD.....	22
5. BULGULAR.....	29
6. TARTIŞMA.....	40
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
8. ÖZET.....	46
9. İNGİLİZCE ÖZET.....	47
10. KISALTMALAR.....	48
11. KAYNAKLAR.....	49

TABLOLAR, GRAFİKLER VE ŞEKİLLER

Tablo No	Tablo adı	Sayfa
Tablo 1	Ön kamara bulanıklığının derecelendirilmesi	7
Tablo 2	Ön kamara hücresinin değerlendirilmesi	7
Tablo 3	Vitreus bulanıklığının değerlendirilmesi	7
Tablo 4	Arka üveit nedenleri	11
Tablo 5	Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve yan etkileri	16
Tablo 6	KA-II izoenziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi	18
Tablo 7	KA izoenzimleri, hidrataz aktiviteleri ve hücre içi yerleşimleri	19
Tablo 8	Biyokimyasal analizlerde kullanılan çeşitli cihaz ve sarf malzemeleri	25
Tablo 9	Biyokimyasal analizlerde kullanılan çeşitli kimyasal malzemeler	26
Tablo 10	Anatomik üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	35
Tablo 11	Anatomik üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri	35
Tablo 12	Etyolojik olarak yapılan üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	35
Tablo 13	Etyolojik olarak yapılan üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası KA-II otoantikor düzeyleri	35
Tablo 14	Yaş gruplarına göre hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	36
Tablo 15	Yaş gruplarına göre hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri	36
Tablo 16	Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi öncesi ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	37
Tablo 17	Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	37
Tablo 18	Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi öncesi ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri	37

Tablo 19	Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri	37
Tablo 20	Çalışmadaki tüm üveitli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göz içi basınçları ile karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II otoantikorları arasındaki korelasyonları	39
Grafik 1	Hastaların tedavi öncesi karbonik anhidraz I otoantikor seviyeleri	31
Grafik 2	Hastaların tedavi sonrası karbonik anhidraz I otoantikor seviyeleri	31
Grafik 3	Kontrol grubu karbonik anhidraz otoantikor seviyeleri	32
Grafik 4	Üveit ve kontrol olgularının ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri	32
Grafik 5	Hastaların tedavi öncesi karbonik anhidraz II otoantikor seviyeleri	33
Grafik 6	Hastaların tedavi sonrası karbonik anhidraz II otoantikor seviyeleri	33
Grafik 7	Kontrol grubu karbonik anhidraz II otoantikor seviyeleri	34
Grafik 8	Üveit ve kontrol olgularının ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri	34
Şekil 1	Kortikosteroidler ve non- steroid anti inflamatuvar ilaçların inhibe ettiği enzimler	13

GİRİŞ

Üveitler gözün enflamatuar hastalık grubunu oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalara rağmen halen birçok üveit olgusunda etiyolojik etken ve oluşum mekanizmaları aydınlatılmış değildir. Günümüzde hızlı bir şekilde gelişen laboratuvar incelemeleri ve özellikle immünopatolojik tekniklerdeki ilerlemeler sonucu, önceleri idiopatik olarak bilinen bazı yeni üveit tipleri tanımlanmıştır. Böylece üveit gelişimine yol ačan sebeplerin dağılımı konusunda değişiklikler olmuştur (1,2). İmmünolojik olaylara dolayısıyla enflamasyona en hassas göz dokusu uveadır. Uveanın enflamasyonlarının büyük bir kısmı sistemik hastalıklarla beraber görülürler. Bu nedenle hastalığın etyolojisini bulmada ilk olarak yapılması gereken, dikkatli bir anamnez ve hastanın sistemik olarak değerlendirilmesidir (3).

Üveitler etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında, endojen ve eksojen ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Endojen üveitler hastanın bünyesinde mevcut olan mikroorganizmalar veya diğer ajanlar tarafından oluşturulur. Endojen üveitler; seronegatif artritler, enflamatuar barsak hastalıkları gibi sistemik hastalıklarla beraber bulunabilirken, intermediate üveit, Fuchs üveiti ve serpijinöz koroidit gibi sadece göze lokalize olarak da gelişebilirler (4,5).

Sağlıklı giden bireylerde göz dokularına karşı gelişen otoimmün tepkinin gelişmesini tetikleyen faktörlerin neler olduğu halen daha araştırma konusudur. Bu çalışmadaki amaç; Ocak 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında göz polikliniğimize başvuran üveitli hastalarda karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığını tayin etmek ve hastaların klinik tanısında ve takibinde karbonik anhidraz I ve II izoenzim otoantikörlerinin bir önem taşıyıp taşımadığını aydınlatmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uvea Embriyolojisi

Nöral ektoderm, nöral krest (mezenşim) ve mezoderm uvea gelişimine katkısı olan embriyolojik katmanlardır (6).

2.1.1. İris

İris embriyolojik olarak gelişmeye intrauterin yedinci haftada başlar. Bu dokunun sağlıklı gelişebilmesi için optik fissürün kapanmış olması şarttır (beşinci hafta sonu). Aksi takdirde iris hipoplazisi ve/veya inferior iris kolobomu olabilir. İris arka yüz epiteli optik kapın ön kısmındaki çift katlı nöroepitelden, kaslar optik kapın iç (pigmentli) tabakasından ve vasküler endotel mezodermden gelişir (6,9).

2.1.2. Siliyer Cisim

Optik çanağın kenarından iki sıra epitelin lens önüne doğru büyümesi ile üçüncü ayda siliyer cisim şekillenir. Bu iki sıra epitel tabakası pigmentlidir. Pigmentli epitelin kıvrımları içinde mezoderm gelişerek siliyer proçesi meydana getirir. Siliyer cisimde, stroma ve kas lifleri mezoderm kökenli, pigmentli ve pigmentsiz epitel ise nöroektoderm kökenlidir. Pigmentli epitel, primitif optik çanağın dış tabakasından, hümör aköz salınan pigmentsiz epitel ise iç tabakadan oluşur.

Yedinci aylarda siliyer cismin pigmentsiz katı hümör aközü salgılamaya başlarken trabeküler ağda da dışa akım başlar. Üçüncü ayda mezenşim doku içerisinde siliyer kas belirmeye başlar. Siliyer kasın meridyonel parçası beşinci ayda gelişirken, onu sirküler ve radyal parçalar takip eder. Sirküler kas doğuma kadar gelişmesini sürdürse de ancak doğumdan sonraki altıncı ayda görev yapabilir duruma gelir (6-9).

2.1.3. Koroid

Koroid gelişimi, ikinci ayda optik kapın dış pigmente tabakasına komşu mezenşimal dokuda endotelin kan gölcüklerinden kaynaklanan damarların gözlenmesiyle başlar. Koroidi oluşturacak stroma, üçüncü ayda gevşek bir bağ dokusu yapısında yoğun skleral mezenşim ile çevrili olarak izlenmeye başlar. İkinci ayda koriokapillaris şekillenir, üçüncü ayda kapiller yatağın gerilmesiyle genişleyen komponentler orta venöz tabakanın taslağını oluştururlar.

Kısa posterior siliyer arterlerin dalları kapiller yatak içinde tekrarlanan dallanmalarla yayılırlar. Pigment epiteli melanoblastlardan farklı olarak nöral krest kökenli olan koroidal melanoblastlar üçüncü ayda gelişmeye başlar; bunun için nöral tüpün gerekli olduğu gösterilmiştir. Koroid gelişimi dördüncü ayın sonunda tamamlanır (6, 9).

2.2. Uvea Anatomisi

Uveal sistem üç kısımdan oluşmuştur. Bunlar iris, siliyer cisim ve koroiddir. Uvea kelimesinin kökeni Latince üzüm anlamına gelen ‘uva’ kelimesidir. Her bir uveal kısım pigment epiteli ve stroma olmak üzere ikiye ayrılır (6, 10).

2.2.1. İris

İris lens ve siliyer cismin önünde duran ince, kontraktıl bir diaframdır. İsmi farklı kişilerde farklı renklerde olmasından alır. Çapı 12mm, çevresi 37mm’dir. Kesik koni biçimindedir; pupiller düzlem iris kökünden daha önde yerleşmiştir. Pupil kenarı ve iris dokusu daha incedir, dolayısıyla bu bölgeler travmalara daha açıktır. İris lens ve kornea arasındaki boşluğu ön ve arka kamara olmak üzere ikiye ayırır. Ön kamara önde kornea arkada ise iris ve lens merkezi ile sınırlanmıştır. Arka kamara ise iris periferi ile lensin suspensuar ligamanları ve siliyer cisim arasındaki küçük boşluktur. Erişkinlerde iki kamara pupilla aracılığıyla birbirleri ile bağlantı halindedir ama fetusta yedinci aya kadar pupiller membran ile ayrılmışlardır. Pupiller membranın kökü erişkinlerde kolaret olarak kalır (6,11).

İrisin yapısı

- 1. Endotel:** Stromanın önünün kalınlaşmasıyla oluşur. Kornea endotelinin bir devamıdır ve koyu renk irislerde pigment içerir.
- 2. Stroma:** Gevşek kollajen ağ içinde sfinkter pupilla kası, iris damar ve sinirleri, pigment hücreleri (melanositler) bulunur. Stromadaki liflerin çoğu pupillaya doğru yönelmiştir.
- 3. Kas lifleri:** Sfinkter pupillayı oluşturan sirküler lifler, irisin posterior yüzünde pupiller kenarda yaklaşık 1mm genişliğinde bir bant şeklindedirler. Dilatatör pupillayı oluşturan radyal lifler ise, iris periferinden pupiller kenara doğru uzanırlar.
- 4. Arka membran:** Bruch membranının homoloğu olduğu düşünülür.
- 5. Arka pigment epiteli:** İki sıralı pigmente silindirik hücrelerden oluşur. Yenidoğanda iris mavi renktir çünkü ince stromadan arka pigment epiteli mavi görülür. Zamanla anterior limitan membran da ve stromada pigment birikir ve bu biriken miktara göre göz rengi değişir. İrisin arterleri uzun ve kısa siliyer arterlerle siliyer proçesin damarlarından gelir.

2.2.2. Siliyer Cisim

Siliyer cisim, koroidin öne doğru üçgen şeklindeki uzantısıdır. Bu üçgenin yüzleri, sklera, vitreus, lens ve arka kamara ile komşudur. İki parçadan oluşur; önde pars plikata,

arkada pars plana. Pars plikata iki milimetre genişlikte ve ışınal dizilmiş yetmiş kadar siliyer çıkıntıdan oluşur. Siliyer çıkıntılar ortadan damarsal siliyer stroma ve bunu çevreleyen iki sıra dizilmiş siliyer epitelden oluşur. Siliyer epitel içte pigmentli ve dışta pigmentsizdir ve ters dönmüş eldiven parmağı gibi oluşumlardır. Dış pigmentsiz epitel katının hücreler arası duvarda kan aköz bariyerine bağlı olarak hümör aköz oluşur. Pars plana; pars plikatadan sonra gözün içine doğru uzanan dört mm genişliğinde düz parçasıdır. İç katı, kübik epitelyum hücreleri, dış katı ise, pigmentsiz epitel hücrelerinden oluşur. Pigmentsiz epitel hücreleri asit mukopolisakkarit salgılayarak, vitreus ana maddesini sağlar. Siliyer cisim, elastik lif, damar ve melanositlerden zengin yumuşak bağ dokusudur ve siliyer kasları içermektedir. Siliyer kaslar; skleraya paralel uzanan ve sklera mahmuzuna tutunan longitudinal demetler, ışınal seyreden radial demetler ve pupillaya paralel seyreden sirküler demetlerden oluşmuştur (10,11).

2.2.3. Koroid

Retinanın Bruch membranı ile sklera arasında yerleşmiş, santrali 0.22-0.30mm, periferi 0.10-0.15mm kalınlıkta vasküler bir yapıdır. Kan akım hacmi çok yüksektir; bu yüzden venöz kompartmandaki oksijen konsantrasyonu arteriel kompartmandan sadece %1-2 kadar düşüktür (6). Koroid optik sinir etrafında skleraya sıkıca yapışıktır. Siliyer cisim koroidi irise çepeçevre bağlar. Koroidin en önemli fonksiyonu, retinanın beslenmesini, siliyer cisim ve irise damar ve sinirlerin ulaşmasını sağlamaktır (3).

Dıştan içe beş katmana ayrılır:

- 1-Suprakoroid lamina (lamina fusca)
- 2-Haller katı
- 3-Sattler katı
- 4-Koryokapillaris
- 5-Bruch membranı (bazal lamina)

Haller ve sattler katındaki damarlarda pencere yoktur. Florosein gibi küçük moleküller koryokapillarisin endotelinden sızabilirler ancak koroidin dış katmanları ve retinadaki damarlar pencere içermediğinden normal şartlarda florosein kaçağı olmaz.

Koroid uzun ve kısa silier arteler ve anterior silier artelerin rekürren dalları ile beslenir venöz kanı ise vorteks sisteme boşalır. Koroidin innervasyonu uzun ve kısa silier sinirlerle olur (3,6,10).

2.3. Uvea Fizyolojisi

2.3.1. İris

İris göze gire ışık miktarını ayarlayan, daralıp gevşeme yeteneği olan bir diyaframdır. Yakına uyum sırasında da pupilla daralıp, ışığın lens merkezinden geçmesini sağlar. Pupillanın daralmasını sağlayan sfinkter kasın innervasyonu parasempatik sistemden, genişlemesini sağlayan dilatatör kasın innervasyonu ise sempatik sistemden gelir (3).

2.3.2. Siliyer Cisim

Siliyer epitel tarafından aköz hümör yapımı ve siliyer kasın sağladığı uyum siliyer cismin temel iki fonksiyonudur. Siliyer uzantıların pigmentsiz epiteli tarafından sürekli yapılarak yenilenen saydam ve renksiz bir sıvı olan hümör aköz, lens, ön vitre, kornea arka yüzü ve trabeküler ağ gibi intraoküler damarsız yapıların beslenmesi ve artıklarının uzaklaştırılmasını sağlar. Siliyer uzantılarda yapılarak arka kamaraya salınan hümör aköz, pupilla alanından ön kamaraya geçer ve büyük oranda trabeküler ağdan gözü terk ederek episklerel venöz sisteme drene olur. Hümör aköz yapım hızı dakikada iki mikrolitre olduğundan her 100 dakikada bir ön kamaradaki hümör aköz yenilenir (4,7).

2.4 Kan - hümör aköz bariyeri

Siliyer proçesteki stroma bazal zarı, iki epitel katı ve iç limitan membranın aralarındaki çok sıkı bağlantı kan-hümör aköz bariyerini oluşturur. Protein gibi büyük moleküllü maddeler bu engeli aşıp plazmadan hümör aköze geçemezler, suda eriyen orta büyüklükteki moleküller yavaş da olsa engeli aşarlar, lipidde eriyen moleküller engeli daha rahat aşarlar. Mannitol kan-aköz hümör bariyerini aşamadığından göz içine giremez ve plazma onkotik basıncının yükselmesine, hümör aköz yapımının azalmasına ve göz içi basıncının düşmesine neden olur.

Göz içi cerrahi müdahaleler, travmalar, kornea ve göz içi enfeksiyon ve iltihapları, histamin, prostaglandinler, kolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik ilaçlar bariyerin yıkılmasına ve göz içine protein gibi iri moleküllerin girmesine neden olur. Üretilen aköz hümör fibrinli eksuda niteliğindedir. Kan-aköz hümör bariyerinin yıkıldığı vakalarda ön ve arka kamaralarda fibrin, iltihap hücreleri, siklitik zar ve iris-lens yapışıklıkları gelişir (12).

2.4.1. İntraoküler Enflamasyon Mekanizmaları

İntraoküler enflamasyonlar travma, enfeksiyon gibi eksojen nedenlerle veya büyük çoğunluğunu otoimmün mekanizmaların oluşturduğu endojen yolla gelişebilir. Otoimmün mekanizmalarla oluşan üveitin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gözün dış yüzü koruyucu ve immünolojik bir bariyer olan konjktiva ile iç kısmı ise ön kamara ve retina makromoleküllerin girmesini engelleyen vasküler yapıya sahip kan göz bariyeri ile

sarılmıştır. Kan-aköz bariyeri nonpigmente epitel hücreleri arasındaki zonula okludens ve iris damarlarındaki endotel tarafından oluşturulmaktadır (13).

Üveitlerin birçoğunun immünohistolojik incelemelerinde enflamasyonun erken dönemlerinde baskın hücre tipini T hücrelerinin oluşturduğu, bununla birlikte makrofaj ve lökosit gibi diğer enflamatuar hücrelerin de göç ettiği izlenmiştir. Enflamatuar hücrelerden, bu hücreler arasındaki iletişimden sorumlu polipeptidler olan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, TNF-alfa, TGF beta, interferon gama) salınmaktadır. Sitokinlerin etkisi ile kan-aköz bariyeri hızla bozulmakta, göz içine lökosit göçü ve protein sızıntısı hızla artmaktadır (14).

2.4.2. Gözün İmmünolojisi

İmmün cevabı yeterli bir konakta, immünojenik bir dokunun immüniteyi uyarmadığı anatomik bölgelere, immünolojik olarak imtiyazlı bölgeler denir. Bu mekanizma, konağın yaşamı için gerekli olan bazı organlarda görülür ve göz de bunlardan biridir. Göz içi enflamasyon iyi bir görme ile bağdaşmaz. Kornea ve nörosensöryel retina gibi dokular yıkıcı bir enflamasyondan sonra kendilerini yenileyemezler. Bu nedenle, görme aksına ve görme için gerekli hücrelere zarar vermeyecek şiddette bir immün reaksiyon oluşmalıdır. Özellikle ön kamara, vitreus, subretinal boşluk gibi bölgelerde ve kornea, lens, pigment epiteli ve retina gibi dokularda immünolojik imtiyaz mekanizması, gözün ve immün sistemin, anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde özelleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Aslında immünolojik imtiyazda bir tarafta dokuyu işgal eden organizmaya karşı yeterli immün korunma sağlanmaya çalışılırken, öteki tarafta bu cevabın konak dokuya hasar vermemesine çalışılmaktadır (15).

Ön kamara kapalı bir sistem ve sıvı dolu olması nedeni ile göz içinde yer alan immün sistem hücreleri arasında haberleşmeyi kolaylaştırıcı bir yapıya sahiptir. Aslında protein içeriği seruma göre daha düşük olmasına rağmen immüno-supresif sitokinler, nöropeptidler, kompleman inhibitörleri gibi immün sistemi etkileyecek olan pek çok biyolojik etkenler içerir.

Gözün İmmün Özgüllüğü:

- 1-Kan-aköz ve kan-retina bariyeri vardır
- 2-Uveada doku antijenleri seyrekdir
- 3-Uveanın lenfatik drenajı yoktur
- 4-Antijenler direkt dolaşıma katılır
- 5-Lenfosit supresyonu baskındır
- 6-Makrofaj inhibisyonu baskındır
- 7-Aköz hüümörde klonal anerji vardır
- 8-Aköz hüümörde klonal delesyon vardır

9-Aköz hümörde kompleman inhibisyonu vardır

10- ACID (ön kamara ile ilgili immün sapma) vardır (16).

2.5. Üveitler

Üveit, uvea dokusunun enflamatuar hastalığı olarak tanımlanır. Uvea sözcüğü Yunanca'da üzüm anlamına gelen 'uva' dan gelmekte ve esas olarak iris, siliyer cisim, ve koroid dokularını tanımlamakta, 'it' veya 'itis' ekleri ile de bu dokuların enflamasyonu anlatılmaktadır (2).

2.6. Üveitlerde Semptomlar ve Klinik Bulgular

Ağrı, ışıktan rahatsız olma, göz sulanması, görme bulanıklığı, uçuşan cisimler görme, siliyer kanlanma, keratik presipitatlar, ön kamara bulanıklığı, ön kamarada hücre, iris nodülleri, arka ve ön yapışıklıklar, iris atrofisi, miyozis, vitreus bulanıklığı gibi semptom ve bulgular görülür (17).

Tablo 1: Ön kamara bulanıklığının değerlendirilmesi

0	Yok
+1	Hafif bulanık
+2	Orta derecede bulanıklık(iris ve lens detayları net)
+3	Belirgin bulanıklık (iris ve lens detayları bulanık)
+4	Yoğun (fibrin veya plastik aköz)

Tablo 2: Ön kamara hücrelerinin değerlendirilmesi

Derece	Hücre Sayısı
0	<1
+0.5	1-5
+1	6-15
+2	16-25
+3	26-50
+4	>50

Tablo 3: Vitreus bulanıklığının değerlendirilmesi

Derece	Bulgu
+0.5	Optik disk kenarı hafif bulanıktır
+1	Optik sinir ve damarlar hafif bulanıktır
+2	Optik sinir ve damarlar belirgin bulanıktır
+3	Optik sinir bulanıktır ancak silüeti görülebilir
+4	Optik disk seçilemez

2.7. Üveitlerde Sınıflama

Üveitlerin çok değişik klinik bulgular göstermesi ve çoğu zaman bu bulguların tam olarak birbirinden ayırt edilmemesi nedeni ile hastalığın açık, kolay anlaşılabilir ve tüm ihtiyaçlara cevap verebilen tek bir sınıflama yapılabilmesi mümkün olmamıştır.

2.7.1. Etiyolojik Sınıflandırma

1.İdyopatik (immünolojik) nonspesifik üveit

2.İmmünolojik spesifik üveitler nedenleri

- HLA-B27 ilişkili ön üveit
- Pars planit
- Fuchs heterokromik iridosikliti
- Sempatik oftalmi
- Akut multifokal plakoid pigment epitelyopati
- Serpiginöz koroidopati
- Birdshot retinokoroidopati

3.Sistemik hastalıklarla ilişkili üveit

a)Enfeksiyöz Hastalıklar

- Bakteriyel (Tüberküloz, sifiliz, lepra, Lyme hastalığı, Brusellöz vb.)
- Viral (Herpes simpleks, Varisella zoster, HIV, CMV, vb)
- Fungal (Histoplazma, Kandida, Aspergillus, vb)
- Protozoal (Toksoplazma, Giardia, Malarya, vb)
- Paraziter (Toksokara, Onkoserka, Askaris vb)

b)Nonenfeksiyöz Hastalıklar

- İmmünolojik Hastalıklar

* HLA-B27 ile ilişkili ön üveitler (Ankilozan Spondilit, Reiter sendromu, Enflamatuar barsak hastalıkları, Psöriatik artropati)

* Diffüz bağ dokusu hastalıkları (Romatoid artrit, Juvenil Romatoid artrit, Sistemik lupus eritomatozus, Sjögren sendromu vb)

* Vaskülitler (Behçet Hastalığı, Poliarteritis nodoza, Wegener granülomatozisi, Dev hücreli arterit, Kawasaki hastalığı vb)

* Diğerleri (Sarkoidoz, Multiple Skleroz, Primer intersiyel nefrit vb)

- Metabolik ve endokrin hastalıklar (Diabetes Mellitus, Gut)

4. Üveiti taklit eden sendromlar

- Sistemik lenfoma, lösemi

- Amiloidoz

- Paraneoplastik sendromlar

- İntraoküler maligniteler (Retinoblastom, malign melanom, intraoküler lenfoma)

2.7.2. Patolojik Sınıflandırma

Klinikopatolojik üveit sınıflamasında üveitler granülomatöz ve nongranülomatöz olarak ayrılırlar (2,36).

-Granülomatöz üveit: Sinsi başlangıçlıdır, iri koyun yağı presipitatlar, Koppe ve Busacca nodülleri ile karakterizedir. Kronik seyirli ve kötü prognozudur.

-Nongranülomatöz üveit: Akut başlangıçlıdır. Ağrı, fotofobi ve kızarıklık belirgindir. İnce keratik presipitatlar, yoğun ön kamara bulanıklığı, fibrin aköz ile karakterize daha çok ön uveayı tutan üveitlerdir (8).

2.7.3. Klinik Sınıflandırma

-Hiperakut üveitler: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda akut retina nekrozu, mantar endoftalmileri, insan immün yetmezlik virüsüne bağlı retinit gibi hastalıklar son derece hızlı seyirli olabilmektedir

-Akut üveitler: Ani ve semptomatik bir başlangıç gösterir. Sekiz ya da daha kısa bir süre devam ederve genellikle iyileşme tam olarak sağlanabilmektedir.

-Kronik üveitler: Sinsi seyirli ve üç aydan uzun süren üveit grubudur.

-Tekrarlayan üveitler: Aktivasyon ve remisyon atakları şeklinde bir seyir izlenmektedir.

2.7.4. Anatomik Sınıflandırma

Enflamasyonun yerleştiği anatomik bölge esas alınarak yapılan sınıflamadır.

-Ön üveit: İritis, ön siklit, iridosiklit

-Orta üveit: Pars planit, arka siklit, hiyalit, bazal retinokoroidit

-Arka üveit: Fokal, multifokal veya diffüz koroidit, koryoretinit, retinokoroidit ve nöroüveit

-Panüveit (36).

2.7.5. Yaş Grubuna Göre Sınıflandırma

Belli yaş gruplarında, belli hastalıkların görülme sıklığının arttığı, bunların takip ve tedavisinin de yaş gruplarına göre anlamlı değişiklikler gösterdiği bilinmektedir (2,4,8).

Dört grupta incelenmektedir:

-Çocukluk çağı

-Genç erişkin

-Erişkin

-Yaşlılık çağı

Üveitler en sık 20-50 yaşlarında görülürler. Bu nedenle 50 yaş üstünde diffüz bir üveit saptandığında üveit maskeli sendromlar (en sık gözde lenfoma) düşünülmeli ve araştırılmalıdır (2).

2.8. Üveit Nedenleri

2.8.1. Ön Üveit Yapan Nedenler

1-Herpetik ön üveitler: HSV keratiti olan hastaların yaklaşık %10'unda ön üveit bulguları izlenmektedir. Herpetik ön üveitler ağrı, kızarıklık, fotofobi ve görme bulanıklığı ile karakterizedir. Keratit presipitatlarla beraber, artmış göz içi basıncı , nadiren hifema üveit seyri sırasında görülen bulgular arasındadır (18). HSV üveitinde iriste atrofik alanlar izlenebilir, bunlar küçük ve keskin sınırlıdır (19). Üveit sırasında gelişebilen glokomun tedavisinde medikal tedaviden yararlanılır fakat olası virüs reaktive edici etkisi yüzünden latanoprost tedavisinden kaçınılmalıdır (20).

2-Romatizmal hastalıklar: Bu grupta spondiloartropatiler önemli bir yer tutmaktadır. JRA (juvenil romatoid artrit) ve AS (ankilozan spondilit) ve reaktif artritler en sık rastlanılanlarıdır. AS'li hastaların %25'inde göz tutulumu olmaktadır. Bu hastaların %90'ında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (2). JRA üveitler içinde %6 oranında görülmektedir. Çocuklar arasında en sık rastlanan üveit nedenidir. Çift taraflı , kronik, nongranümatöz üveit şeklindedir (4). Göz tutulumu açısından en riskli JRA tipi oligoartiküler eklem tutulumu olan ve antinükleer antikoru (ANA) pozitif olan kız çocuklarıdır (21,37). Reiter's sendromu artrit, konjoktivit ve üretritle karakterizedir. AS gibi HLA-B27 ile ilişkilidir. Bu hastalarda seyreden üveit selim seyirli olup steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında da sakroiliak eklem tutulumu gözlenmektedir ve bu hastalıklardaki ön üveit selim seyirlidir (22).

3-Posner-Schlossman Sendromu: Tek taraflı, nongranümatöz iritis atakları ile birlikte akut göz içi basıncı yükselmeleri ile karakterizedir. Akut atak sırasında yüksek olarak saptanan göz içi basıncı ataklar arasında normal olarak tespit edilir (2).

4-Fuchs Heterokromik İridosikliti: Hastalığın göz bulgusu iki göz arasındaki rengin farklı olmasıdır. Muayenede tipik bir bulgu da keratik presipitatların şekli ve dağılımıdır. İnce keratik presipitatlar tüm endotelyal yüzeye homojen olarak dağılmıştır. Sıklıkla ön kamara

açısında ve iriste neovaskularizasyonlar tespit edilir. Bu hastalarda katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir (4,8).

5-HLA-B27 Üveiti: HLA'lar (human leucocyte antigen) altıncı kromozomda kodlanmışlar HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D olmak üzere dört grupta toplanmışlardır. Çeşitli hastalık ve üveit tiplerinde spesifik bir HLA'da artma görülür. Örneğin spondilit ve Reiter hastalığında HLA-B27, Behçet hastalığında HLA-B5' de artma saptanır. HLA-B27'nin rutin olarak tüm ön üveitlerde araştırılması çok gerekli olmayabilir, fakat özellikle tekrarlayan nongranulomatöz ön üveitlerde araştırılması hasta takip ve tedavisinde yarar sağlayabilir ve ayrıca bu hastaların sistemik yönden daha sıkı araştırılması, ileride gelişebilecek sistemik hastalıklar yönünden de daha sıkı takip edilmesine yol açacağı için gereklidir (7,38).

6-Lense bağlı üveitler: Fakoantijenik, fakolitik, fakotoksik olarak üçe ayrılır. (7).

7-Schwartz Sendromu: Retina dekolmanından sonra artmış göz içi basıncı ile birlikte geniş ön kamarası ve ön üveit olması Schwartz sendromu olarak adlandırılmaktadır (23).

8-Tübulointersitisiyel Nefrit ve Üveit Sendromu: Üveit oluşumunun bir yıldan fazla bir süre önce hastalarda nefrit gelişimi olmaktadır. Ön üveit tipik olarak çift taraflı tekrarlayan ve nongranulomatöz tiptedir (24,34).

2.8.2. Orta Üveitler (intermedier üveitler)

Enflamasyonun vitreusda belirgin olduğu kronik üveitlerdir. Orta üveit isimlendirmesi diğer üveit gruplarında olduğu gibi enflamasyonun temel olarak anatomik yerleşimini göstermektedir. Bununla birlikte ön segment, retina ve optik disk olaya katılabilmektedir. Orta üveitler içinde Pars planit en sık rastlanan tip olup Behçet hastalığı, sarkoidoz, multiple skleroz, juvenil kronik artrit, akut interstisiyel nefrit kaynaklı olabilir (25).

2.8.3. Arka Üveitler

Vitreus tabanının arka sınırı gerisinde yerleşmiş enflamasyonlarla karakterizedir. Semptomları arasında sinek uçuşması ve görme azalması yer almaktadır.

Tablo 4: Arka üveit nedenleri

Fokal retinitler	Multifokal retinitler	Fokal koroiditler	Multifokal koroiditler
Toksoplazma	Sifiliz	Toksokariasis	Histoplazmozis
Rubella retiniti	Sarkoid	Tüberkülozis	Sempatik oftalmi
Onkoserkiazis	Herpes simpleks virüsü	Nokardiazis	Vogt-Koyonagi-Harada
Sistisekozis	Sitomegalovirüs	Üveit maskeli sendrom	Sarkoidozis

2.8.4. Panüveitler

Tüm göz dokularının tutulduğu, koyun yağı keratik presipitatlar ve iris nodülleri ile karakterize, genellikle enfeksiyöz olmayan granümatöz inflamasyonlardır. Ancak enfeksiyöz bazı hastalıklar da panüveitle seyretmektedir. Panüveitlerde birlikte görülen immünolojik ve granümatöz hastalıklar; Behçet, sempatik oftalmi, SLE, sarkoidoz, poliarteritis nodosa, Vogt-Koyonagi-Harada olarak sınıflandırılır. Panüveite neden olan enfeksiyöz hastalıklar içinde ise; sifiliz, brusellozis, onkoserkiazis, toksokariazis, sistemik kandidiazis, tüberkülozis, leptospirozis, Lyme, toksoplazma, mantar olarak belirlenmiştir (1,2,4,16).

2.9. Üveitlerde İlaç Tedavisi

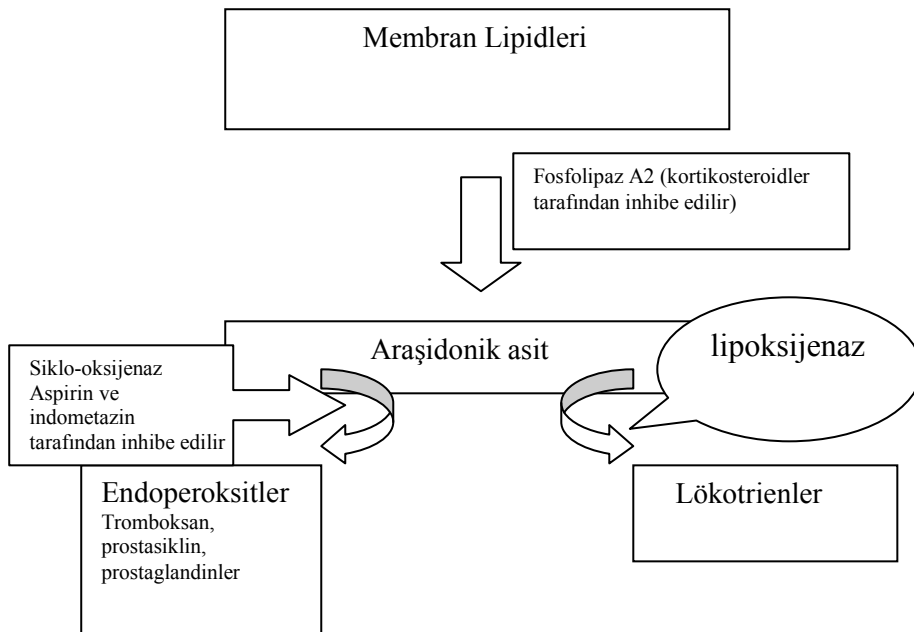
Üveitlerin etkili ve standart bir tedavisi yoktur. Hastalığın sistemik hastalıklarla ilişkisi iyi araştırılmalıdır. Kullanılan ilaçların etkileri, neden kullanıldığı, yan etkileri hastaya anlatılmalı, yapılan tetkikler hakkında bilgi verilmelidir (26).

Kortikosteroidler

Üveit tedavisinde kullanılacak ilk seçenek ilaçlardır. Üveiti olan hastalarda tedavinin esasını teşkil eder. Bu ilaçlar geniş yelpazeli bir immüsupresyon meydana getirirler ve anti-enflamatuar etkilerini birçok mekanizmayla oluştururlar. Kortikosteroidler özgül reseptörler ile birleşip bir kompleks oluşturduktan sonra bu oluşan reseptör-molekül bileşimi nükleusa girerek steroid responsif genlerle etkileşir. DNA transkripsiyonunu etkiler ve mRNA üretimini bozar. RNA sentezinin bozulması ise protein sentezi ve hücrenin fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, enflamatuar sitokinlerin ve diğer mediatörlerin daha az üretilmesine yol açar. Kortikosteroidler fosfolipaz A₂'yi inhibe ederek, membran lipidlerinin arakidonik site dönüşümünü engelleyerek etkili olurlar. Yerel olarak hücre içi ve hücreler arası ödemi azaltır, makrofaj aktivitesini baskılar ve lenfokin üretimini azaltırlar. Sistemik olarak, dolaşıma T hücrelerini salgılatır (sitotoksik ve toplanma fonksiyonlarının inhibisyonuyla) ve polimorfonükleer lokositlerin enzimatik ve fagositik aktivitesini inhibe ederler. Kortikosteroidler topikal olarak, perioküler enjeksiyon şeklinde, intravitreal enjeksiyon şeklinde veya sistemik olarak verilebilir (1). Ön üveitlerde topikal kortikosteroidler tedavinin temelidir. Topikal steroid damlaların arasında en sık kullanılanları; prednisolone, deksametazon, hidrokortizon gibi etken maddeler içeren damlalardır (27).

Topikal uygulanan kortikosteroidlerin biyoyararlanımı, konjonktiva ve korneanın fiziksel özelliklerinin yanı sıra etken maddenin ilaç haline dönüştürülürken kullanılan diğer maddelerin fizikokimyasal özelliklerinden de etkilenir. Kornea endoteli ve epiteli lipofilik olup polarize olmayan maddelerin geçişi kolay, suda çözünen veya polarize maddelerin geçişi

daha zordur. Kornea stroması ise hidrofilik olup polarize olmayan ve yağda çözünür maddelerin geçişine karşı dirençlidir. Bu nedenle ideal bir topikal kortikosteroid preparatı bifazik polaritede olmalıdır. Topikal olarak kullanılan steroidlerin, sülfat, nitrat ve fosfat ile solüsyon şeklinde preparatları, suda daha çözünen alkol ve asetat türevleri ile süspansiyon şeklinde preparatları ve pomad formları hazırlanır. Alkol ve kısmen asetat formları bifazik oldukları için suda çözünen fosfat formlarına göre sağlam korneaya penetrasyonları daha iyi ve etkinlikleri daha fazladır. Süspansiyonların solüsyonlara olan bir diğer üstünlükleri de konjonktiva ve kornea ile daha uzun süre temas etmeleri sonucu göz dokularında daha yüksek ilaç konsantrasyonlarını sağlamalarıdır (73).



Şekil 1: Kortikosteroidler ve non- steroid anti-enflamatuar ilaçların inhibe ettiği enzimler

Üveitlerde topikal steroid tedavisinde doz ayarlanması yapılırken karşılaşılan enflamasyonun şiddeti mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır, fakat özellikle önerilen kullanım şekli, öncelikle ve ivedilikle enflamasyonu hızla baskılamak amacı ile gerekli olan yüksek dozdan başlayıp, daha sonra dozu kademeli olarak ve uzun sürede azaltmaktır. Bu kimi zaman enflamasyonun şiddetine göre, saat başı bir damla gibi bir dozla başlamak olacağı gibi kimi zaman da dört saatte bir damla ile başlamak da olabilir. Steroidlerin topikal kullanımda daha sık aralıklarla uygulanması, aynı ilacın daha yüksek konsantrasyonda kullanılması ile aynı, hatta daha fazla etkilidir. Bundan sonra hastanın klinik bulguları ve elde edilen yanıt ve karşılaşılabilecek olası yan etkiler de göz önünde bulundurularak tedavi ve takip planı ayarlanabilir. Aslında topikal kortikosteroidlerin kullanım amaçlarından biri de, tedavide

yalnızca damla kullanarak bu ilaçların sistemik yan etkilerinden uzaklaşmaktır fakat kimi zaman damla kullanımı ile bile hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta etkilenmeler gözlenebilmektedir. Tek bir damla prednizolon asetat uygulamasını takiben, ilaç 15-30 dakika içerisinde aköz humorda tespit edilebilir (2). Pre operatuar aplikasyonu takiben yapılan katarakt ameliyatında alınan aköz humor örneklerinin incelendiği insan çalışmalarında prednizolon asetatın aköz penetrasyonunun ve biyoyararlanımının en fazla olduğu ve göze kortikosteroid nüfuzunun en fazla bu ilaçla olduğu saptanmış, özellikle kornea epitelinin sağlam olduğu ciddi oküler enflamasyonlarda kullanımı önerilmiştir (73).

Glukokortikoid reseptörlerine daha yoğun ilgisi olan ve “soft drug” diye adlandırılan bir başka ilaç grubu ise loteprednol etabonate %0.5 ve rimexolone %1 olup, bu ilaçların hedef organda etkileri daha belirgin ve yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir. Rimexolone %1’liğin üveit tedavisinde prednizolon asetat %1 kadar etkin olduğunu ileri süren görüşler olduğu gibi hem loteprednol etabonate hem de rimexolone’un sadece hafif orta düzey üveitlerin kısa dönem tedavisinde etkili olduğu, kronik üveitlerde ise prednizolone asetata yakın etkisi olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur. Yine de bu ilaçlar özellikle göz içi basınç yüksekliği bulunana hastalarda iyi bir alternatiftir (74).

Perioküler dokulara enjeksiyon bir diğer kortikosteroid uygulama şekli olup, genellikle ön kamarada daha yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak, daha hızlı etki etmek veya ilacın arka segmente, örneğin makulaya olan etkilerinden yararlanmak üzere yapılmaktadır. Bu arada hastanın durumu sık olarak uzun süre damla kullanımına uygun değilse de iyi bir seçenek olarak kullanılabilir. Burada enjeksiyon subkonjoktival, subtenon veya retrobulber olarak yapılabilir ama genellikle tercih edilen subtenon yaklaşımdır. Skleranın geniş porlarının varlığı ve büyük moleküller için bile geçirgenliğinin yüksek olmasının, subkonjoktival ve subtenon enjeksiyonlardan sonra sklerada yüksek kortikosteroid konsantrasyonuna ulaşılmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Subkonjoktival enjeksiyonda ayrıca ilacın gözyaşında konsantre olmak suretiyle kornea yoluyla veya dolaşıma katılarak göze penetre olduğu da ileri sürülmektedir. Enjeksiyonların en korkulan komplikasyonu, enjeksiyona bağlı bulbusun perforasyonu olup arteryel tıkanıklık, optik sinir hasarı, orbital yağ doku atrofisi, proptosis de bildirilen komplikasyonlar arasındadır (66).

Nonenfeksiyöz kökenli üveitlerin tedavisinde oral kortikosteroidlerin kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Sistemik yol ciddi posterior üveiti veya panüveiti olan hastalarda özellikle bilateralse veya bir şekilde topikal veya perioküler kortikosteroid uygulamasına cevap vermeyen ciddi anterior üveit vakalarında kullanılabilir. Yine steroidlerin toksoplazma gibi enfeksiyonlarda tedaviye eklenmesinin nedeni, enflamatuar cevapla ortaya çıkacak oküler

yapılara hasarı azaltmak, parazitik ve retina antijenlerine karşı oluşan reaksiyonların ve vücudun oto immün mekanizmasının bazen kendi aleyhine çalışabilen ototahribatının baskılanmasıdır. Oral kortikosteroidler genellikle 1 mg/kg/gün olarak başlanmaktadır. Eğer çok hızlı ve etkin bir tedavi isteniyorsa intravenöz pulse steroid, günlük toplam 1 gr olarak üç gün ard arda verildikten sonra oral kortikosteroid tedavisine geçilebilir. Eğer bu tedaviye rağmen hastada klinik bir cevap alınamazsa tedaviye immünosupresif ilaç eklenebilir. Yeterli etki elde edildikten sonra steroid dozu giderek azaltılmalı ve eğer olanaklı ise uzun dönemde kesilmelidir. Doz azaltılması sırasında hastalığın tekrar alevlendiği gözlenirse, doz tekrar yükseltilir ve sakinleşmesi 1 ay daha beklenir ve tekrar doz azaltılması denir. Eğer kronik oral steroid tedavisi gerekecekse gün aşırı steroid tedavisi önerilmektedir. Bu daha az toksisiteye yol açabilir ama daha az etkin bir tedavi yoludur. Eğer hastalığın kontrol altına alınabilmesi için 10 mg/gün ve daha fazla bir dozda steroid tedavisi gerekiyorsa gene tedaviye immünosupresif ilaç eklenmesi düşünülebilir. Her ne kadar üç haftadan kısa süreli bir tedavide hipotalamik-pitüiter sistem etkilenmesi minimal olursa da çok hızlı doz azaltılmasından kaçınılmalıdır. Enfeksiyon, hipertansiyon, sıvı tutulumu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, osteoporoz, glokom ve katarakt gelişimi yönünden sıkı takip gereklidir (28,29,35).

Midriatik ve Sikloplejik Ajanlar

Bu topikal ilaçlar anterior üveitin tedavisinde sıklıkla meydana gelen siliyer spazmın tedavisinde ve oluşmuş olan posterior sineşileri ayırmak ve yeni sineşi oluşumunu önlemek için kullanılırlar. Uzun etkili ajanlar homatropin, skopolamin, veya atropin siliyer spazmı çözmeye kullanılırlar, kısa etkili ajanlar (tropikamid, siklopentolate) ise kronik iridosikliti olan ve pupilin nispeten hareketli bırakılması gereken ışıktan rahatsız olan hastalardaki yeni sineşi oluşumunu engellemede bir rolleri bulunabilir (1).

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ)

Bu gruptaki ilaçların temel anti-enflamatuar etkisi, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek, prostaglandin sentezini suprese etmelerine dayanır. Topikal kortikosteroidlerle kıyaslanınca, daha zayıf anti-enflamatuar etkileri vardır. Ancak, topikal steroidlerin yan etkilerini azaltmak için doz azaltılımlarına gidilirken yararlı etkileri olabilir. Oral kullanımdan ziyade topikal uygulamada oküler penetrasyon daha iyidir (29).

Bağıışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar

Ciddi yan etkileri ve sekonder malignansi riski nedeni ile genelde şiddetli seyreden, yüksek körlük riski taşıyan üveitlerde veya kortikosteroidlere yeteri kadar cevap vermeyen ya da yan etkilerinden dolayı kortikosteroid kullanamayan hastalar için kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçlara alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, klorambusil), antimetabolitler (azatioprin, metotreksat), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) örnek gösterilebilir.

Tablo 5: Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve yan etkileri

İlaç	Etki Mekanizması	Komplikasyonları
Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none">-Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının inhibisyonu-Kompleman seviyesinin düşmesi-Lenfosit migrasyonunda azalma-Vazoaktif aminlerin ve interlökinlerin üretiminde azalma-Monosit sirkülasyonunda azalma-Azalmış makrofaj aktivitesi	<ul style="list-style-type: none">-Topikal-Göz içi basıncında yükselme-Katarakt gelişimi-Korneal ve skleral incelme-Perioküler-Ptozis-Tenon kapsülü skarlaşması-Skleral perforasyon-Kanama, abse-Sistemik-Kilo kaybı, sıvı retansiyonu, peptik ülser, osteoporoz, çenenin aseptik nekrozu, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, mental durum değişikliği, bozulmuş yara iyileşmesi, menstrual düzensizlikler.

Siklofosfamid

DNA ve RNA'daki pürinleri alkilleyerek etki gösterir. Genelde tedaviye 2mg/kg/gün dozu ile başlanır. Behçet hastalığında, sempatik oftalmide, intermedier üveitte kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit, azospermi, over baskılanması sayılabilir.

Klorambusil

Alkilleyici ilaç grubundadır. Behçet hastalığında, sempatik oftalmide, intermedier üveitte kullanılmaktadır. Standart başlangıç dozu 0.1-0.2 mg/kg/gün'dür. En belirgin yan

etkileri kemik iliği baskılanması, gastrointestinal rahatsızlık, amenore, azospermi, pulmoner fibrozistir.

Azatioprin

Pürin analogudur, DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonunu etkiler. T ve B lenfositlerinin sayısını azaltır. Sempatik oftalmi, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, intermedier üveit ve Behçet hastalığında etkili bulunmuştur. Oral doz 1-2,5mg/kg/gün'dür. Yan etkileri arasında gastrointestinal sistem yakınmaları ve kemik iliği baskılanması sayılabilir.

Metotreksat

Folik asit analogudur, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder, pürin ve timidilat sentezini engeller. Sempatik oftalmi, siklitis ve juvenil romatoid artrite bağlı şiddetli iridosiklitte etkili olduğu gösterilmiştir. Oral ya da IM olarak 7,5-25mg/hafta şeklinde uygulanır. Bulantıyı azaltmak için 1 mg/gün folat tedaviye eklenir. Tam etkisi iki ay sonra ortaya çıkmaktadır. Hepatotoksite, sitopeni, interstisyel pnömoni, gastrointerstisyel sistem rahatsızlığı gibi yan etkileri vardır. Teratojeniktir.

Siklosporin

Kalsinörini inhibe ederek T lenfositlerinin spesifik antijenik stimülasyona cevap vermesini önler ve IL-2 ile stimüle olmuş T hücre proliferasyonunu baskılar. Behçet hastalığı, sempatik oftalmi, Birdshot retinokoroidopati, serpiginöz koroidopati'de faydalı olduğu bildirilmiştir. Genelde 5/mg/kg/gün dozunda ve steroidle kombine edilerek kullanılır (29,30).

İnfliksımab

TNF-alfa bloke eden monoklonal bir antikordur. Romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Behçet hastalığına eşlik eden üveitlerin tedavisinde kontrollü çalışmalar mevcuttur (31-33).

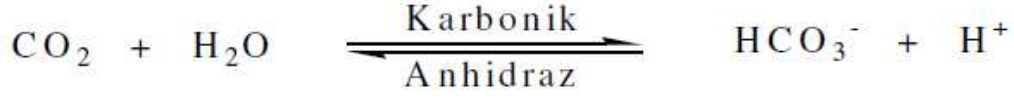
Potansiyel yeni tedaviler

- 1- İntravenöz İmmünglobulinler (39)
- 2- Mycofenolat mofetil (MMF) (40)
- 3- İnterferon-alfa (41-44)
- 4- İnterlökin-13 (45)
- 5- Sitokinler, kemokinler, hücre adhezyon molekülleri, co-stimulatuar moleküller ve T-hücre subgrupları ise ümit vadeden tedavi modaliteleridir (46-48).

3.0. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidrazlar (KA) prokaryot ve ökaryotlarda bulunan, çinko içeren metalloenzimlerdir. KA, ilk defa memelilerin eritrositlerinden 1993 yılında saflaştırılmıştır.

Karbonik anhidraz karbondioksitin hidrasyonu, ve HCO₃'ın dehidrasyonundan sorumlu olan bir enzimdir.



Bu reaksiyon ve ürünleri ile metabolizmada, asit-baz dengesinin sağlanması, karbondioksitin taşınması, elektrolit sekresyonu, ürejeniz, lipogenez ve glukoneogenez gibi biyosentrik reaksiyonlarda, kemik resorpsiyonu, kalsifikasyon, tümör oluşumu ve daha birçok fizyolojik ve patolojik proseslerde görev almaktadır (49,50). Bir canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen ve farklı kimyasal yapıya sahip enzimlere izoenzim adı verilir. İzoenzimlerin başlıca özellikleri arasında aminoasit sayı ve sırasının farklı olması, herbir alt ünitenin ayrı geninin olması sayılabilir. İzoenzimlere örnek karbonik anhidraz verilebilir. KA'nın birçok canlı türünde karbondioksitin hidrasyonu ve bikarbonatın dehidrasyonu reaksiyonlarını katalizleyen çok sayıda izoenzimi vardır. Bugüne kadar eritrositlerde (KA-I ve KA-II), iskelet kasında (KA-III), insan böbreğinde (KA-4), belirli dokuların mitokondrilerinde (KA-5), tükürük bezlerinde (KA-6) ve sitozolde (KA-7) izoenzimleri belirlenmiştir. İnsanları da içine alan yüksek yapılı omurgalıların farklı doku ve hücrelerine yerleşmiş 15 farklı KA izoenzimi tespit edilmiştir (71).

Enzimin aktif formu; hidroksil grubunun çinkoya bağlı bulunduğu temel formdur. Bu güçlü nükleofil, karbondioksit molekülü ile etkileşir ve bikarbonat iyonunun oluşmasını sağlar. Bikarbonat iyonu daha sonra su molekülü ile yer değiştirir ve çözeltiye geçer. Böylece çinko iyonuna su molekülü bağlanır. Bu da enzimin asit formuna yol açar. Katalitik olarak bu form inaktiftir. Tekrar temel formunu oluşturmak için aktif bölgeden çevresine proton transferi olur (64,71,72).

Tablo 6: Karbonik anhidraz II enziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi

Doku dağılımı	İşlevsel roller
Kemik osteoklast hücreleri	Kemik resorpsiyonu
Göz	Aköz hümör üretimi
Testis	Sperm hareketliliği
Böbrek	İdrar asidifikasyonu
Beyin	BOS salgısı
Akciğer	Gaz değişimi
Eritrositler	Gaz değişimi
Gastrointestinal epitel	Hidrojen salgısı bikarbonat salgısı

Tablo 7: Karbonik anhidraz izoenzimleri, hidrataz aktiviteleri ve hücre içi yerleşimleri

İzoenzim	Katalitik aktivite (hidrataz)	Hücre içi yerleşim
KA-I	Düşük	Sitozol
KA-II	Yüksek	Sitozol
KA-III	Çok düşük	Sitozol
KA-IV	Yüksek	Plazma membranı
KA-V	Orta dereceli/ yüksek	Mitokondri
KA-VI	Orta dereceli	Tükrük içinde
KA-VII	Yüksek	Sitozol
KA-VIII	Yok	Sitozol
KA-IX	Yüksek	Plazma membranı
KA-X	Yok	Sitozol
KA-XI	Yok	Sitozol
KA-XII	Düşük	Plazma membranı
KA-XIII	Düşük	Sitozol
KA-XIV	Yüksek	Plazma membranı

3.1. Karbonik Anhidraz I (KA I)

KA I eritrositlerde hemoglobinden sonra en bol bulunan bir proteindir. İnsan eritrositlerinde KA II'den yaklaşık 6 kat daha bol bulunan, fakat aktivitesi KA-II'nin %15'i kadar olan bir izoenzimdir. KA-I kalın barsağın epitelyumunda, kornea epitelyumunda, lenste, ter bezlerinde ve adipoz dokua bulunur. KA-I izoenziminin fizyolojik önemi belli değildir. Diğer KA izoenzimlerinin ve başka mekanizmaların KA-I eksikliğini telafi edebildiği tahmin edilmektedir (51).

3.2. Karbonik Anhidraz II (KA II)

KA II hemen hemen her doku ve organdaki bazı hücre tiplerinin sitozolünde bulunan, maksimum karbondioksit hidrasyonu turnover sayısına sahip olan, en geniş dağılımlı ve yüksek aktiviteli bir izoenzimdir. KA II'nin fiziksel rolü dönüşümlüdür. Bazı hücrelerde KA II asit-baz homeostazı için temel rol oynar. Üriner asidifikasyon üretimi için H salgılayan renal tubuler, gastrik parietal hücreler tarafından H salgısına katkıda bulunur (51). Glukomda KA II enziminin önemli rolü vardır. Aköz humor göz içi basıncının sağlanmasında büyük rol oynamaktadır, aköz humor salgılanmasında da KA II enziminin uyarıcı etkisi vardır.

KA II aynı zamanda böbrekte, eritrositlerde ve karaciğerde proksimal tubüllerde karbondioksit değişimine katkıda bulunur (52). Böbrek korteksinde membrana yapışık halde olan KA-II izoenzimi ile sodyum ve suyun geri emilimi sağlanmaktadır. KA-II izoenzimi ile ilgili olarak KA-II enzim eksikliği sendromu belirlenmiştir. Bunun da kemiklerin kireçlenmesi, böbrek taşı oluşumu ve beyinde kireçlenme ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu da KA-II izoenziminin kemik dokusu, böbrek ve beyin organları için ne derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır (65).

Enzim gözde, pigmente ve nonpigmente siliyer epitelin hücre membranında lokalizedir (68). Aköz yapımında enzimin net etkisi, siliyer epitelyum membranını aktif transportla geçip arka kamarada, osmotik gradient gerçekleştiren bikarbonat iyonlarını oluşturmaktır. Gradient farkından dolayı, su pasif olarak akar ve aköz oluşumu ile sonuçlanır. Bu enzimin inhibisyonu aköz yapımını %50 veya daha fazla azalttığından dolayı göz içi basıncını düşürür ve aköz dışı akımı ile episkleral venöz basınç etkilenir veya hiç etkilenmez (69). Karbonik anhidrazın en önemli özelliği, göz içi basıncını düşürmek için enzimin her zaman %100'ünün inhibe edilmesinin zorunlu olmasıdır. Bu yüzden topikal karbonik anhidraz inhibitörleri hümeör aköz yapımını azalttığından dolayı göz içi basıncını azaltabilirler, ama total vücut karbonik anhidrazını etkilemez; neticede sistemik etki minimaldir (70).

3.3. Otoimmünite

İmmün sistemin başlıca görevi bünyenin kendisine yabancı antijenleri tanıma ve onlara karşı immün cevap oluşturmaktır. B ve T tipi lenfositler ile makrofajlar immün cevap oluşumundan ve denetiminden sorumludur. Canlılar normalde kendi doku antijenlerine karşı immün cevap vermemektedir. Ancak, bazı patolojik durumlara bağlı olarak hücre reseptörlerinin bozulması ile veya immün cevap ürünlerinden bazılarının değişik aktivite göstermesi ile organizmada değişen doku antijenlerine karşı immün cevap oluşmaktadır.

Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immün cevap oluşturmaya otoimmünite, otoimmünizasyonun rol oynadığı hastalıklara da otoimmün hastalıklar denilmektedir. Oluş mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu tür hastalıkların tanısında organizmanın kendi dokularına karşı oluşan hücresel tip immün cevap ve oto-antikörlerin belirlenmesinden yararlanılmaktadır (53).

3.4 Karbonik anhidraz I-II enzimlerinin otoimmünite ile ilişkisi

Sjögren's sendromu, idiopatik kronik pankreatit, primer safra sirozu, primer sklerotik, renal tübüler asidozu içeren kuru gland sendromu veya otoimmün ekzokrinopati adı verilen hastalık grubunda farklı organların duktal epitel hücrelerinde eksprese edilen bir antijene karşı otoimmün bir cevabın varolabileceği düşünülmüştür (54,55).

1991 yılında, Inagaki ve ark. tarafından sistemik lupus erithematos ve Sjögren's sendromlu hastaların serumlarında KA-II otoantikörlerinin varlığı gösterilmiştir (56).

Nishimori ve ark. Sjögren's Sendrom'lu hastalarda pankreas, tükürük bezi, böbrek ve özefagus gibi ekzokrin organların ekstraktlarında, KA-II'ye bağlanan monoklonal bir antikörün varlığını göstermişlerdir (57). Daha sonraki yıllarda Ueno ve ark. KA-II immünizasyonu ile immün aracılıklı kolangitis oluşturmuşlardır (58).

Bu çalışmaları takiben, polimiyosit, sistemik sikleroz, endometriosis, otoimmün kolonjitis (AIC), kronik viral hepatit, diabet gibi çeşitli hastalıklarda KA otoantikörleri belirlenmiş ve hastaların serumlarından saflaştırılmıştır (59-61).

Anti CA II'ye nispeten çok daha az sayıda olmakla beraber, otoimmün pankreatit, kronik pankreatit ve Sjögren's sendromu gibi hastaların serumlarında KA-I antikörlerinin de varlığı bildirilmiştir (59,62,63). KA-I otoantikörlerinin de yukarıda ifade edilen hastalıkların patolojisindeki rolü KA-II'de olduğu gibi anlaşılamamıştır.

4.MATERYAL VE METOD

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında, Ocak 2009- Haziran 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaların yazılı onamları alındı.

Çalışmaya yaşları 14-68 arasında değişen aktif üveit atağı geçiren 64 hasta katıldı. Çalışmaya alınan tüm olgular genel göz polikliniğimizde değerlendirilip daha sonra üveit tanısıyla Uvea-Behçet birimine devredilen hastaları kapsamaktaydı. Hastaların daha sonraki muayene ve tedavi şemaları Uvea-Behçet birimindeki kontroller esnasında belirlenmişti. Hastaların ilk başvuruları esnasında tam göz muayeneleri yapıldı. Üveite ait şikayetlerin (gözlerde kızarıklık, fotofobi, görme azlığı) varlığı, daha önce üveit atağı geçirilmesi, sistemik hastalık varlığı, kullanılan ilaçları içeren detaylı bir anamnez alındı. Her hastanın her iki gözüne ait görme keskinlikleri altı metre mesafeden Snellen eşeli okutturularak tashihli ve tashihsiz bir biçimde ayrı ayrı kaydedildi. Hastaların elde edilen görme keskinliği değerleri istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere logMAR'a göre çevrilerek kaydedildi. Daha sonra hastaların Canon marka puff-tonometre (Canon Full Auto tonometer TX-F, U.S.A) cihazı ile göz içi basınçları ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri yapıldıktan sonra hastaların her iki gözüne %1'lik tropikamid (Tropamid Forte; Bilim İlaç, İstanbul) ve %2,5'lük fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon, Teksas, ABD) damlaları birer damla damlatıldı. En az yarım saatlik sürede midriazis elde edildikten sonra hastaların arka segment incelemeleri, +90D mercek ve gerekli görülenlerde üç aynalı mercek yardımı ile biyomikroskopla (Haag-Streit International BQ-900, Switzerland) yapıldı. Bu muayene şekli hastaların tüm kontrollerinde tekrarlandı. Kontrol grubu olarak herhangi bir sistemik hastalığı ve göz hastalığı olmayan altı metre mesafeden Snellen eşeli okutturularak görme keskinlikleri tam (10/10) olarak değerlendirilen 47 sağlıklı birey seçildi. Hastaların izlem süresi 1 ay ile 8 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 4,5 aydı.

Çalışmaya katılım kriterleri

Çalışmaya detaylı göz muayeneleri sonucunda aktif üveit atağı bulguları tespit edilen 64 hasta dahil edildi. Detaylı göz muayenesi sonucunda aktif üveit atağı tanısının konulmasında gözün ön segmenti ya da arka segmentinde gözlenen üveite has aktif

bulguların (konjonktival hiperemi, kemozis, keratik presipitat, tindalizasyon, hipopyon, flare, sineşiler, snowbank, snowball, vitritis, retinit, retinada perivasküler kılıflanma, kanama, eşlik eden maküler ödem, optik disk ödemi) tespit edilmesi kriteri göz önüne alındı. İlk kez üveit atağı geçiren hastalar çalışmaya dahil edildi, daha önce üveit atağı geçirdiğini anamnezlerinde ifade edenler ve yapılan detaylı göz muayenesi sonucunda hastanın gözlerinden en az bir tanesinde geçirilmiş üveit bulgularından (anterior sineşi, posterior sineşi, lenste iris pigmentleri, vitrede asılı hücreler, retinada atrofik skar alanları) biri tespit edilenler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca gerekli tüm topikal ve sistemik tedavileri yapılmasına rağmen takip süresi içerisinde klinik olarak tam düzelme kriterlerinin sağlanamadığı hastalar ve kendi rızaları ile takiplerine ve tedavilerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya hazırlık ve katılım safhaları

Aktif üveit tanısı konulan ve planlanan tedavilerini uygulamayı kabul eden hastalara çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya ait onam formları imzalatıldı.

Üveit atağı geçiren hastalara ön üveit, intermedier üveit, arka üveit ve panüveit tanılarına göre tedavi planı yapıldı. Ön üveit grubundaki hastalarda ön kamarada hücre, flare, konjonktival kızarıklık, keratik presipitat, anterior ve posterior sineşi bulguları tespit edildi. İntermedier üveit grubundaki hastalarda ise snowbank, snowball, vitreus kondansasyonu varlığı gözlemlendi. Arka üveit grubundaki hastalarda vitritis, retinit, retinada perivasküler kılıflanma, maküler ödem, papillit bulgularının bir ya da birkaçı tespit edilerek tanı konuldu. Hastalar takipler sırasında üveit etiyojisini aydınlatmak amacı ile yapılan araştırmaları sonucunda ortaya çıkan etiyojilere göre enfeksiyöz, nonenfeksiyöz ve idiopatik olarak üç gruba ayrıldılar.

Üveit tanısı alan hastaların tedavilerinin düzenlenmesi

Ön üveit tanısı konulan hastalara topikal olarak kortikosteroid ve midriatik olarak siklopentolat HCl (sikloplejin Abdi İbrahim İlaç, İstanbul), enflamasyonun şiddetine göre düzenlendi. Enflamasyonun şiddeti ön kamaradaki hücre yoğunluğu (tindal) ve flare derecesi ile belirlendi. Yoğun inflamasyonu olan üveit hastalarına saat başı olacak şekilde kortikosteroid içerikli topikal tedavi ile midriatik damla verildi. Kontrolleri sırasında inflamasyonu azalmayan hastalara subkonjonktival enjeksiyon olarak steroid ve midriatik tedavisi eklendi. Bu tedavilere rağmen düzelme sağlanamayan hastalara sistemik steroid olarak 1mg/kg olacak şekilde oral prednol (Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul) uygulandı. İlk ay sonunda enflamasyonda azalma tespit edilemeyen hastalara sistemik immünespresif ilaçlardan siklosporin (5mg/kg/gün), veya azatiopürin (2mg/kg/gün) verildi. Topikal steroid, sistemik steroid veya sistemik immünespresif ilaç basamaklarında klinik olarak tam düzelme

tespit edilen hastalarda steroid dozu ilk aydan sonra haftada 10mg azaltılarak kesildi. İki haftadan daha kısa süreli sistemik steroid tedavisi uygulanan hastalarda steroidler azaltılmadan kesildi. Remisyona giren hastalarda topikal steroid dozları haftalık olarak azaltılarak kesildi.

İntermedier üveit tanısı alan hastalara enflamasyonun şiddetine göre (enflamasyonun şiddetinin göstergesi olarak vitre kondansasyonunun şiddeti, snowball ve snowbank yoğunluğu dikkate alındı) topikal steroid, sistemik prednol (1mg/kg/gün oral) ve subtenon triamnisolon (Kenakort-A 40 mg ampul, Bristol Myers Squibb, U.S.A) enjeksiyon (0.5 ml, 40 mg /ml konsantrasyonunda triamsinolon asetatın trans-tenon infüzyonu) tedavilerinden biri veya birkaçı uygulandı.

Posterior üveit ve panüveit tespit edilen hastalara etiyolojik araştırmaları yapıp enfeksiyöz nedenler dışlanabilmişse sistemik steroid tedavisi uygulandı. Enfeksiyöz nedenli panüveitli veya posterior üveitli hastalara uygun antiviral, antibiyotik, antifungal tedavi verildikten sonra enflamasyonu azaltmak için sistemik steroid tedavisi eklendi. Nonenfeksiyöz posterior üveitli ve panüveitli hastalarda sistemik steroid tedavisine cevap alınmayanlarda immüsupresif tedavi siklosporin (Sandimmun 50 mg tb, Novartis Pharma S.A. Huningue, France [5mg/kg/gün]) veya azatiopürin (Imuran film tablet GlaxoSmithKline, United Kingdom [2mg/kg/gün]) eklendi.

Tedavi uygulanan hastalarda klinik olarak tam düzelme kriterleri

Üveit tanısı konulup anatomik ve etyolojik sınıflaması yapılan hastalara tedavileri planlandıktan ve hastaların ayaktan veya hastanede yatırılarak bu tedavileri uygulandıktan sonra tüm üveit bulgularında düzelme (konjonktival hiperemi, kemozis, keratik presipitat, tındalizasyon, hipopyon, flare, sineşiler, snowbank, svowball, vitritis, retinit, retinada perivasküler kılıflanma, kanama, eşlik eden maküler ödem, papillit) veya skar dokusu gelişmesi klinik olarak tam düzelme kriterleri olarak belirlendi.

Hastaların takibi

Hastaların ilk muayenesi ve klinik olarak tam düzelme sağlandığı dönemdeki kontrolünde yapılan ayrıntılı göz muayeneleri kaydedildi. Bu muayenelerde hasta yaşı, cinsiyeti, göz tutulumu, görme keskinliği, göz içi basıncı, konjonktival hiperemi, kemozis, keratik presipitat, tındalizasyon, hipopyon, flare, sineşiler, snowbank, svowball, vitritis, retinit, retinada perivasküler kılıflanma, kanama, eşlik eden maküler ödem, papillit değerlendirmeleri yapıp aldıkları tüm tedaviler kayıt altına alındı. Ayaktan takip edilen ve yatarak tedavi edilen hastalar cildiye, göğüs hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon, nöroloji klinikleri ile konsülte edilerek etiyolojik olarak araştırmaları yapıldı.

Hasta numunelerinin toplanması ve analiz edilmesi

Hastalar yapılan ilk muayenelerinde üveit tanısı konulduğunda, 10 dakika istirahatten sonra yaklaşık beş ml olmak üzere antekübital bölgelerinden venöz kan alındı. Hastalardan alınan ikinci kan örnekleri, üveit atağı bulgularının yapılan tedaviler sonucu tamamen geçtiği dönemde yapılan oftalmolojik muayene sonucu üveit bulgularının kaybolduğu zaman dilimi içinde tamamlanmıştır. Alınan kanlar 5 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilerek -80°C’de tüm hastalara ait örnekler tamamlanana kadar saklandı. Takipleri sırasında klinik olarak tam düzelme sağlanamayan ve ikinci kan örneği tamamlanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm kan örnekleri aynı zaman dilimi içinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı tarafından analiz edilerek karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II otoantikör düzeyleri tespit edildi.

Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar alet ve malzemeleri üreticileri ile Tablo 8’te belirtildi

Tablo 8: Biyokimyasal analizlerde kullanılan çeşitli cihaz ve sarf malzemeleri

Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	Marka / Model
Derin dondurucu	Vestel, Arçelik, Bosch
Saf su cihazı	Aquatron 4AD
ELISA yıkayıcısı	Diagnostics Pasteur LP 35
ELISA okuyucusu	Spektraflour plus, TECAN
ELISA pleyti	Coostar, yüksek bağlama kapasiteli
Etüv	Gallenkamp
Çalkalayıcı	Nüve, SL 350
Hassas analitik terazi	Oertling NA 164
Manyetik karıştırıcı	Ikamag RH
Otomatik pipet, 0.5-10 µL	Biohit, Proline
Otomatik pipet, 10-100 µL	Socorex
Otomatik pipet, 50-200 µL	Biohit, Proline
Otomatik pipet, 100-1000 µL	Transferpette
Otomatik pipet, 1-5 mL	Exelpette
pH-metre	Hanna Instruments, HI 9321
Santrifüj	Heraeus, Labofuge 200

Soğutucu	Philco FRT 152 D
Spektrofotometre	Beckman Coulter DU530, UV /VIS
Vorteks karıştırıcı	Nüve, NM 110

Tablo 9’da bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, üretici firmalar, ürün kodları ve bazılarının saflık düzeyleri verilmiştir.

Tablo 9: Biyokimyasal analizlerde kullanılan çeşitli kimyasal malzemeler

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Satın Alındığı Firma, Kodu ve Saflığı
Disodyummonohidrojenfosfatheptahidrat (Na ₂ HPO ₄ .7H ₂ O)	Merck, A547474
Asetazolamid	Sigma, A6011
Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	Merck, % 30, d=1.11 (1.08597)
Süt tozu	Pınar
Sodyum bikarbonat (NaHCO ₃)	Merck, > % 99.5 (6329)
Sodyum karbonat (Na ₂ CO ₃)	Sigma, lot 2029A
4-nitrofenilasetat	Sigma, lot 023K2604
Tris(hidroksimetilaminometan)	Merck, K3528987
Tween-20	Sigma, %10, P8942
Horseshoe peroksidaz takılı tavşan anti-human Ig G antikor	Sigma, A-8792, Lot 103K4848
Sitrik asit (C ₆ H ₈ O ₇ .H ₂ O)	Sigma, C-1909, Lot 47H0808
<i>o</i> -fenilen diamin tabletleri	Sigma, P-1063, Lot 092K8205
Sülfürik asit (H ₂ SO ₄)	Carlo-Erba ,%96, (d=1.84 g/ml) no: 306657
Sodyum dihidrojen fosfat -dihidrat (NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O)	Merck, (6345)
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck, > % 99 (6462)
Hidroklorik asit (HCl)	Carlo Erba, % 37, d=1.186 (7647-01-0)
Potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄)	Merck, 646 A-153371
Potasyum klorür (KCl)	Merck, %99-100.5 (711 TA299855)
Sodyum klorür (NaCl)	Merck, % 99.5-100.5 (1.06400.1000)
Disodyumhidrojenfosfat-heptahidrat (Na ₂ HPO ₄ .7H ₂ O)	Merck, A547474
İnsan karbonik anhidraz I	Sigma, 125 K 6005
İnsan karbonik Anhidraz II	Sigma, 084 K 6004

Kullanılan çözeltiler ve bazılarının hazırlanışlarıyla yararlanıldığı yerler liste halinde Tablo 10’da gösterilmiştir.

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Çalışma gruplarındaki bireylerin KA-I ve KA-II otoantikör seviyelerini belirlemek için Hosoda ve arkadaşları tarafından geliştirilen ELISA yöntemi küçük değişiklikler yapılarak kullanıldı (67). Her bir numune için ölçümler iki kez tekrarlandı.

ELISA ile numunelerin ölçülmesi

1. pH'sı 9,6 olan kaplama tamponunda seyreltilen ve konsantrasyonu 10 µg/mL olarak hazırlanan KA-I veya KA-II'den 50 µL ile ELISA pleytindeki her bir mikrotiter kuyucuk kaplandı ve 18 saat +4 oC'da inkübasyona bırakıldı (Kaplama yapılırken her serum örneği için 4 kuyucuk ayrılır ve bu kuyucukların ikisi KA-I veya KA-II ile kaplanır, ikisi kaplanmaz. Kaplı olan kuyucukların absorbans değerlerinden kaplanmamış olan kuyucukların absorbans değerleri çıkartılarak sonuçlar değerlendirilir).

2. Pleyt PBS tamponu (birinci yıkama çözeltisi) ile 5'er dakika arayla ve bu aralarda pleytler çalkalayıcıda bekletilerek üç kez yıkandı. Yıkama işlemi için, önce, ELISA yıkayıcısında bir kez yıkanan pleyte sekizli pipetle 200 µL yıkama tamponu pipetlendi ve çalkalayıcıda 5 dakika çalkalandıktan sonra yeniden ELISA yıkayıcısında yıkanması sağlandı. Bu işlem üç kez tekrarlandı.

3. Yıkama işleminin tamamlanmasıyla pleytte her bir kuyucuğa 200 µL bloklama tamponu ilave edildi ve oda sıcaklığında iki saat çalkalayıcıda inkübasyona bırakıldı.

4. İki saat inkübasyon sonunda bloklamanın sona erdiği pleyt tween-20 içeren PBS tamponu (ikinci yıkama çözeltisi) ile aynen ikinci basamakta anlatıldığı gibi üç kez yıkandı

5. %1 süttezu içeren PBS ile hazırlanan seyreltme tamponunda 1/200 oranında seyreltilen hasta ve kontrol serumlarından 100 µL KA-I veya KA-II kaplanmamış iki kuyucuğa ve KA-I veya KA-II kaplanmış iki kuyucuğa ayrı ayrı pipetlendi ve iki saat oda sıcaklığında çalkalayıcıda bekletildi.

6. İnkübasyonun ardından pleyt tween-20 içeren PBS tamponu (ikinci yıkama çözeltisi) ile ikinci basamakta izah edildiği gibi 3 kez yıkandı.

7. %1 süttezu ihtiva eden seyreltme tamponuyla 1/200 oranında seyreltilmiş antikor (horseradish peroksidaz takılı tavşan anti-human IgG antikor) çözeltisinden kuyucuklara 100 µL ilave edildi ve oda sıcaklığında bir saat çalkalayıcıda bekletildi.

8. Tween-20 içeren PBS tamponu (ikinci yıkama çözeltisi) ile pleyt ikinci basamakta izah edildiği gibi tekrar üç kez yıkandı.

9. 100 µL substrat çözeltisi ilave edilen pleyt 25 dakika süreyle karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi.

10. 100 µL 2 M H₂SO₄ bütün kuyucuklara pipetlenerek reaksiyonun durdurulması sağlandı ve ELISA okuyucusunda 485 nm'de absorbanslar okundu.

KA kaplanmış kuyucuklardan okunan absorbanların ortalamasından KA kaplanmamış kuyucukların ortalaması çıkarılarak sonuçlar elde edildi. Bu şekilde, serumlardaki KA otoantikör miktarları 485 nm'deki absorban artışı olarak belirlenmiş oldu.

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Tüm hastalardan ve kontrollerden elde edilen veriler SPSS 13.0.1 (SPSS, Chicago, IL; lisans no:9069728, KTU Trabzon) bilgisayar paket programında değerlendirildi. Ölçümsel veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak sunuldu ve bu verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnekle Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin gösterilmesinde frekans dağılımları, bağımsız iki örnek karşılaştırılmasında (hasta ve kontrol gruplarının otoantikör düzeylerinin karşılaştırılmasında) bağımsız örneklerde t testi, bağımlı iki örnek karşılaştırılmasında (tedavi öncesi ve tedavi sonrası otoantikör düzeyleri) eşleştirilmiş t testi, üç ve daha fazla grup oluşturulduğunda (hasta ve kontrol grubundaki yaş dağılımları ve otoantikör düzeyleri arası ilişkileri değerlendirilmesinde) gruplar içi farkı değerlendirmek için ANOVA (tek yönlü varyans analizi), hangi grubun farklı olduğunu belirlemek için Post hoc testinden Duncan analizi, gruplar içi ilişkileri değerlendirmek amacı ile Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 28'i kadın (%43,8), 36'sı erkek (%56,3) toplam 64 aktif üveitli hastanın yaş ortalaması $40,03 \pm 10,23$ (14-68) idi. Hastaların 23'ü (%35,9) 35 yaşın altında, 33'ü (%51,6) 35-55 yaş arası, 8'i (%12,5) 55 yaş üstü idi. Çalışmaya dahil edilip sağlıklı bireylerden oluşup, yapılan göz muayenelerinde görmeleri tam (Snellen görme eşeli ile 6 metreden 10/10) olarak tespit edilen ve refraksiyon kusuru dışında ek bir göz hastalığı bulunmayan 47 kontrol grubu üyesinin yaş ortalaması $39,6 \pm 7,3$ (18-64) idi. Kontrol grubundaki kişilerin 18'i (%38,3) 35 yaşın altında, 24'ü (%51,1) 35-55 yaş arası, 5'i (%10,6) 55 yaşın üstünde idi. Kontrol grubundaki bireylerin 24'ü (%51,1) kadın, 23'ü (%48,9) erkekti.

Hastaların ilk muayenelerinde 55'inde (%85,9) konjonktival hiperemi mevcutken, 9'unda (%14,1) konjonktival hiperemi mevcut değildi. İlk muayenede 26 hastada (%40,6) keratik presipitat mevcutken, 38 hastada (%59,4) keratik presipitat mevcut değildi. İlk muayenede 3 hastada (%4,7) tındal +1, 13 hastada (%20,3) tındal +2, 34 hastada (%53,1) tındal +3, 11 hastada (%17,1) tındal +4 olarak tespit edilirken, 3 hastada (%4,7) tındal mevcut değildi. Hastaların ilk muayenelerinde 1 hastada (%1,6) hipopyon mevcutken, 63 hastada (%98,4) hipopyon mevcut değildi. İlk muayenede hastaların 5'inde (%7,8) flare mevcutken, 59'unda (%92,2) flare mevcut değildi. İlk muayenede 34 hastada (%53,1) sineşi yokken, 30 hastada (%46,9) sineşi mevcuttu. İlk muayenede 2 hastada (%3,1) snowball mevcutken diğer hastalarda snowball mevcut değildi. İlk muayenede 25 hastada (%39,1) vitritis mevcutken, 39 hastada (%60,9) vitritis mevcut değildi. İlk muayenede 10 hastada (%15,6) retinit mevcutken, 54 hastada (%84,4) retinit mevcut değildi. İlk muayenede 14 hastada (%22,9) maküler ödem mevcutken, 50 hastada (%78,1) maküler ödem mevcut değildi. İlk muayenede 5 hastada (%7,8) papillit tespit edilirken, 59 hastada (%92,2) papillit tespit edilmedi.

Çalışmaya katılan 64 hastanın 35'inin (%54,7) sağ gözlerinde üveit atağı bulguları tespit edilirken, 24 hastanın (%27,5) sol gözlerinde, 5 hastanın (%7,8) ise iki gözünde de üveit atağı bulguları mevcuttu.

İlk muayeneleri sırasında hastaların yapılan anatomik üveit sınıflamalarına göre 50 hasta (%78,1) anterior üveit, 4 hasta (%6,3) intermedier üveit, 8 hasta (%12,5) posterior üveit, 2 hasta (%3,1) panüveit gruplarına ayrıldı.

Çalışmaya katılan 64 hasta takipleri sürecinde yapılan araştırmaları sonucunda etyoloilerine göre sınıflandırıldığında 43'ü (%67,2) idiopatik, 14'ü (%21,9) nonenfeksiyöz, 7'si (%14,9) enfeksiyöz olarak değerlendirildi.

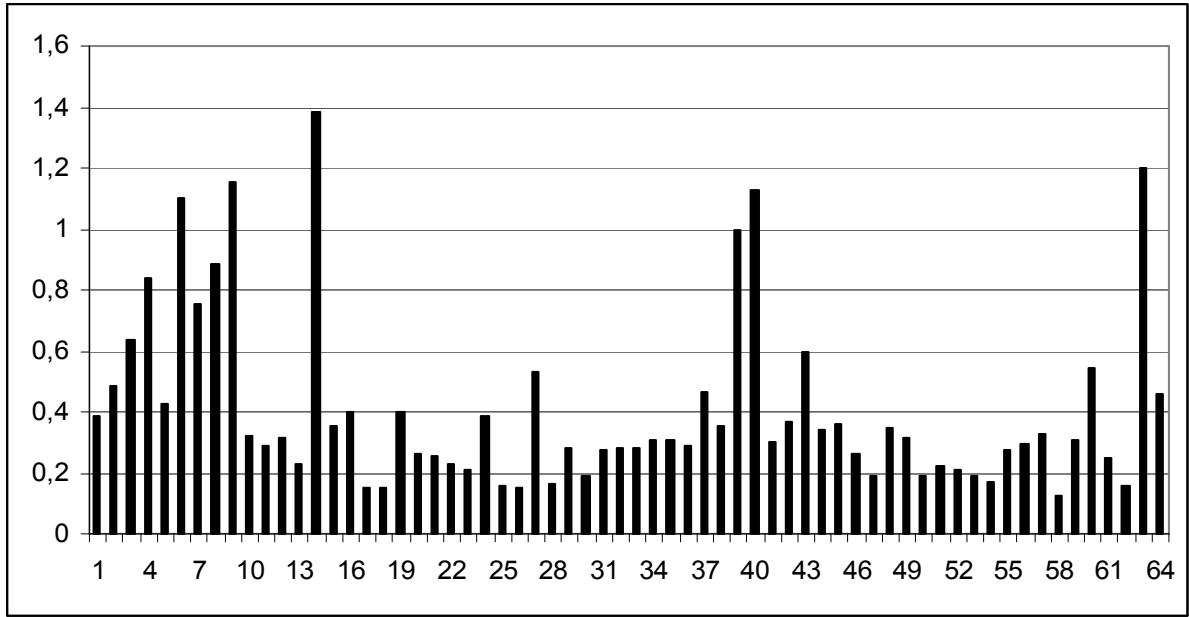
Üveit atağı tanısı konulup, etyolojik yönden araştırmaları yapılıp, anatomik sınıflaması yapılan hastaların tedavisi planlandı. Buna göre 64 üveitli hastanın 37'si (%57,8) topikal kortikosteroid ve midriatik, 4'ü (%6,3) topikal tedaviye ek olarak subkonjoktival kortikosteroid, 16'sı (%25) topikal steroid ve sistemik steroid, 5'i (%7,8) ek olarak azatiopürin immünsüpresif tedavisi, 2'si (%3,1) ek olarak siklosporin immünsüpresif tedavisi verildi.

Hasta241 grubunun tedavi öncesi düzeltilmiş görme düzeyleri logMAR'a göre ortalama olarak 0,5241±0,5151 (0,1-1,6) tedavi sonrası ortalama düzeltilmiş görme düzeyleri logMAR'a göre 0.2394±0.4498 (0-1,3) olarak ölçüldü. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.0001). Kaydedilen göz içi basınçları ise tedavi öncesi ortalama 14,76±4,41mmHg (6-34), tedavi sonrası ortalama 15,57±3,82mmHg (9-29) olarak ölçüldü. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,038).

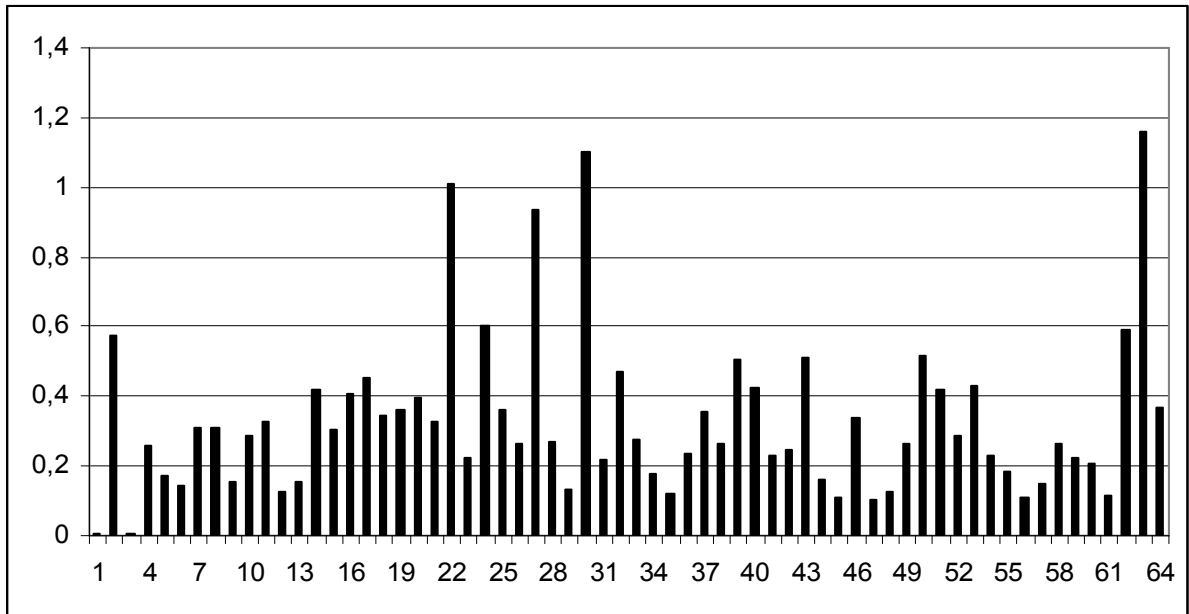
Ortalama KA-I otoantikor seviyeleri tedavi öncesi hasta grubunda 0,4078±0,2870 (0,13-1,38) ABSU iken, kontrol grubunda 0,2671±0,1434 (0,04-0,93) ABSU idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p= 0,003). Ortalama KA-I otoantikor seviyeleri tedavi sonrası hasta grubunda 0,3300±0,2326 (0,001-1,6) ABSU idi. Bu değerlerin KA-I otoantikor serum düzeylerinin hesaplandığı kontrol grubuna göre (0,2671±0,1434 (0,04-0,93) ABSU) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sergilemediği görüldü (p=0,105, Grafik 4).

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama KA-I otoantikor değerleri 0,4078±0,2870 (0,13-1,38) ABSU ile tedavi sonrası ortalama KA-I otoantikor değerleri 0,3300±0,2326 (0,001-1,6) ABSU karşılaştırıldığında otoantikor düzeylerinde azalma tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05, Grafik 4).

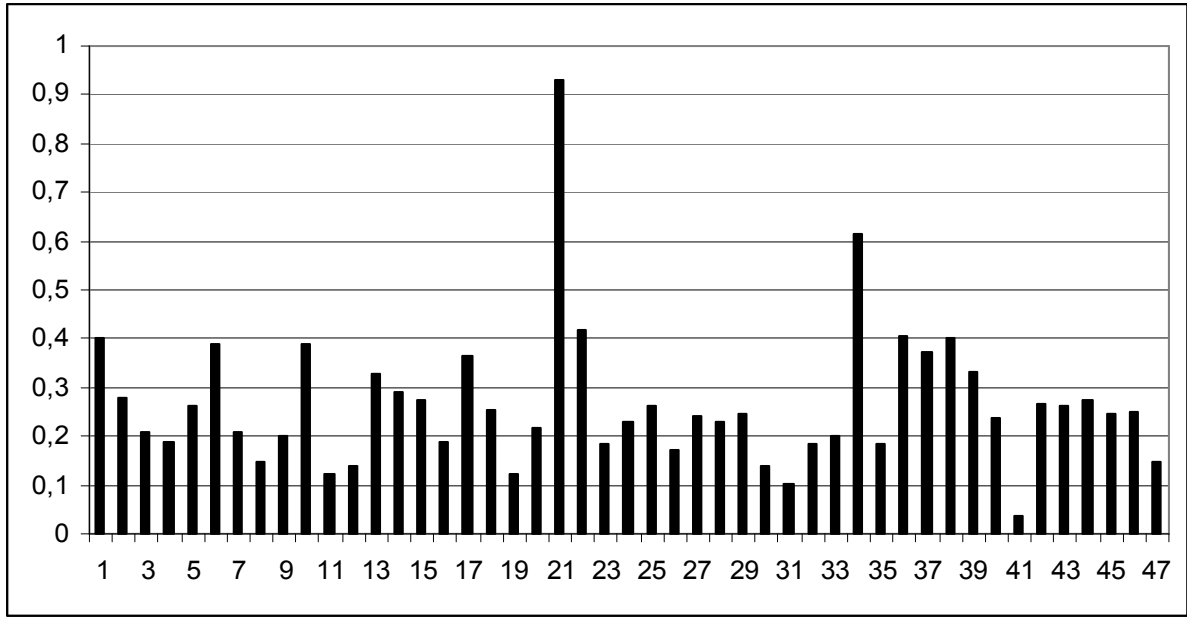
Grafik 1: Hastaların tedavi öncesi karbonik anhidraz I otoantikör seviyeleri (ABSU)



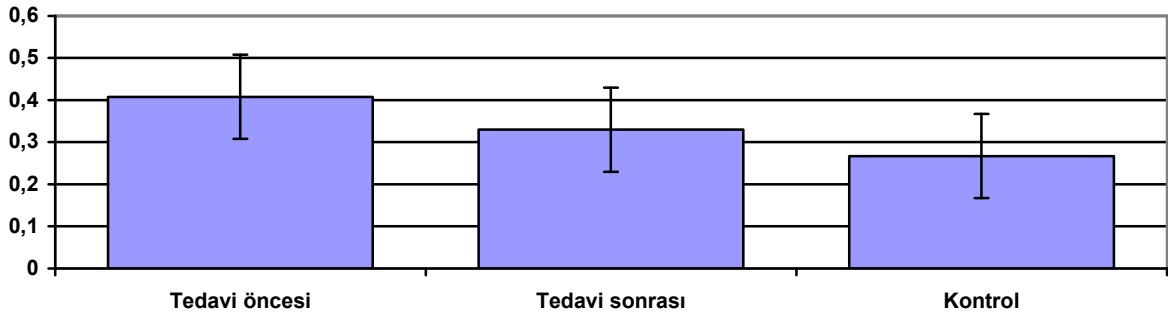
Grafik 2: Hastaların tedavi sonrası karbonik anhidraz I otoantikör seviyeleri (ABSU)



Grafik 3: Kontrol grubu karbonik anhidraz otoantikor seviyeleri (ABSU)



Grafik 4: Üveit ve kontrol olgularının ortalama karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri (ABSU)

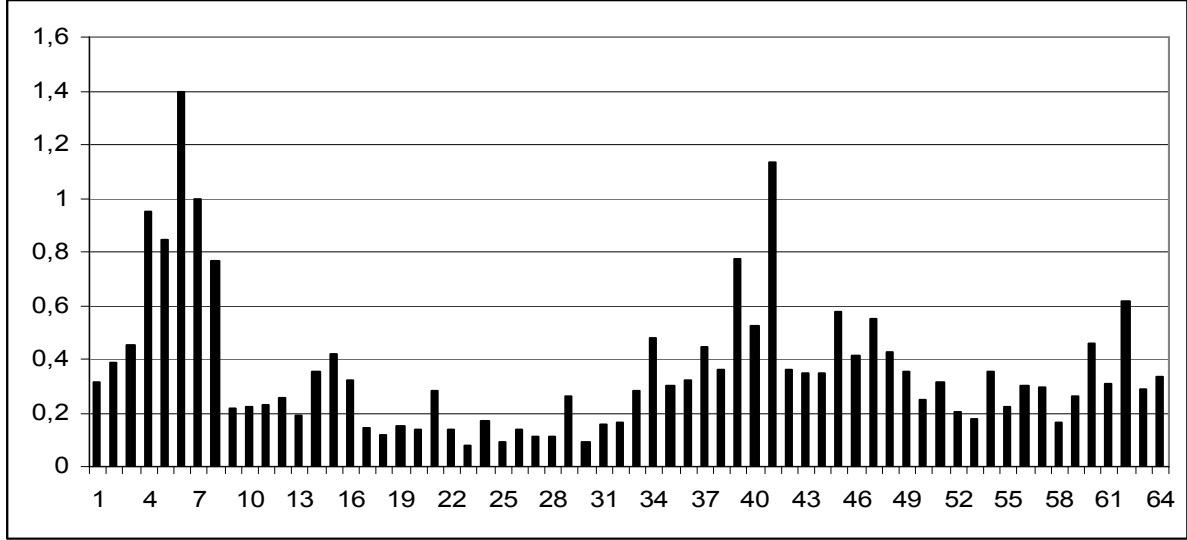


Ortalama KA-II otoantikor seviyeleri tedavi öncesi hasta grubunda $0,3632 \pm 0,2604$ (0,08-1,4) ABSU iken, kontrol grubunda $0,2735 \pm 0,1131$ (0,06-0,54) ABSU idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p= 0,029$). Ortalama KA-II otoantikor seviyeleri tedavi sonrası hasta grubunda $0,3849 \pm 0,2068$ (0,12-1,14) ABSU idi. Bu değerlerin normal KA-II otoantikor serum düzeylerinin hesaplandığı kontrol grubuna göre ($0,2735 \pm 0,1131$ (0,06-0,54) ABSU) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sergilediği görüldü ($p=0,001$, Grafik 8).

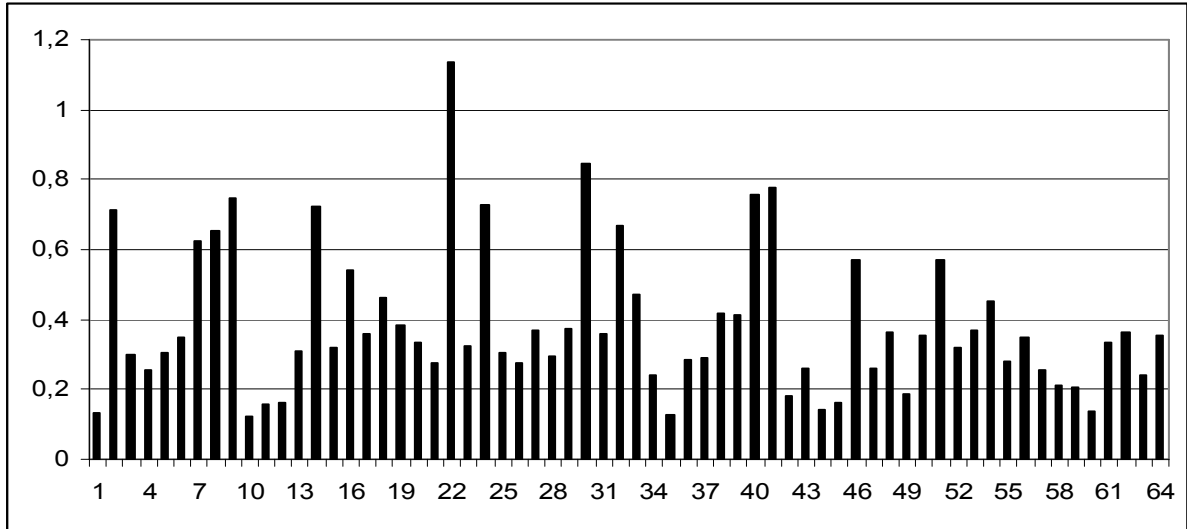
Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama KA-II otoantikor değerleri $0,3632 \pm 0,2604$ (0,08-1,4) ABSU ile tedavi sonrası ortalama KA-II otoantikor değerleri

0,3849±0,2068 (0,12-1,14) ABSU karşılaştırıldığında otoantikör düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunamadı ($p>0.05$, Grafik 8).

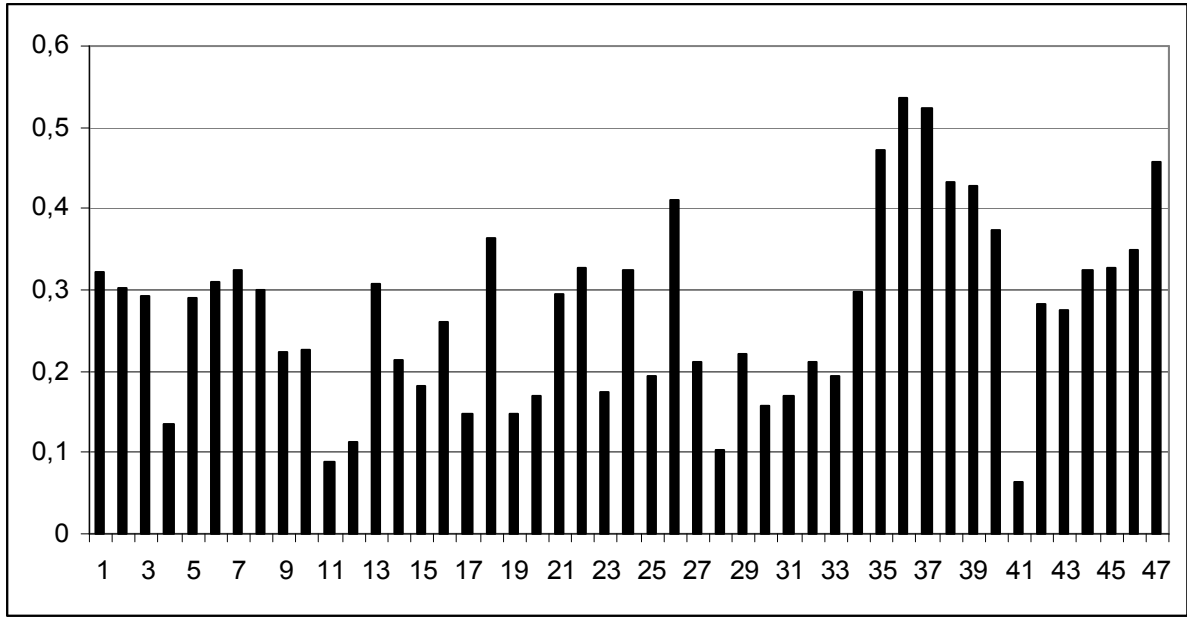
Grafik 5: Hastaların tedavi öncesi karbonik anhidraz II otoantikör seviyeleri (ABSU)



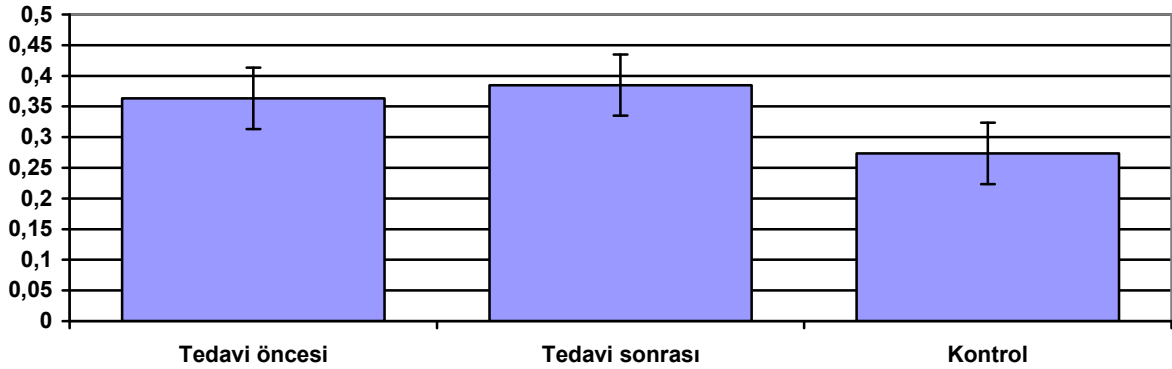
Grafik 6: Hastaların tedavi sonrası karbonik anhidraz II otoantikör seviyeleri (ABSU)



Grafik 7: Kontrol grubu karbonik anhidraz II otoantikor seviyeleri (ABSU)



Grafik 8: Üveit ve kontrol olgularının ortalama karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri(ABSU)



Anatomik olarak yapılan üveit sınıflamalarına göre hastalar gruplandırıldığında KA-I ve KA-II otoantikor düzeylerinde hiçbir grupta tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (Tablo 10, Tablo 11).

Hastaların etyolojik olarak yapılan sınıflandırmalarına göre KA-I ve KA-II otoantikor düzeylerinde hiçbir grupta tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 10: Anatomik üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikör düzeyleri (ABSU)

Anatomik üveit sınıflaması	n	KA-I tedavi öncesi	KA-I tedavi sonrası	p değeri
İdiopatik	50	0,4342±0,3070	0,3472±0,2535	0,101
İntermedier	4	0,2429±0,0620	0,3749±0,1237	0,245
Posterior	8	0,2851±0,0814	0,2294±0,0974	0,329
Panüveit	2	0,5679±0,4465	0,2123±0,1342	0,354

Tablo 11: Anatomik üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikör düzeyleri (ABSU)

Anatomik üveit sınıflaması	n	KA-II tedavi öncesi	KA-II tedavi sonrası	p değeri
İdiopatik	50	0,3474±0,2510	0,3863±0,2132	0,424
İntermedier	4	0,4425±0,4584	0,4142±0,2590	0,802
Posterior	8	0,3766±0,2254	0,3345±0,1549	0,695
Panüveit	2	0,5361±0,3227	0,4950±0,2239	0,661

Tablo 12: Etiyolojik olarak yapılan üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikör düzeyleri (ABSU)

Etiyolojik sınıflandırma	n	KA-I tedavi öncesi	KA-I tedavi sonrası	p değeri
İdiopatik	43	0,4081±0,2841	0,3130±0,2320	0,050
Nonenfeksiyöz	14	0,3498±0,2584	0,3696±0,2258	0,846
Enfeksiyöz	7	0,5222±0,3635	0,3549±0,2730	0,387

Tablo 13: Etiyolojik olarak yapılan üveit sınıflamasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası KA-II otoantikör düzeyleri (ABSU)

Etiyolojik sınıflandırma	n	KA-II tedavi öncesi	KA-II tedavi sonrası	p değeri
İdiopatik	43	0,3781±0,2170	0,3630±0,1866	0,714
Nonenfeksiyöz	14	0,3501±0,3906	0,4317±0,2534	0,535
Enfeksiyöz	7	0,2981±0,2147	0,4264±0,2358	0,205

Hastaların yaşlarına göre yapılmış gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası KA-I, KA-II otoantikör seviyeleri incelendiğinde hiçbir grupta tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmedi (Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 14: Yaş gruplarına göre hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikör düzeyleri (ABSU)

Yaş grupları	n	KA-I tedavi öncesi	KA-I tedavi sonrası	p değeri
15-34	23	0,3994±0,2609	0,3828±0,2906	0,763
35-54	33	0,3895±0,2958	0,2807±0,1408	0,071
55 ve üstü	8	0,5074±0,3383	0,3814±0,3277	0,538

Tablo 15: Yaş gruplarına göre hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikör düzeyleri (ABSU)

Yaş grupları	n	KA-II tedavi öncesi	KA-II tedavi sonrası	p değeri
15-34	23	0,3357±0,2779	0,3866±0,2421	0,458
35-54	33	0,3768±0,2511	0,3407±0,1565	0,489
55 ve üstü	8	0,3862±0,2760	0,5625±0,2086	0,250

Anterior üveiti olan 50 hastanın tedavi öncesi ortalama KA-I değerleri 0,4342±0,3070 (0,13-1,38) ABSU, tedavi öncesi ortalama KA-II değerleri 0,3473±0,2510 (0,08-1,4) ABSU idi. Bu değerler kontrol grubundaki ortalama KA-I 0,2671±0,1434 (0,04-0,93) ABSU ve KA-II 0,2735±0,1131 (0,06-0,54) ABSU değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi KA-I değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu, tedavi öncesi KA-II değerlerinin ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu (p=0,001, p=0,068).

Anterior üveiti olan 50 hastanın tedavi sonrası ortalama KA-I değerleri 0,3472±0,2535 (0,001-1,6) ABSU, tedavi sonrası ortalama KA-II değerleri 0,3863±0,2132 (0,08-1,4) ABSU idi. Bu değerler kontrol grubundaki ortalama KA-I 0,2671±0,1434 (0,04-0,93) ABSU ve KA-II 0,2735±0,1131 (0,06-0,54) ABSU değerleri ile karşılaştırıldığında anterior üveitli hastaların tedavi sonrası KA-I değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmezken (p=0,061), KA-II değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p=0,002).

Etyolojik araştırmaları sonucunda idiopatik olarak değerlendirilen 43 hastanın tedavi öncesi ortalama KA-I değerleri 0,4081±0,2841(0,13-1,38) ABSU, tedavi öncesi ortalama KA-II değerleri 0,3781±0,2170 (0,08-1,4) ABSU idi. Bu değerler kontrol grubundaki ortalama KA-I 0,2671±0,1434 (0,04-0,93) ABSU ve KA-II 0,2735±0,1131 (0,06-0,54) ABSU değerleri ile karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü (p=0,003, p=0,005).

Etyolojik araştırmaları sonucunda idiopatik olarak değerlendirilen 43 hastanın tedavi sonrası ortalama KA-I değerleri $0,3130\pm0,2320$ (0,001-1,6) ABSU, tedavi sonrası ortalama KA-II değerleri $0,3630\pm0,1866$ (0,08-1,4) ABSU idi. Bu değerler kontrol grubundaki ortalama KA-I $0,2671\pm0,1434$ (0,04-0,93) ABSU ve KA-II $0,2735\pm0,1131$ (0,06-0,54) ABSU değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası KA-I değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmezken ($p=0,258$), KA- II değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p=0,007$).

Tablo 16: Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi öncesi ortalama karbonik anhidraz I otoantikör düzeyleri (ABSU)

Üveit sınıfı	n	KA-I tedavi ncesi	Kontrol KA-I	p değeri
Anterior veit	50	$0,4342\pm0,3070$	$0,2671\pm0,1434$	<i>0,001</i>
İdiopatik veit	43	$0,4081\pm0,2841$	$0,2671\pm0,1434$	<i>0,003</i>

Tablo 17: Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz I otoantikör düzeyleri (ABSU)

Üveit sınıfı	n	KA-I tedavi sonrası	Kontrol KA-I	p değeri
Anterior veit	50	$0,3472\pm0,2535$	$0,2671\pm0,1434$	0,061
İdiopatik veit	43	$0,3130\pm0,2320$	$0,2671\pm0,1434$	0,258

Tablo 18: Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi öncesi ortalama karbonik anhidraz II otoantikör düzeyleri (ABSU)

Üveit sınıfı	n	KA-II tedavi ncesi	Kontrol KA-II	p değeri
Anterior veit	50	$0,3473\pm0,2510$	$0,2735\pm0,1131$	0.068
İdiopatik veit	43	$0,3781\pm0,2170$	$0,2735\pm0,1131$	<i>0,005</i>

Tablo 19: Anterior üveitli ve idiopatik üveitli hastaların tedavi sonrası ortalama karbonik anhidraz II otoantikör düzeyleri (ABSU)

Üveit sınıfı	n	KA-II tedavi sonrası	Kontrol KA-II	p değeri
Anterior veit	50	$0,3863\pm0,2132$	$0,2735\pm0,1131$	<i>0,002</i>
İdiopatik veit	43	$0,3630\pm0,1866$	$0,2735\pm0,1131$	<i>0,007</i>

Üveit sınıflamasına göre KA-I ve KA-II otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında bu korelasyonun tedavi öncesinde anterior üveit grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ($r=0,554$, $p<0,0001$) olduğu, diğer üveit sınıflarında ise korelasyonun

anlamli olmadigi goruldu. Yine bu iliskilerin tedavi sonrası dönemdeki durumlarına bakıldığında anterior üveit grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ($r=0,554$, $p<0,0001$) olduğu, diğer üveit sınıflarında ise korelasyonun anlamlı olmadığı görüldü ($r=0,538$, $p<0,0001$). Sağlıklı kontrol grubundaki KA-I ve KA-II otoantikorları arasındaki ilişkiye bakıldığında bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde olduğu görüldü ($r=0,327$, $p=0,025$).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KA-I ve KA-II otoantikor düzeylerinde yaşa bağlı farklılıkları incelemek amacıyla, hastalar yaşlarına göre 15-34 yaş, 35-54 yaş, 55 yaş ve üstü olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasındaki KA-I ve KA-II otoantikor düzeyleri incelendiğinde sadece tedavi sonrası KA-II otoantikor seviyelerinin üçüncü grupta (55 yaş ve üstü), diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,022$).

Kontrol grubunun KA-I ve KA-II otoantikor düzeylerinde yaşa bağlı farklılıkları incelemek amacıyla, hastalar yaşlarına göre 15-34 yaş, 35-54 yaş, 55 yaş ve üstü olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasındaki KA-I ve KA-II otoantikor düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tüm üveit gruplarının göz içi basınç değerleri ile KA-I ve KA-II otoantikorları arasındaki ilişki incelendiğinde; Başlangıç göz içi basıncı ile sonuç göz içi basıncı arasında, başlangıç göz içi basıncı ile başlangıç KA-I otoantikorları arasında, başlangıç göz içi basıncı ile sonuç KA-II otoantikorları arasında, sonuç göz içi basıncı ile başlangıç KA-I otoantikorları arasında, sonuç göz içi ile sonuç KA-II otoantikor düzeyleri arasında, başlangıç KA-I otoantikoru ile başlangıç KA-II otoantikor düzeyleri arasında, sonuç KA-I otoantikor düzeyleri ile sonuç KA-II otoantikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Diğer göz içi basıncı - KA otoantikor düzeyleri arasındaki tüm ilişkilerin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (Tablo 20).

Tablo 20: Çalışmadaki tüm üveitli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göz içi basınçları ile karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II otoantikorları arasındaki korelasyonlar

		GİBilk	GİBson	KA-I ilk	KA-II ilk	KA-I son	KA-II son
GİBilk	r		0,732	0,252	0,047	0,166	0,393
	p		<0.0001	0,045	0,713	0,189	0,001
GİBson	r	0,732		0,272	0,141	0,219	0,402
	p	<0.0001		0,030	0,265	0,082	0,001
KA-I ilk	r	0,252	0,272		0,454	0,148	0,238
	p	0,045	0,030		<0.0001	0,244	0,058
KA-II ilk	r	0,047	0,141	0,454		-0,226	0,064
	p	0,713	0,265	<0.0001		0,073	0,615

GİBilk: Bazal muayenedeki ortalama göziçi basıncı değerleri; GİBson: Klinik olarak tam düzelme döneminde elde edilen ortalama göziçi basıncı değerleri; r: korelasyon katsayısı; p: istatistik anlamlılık düzeyi; KA-I ilk: Bazal muayenedeki karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri; KA-II ilk: Bazal muayenedeki karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri; KA-I son: Klinik olarak tam düzelme dönemindeki karbonik anhidraz I otoantikor düzeyleri; KA-II son: Klinik olarak tam düzelme dönemindeki karbonik anhidraz II otoantikor düzeyleri.

6.TARTIŞMA

Aktif üveitli 64 hastadan oluşan çalışma grubumuzda dört hastada (%6,2) toxoplasma panüveiti, altı hastada Behçet hastalığı (%9,3), dört hastada ankilozan spondilit (%6,2), üç hastada herpes simpleks virüs keratoüveiti (%4,6), iki hastada sarkoidoz (%3,1), bir hastada romatoid artrit (%1,5), bir hastada Multpl Skleroz (%1,5), bir hastada Lyme hastalığı (%1,5), bir hastada Fuchs heterokromik iridosikliti (%1,5) tespit edildi. Kırkbir hasta (%64) ise araştırmalar sonucunda bir hastalık tespit edilmediği için idiopatik olarak değerlendirildi. İlk muayeneleri sırasında hastaların yapılan anatomik üveit sınıflamalarına göre 50 hasta (%78,1) anterior üveit, dört hasta (%6,3) intermedier üveit, sekiz hasta (%12,5) posterior üveit, iki hasta (%3,1) panüveit gruplarına ayrıldı. Tüm bu veriler Kozakoğlu ve ark. (112)'nin sekiz farklı üniversite hastanesinde ortaklaşa olarak yaptıkları epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarıyla benzer özellikler göstermekteydi. Kozakoğlu ve ark. (112) 761 üveit hastasının 1187 gözünü incelemişler ve hastaların %52,5'inde anterior üveit, %28,1'inde panüveit, %12,7'sinde posterior üveit, %6,7'sinde intermedier üveit olduğunu gözlemlemişlerdir. Kozakoğlu ve ark. (112)'nin çalışmasında etyolojik olarak %43,2 hastada idiopatik, %32,1 Behçet hastalığı, %5,1 Fuchs heteokromik iridosikliti, %4,7 oküler toxoplazmozis, %15 diğerleri olarak sınıflandırılmıştır.

Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immün cevap oluşturmasına bağlı olarak gelişen otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerine karşı otoantikör oluşturduğu bilinmektedir. KA-I safra kanalları, pankreatik kanallar, renal tubüller ve tükürük bezi kanallarının epitel hücrelerinde bol miktarda sentezlenir. Bu yüzden CA I'nin çeşitli ekzokrin bezlerin epitel hücrelerinden salgılanan yaygın bir hedef antijen olarak, otoimmün ekzokrinopati ve otoimmün epitelitis olarak isimlendirilen hastalık komplekslerinin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (75). Kuru gland sendromu veya otoimmün ekzokrinopati adı verilen hastalık grubunda farklı organların duktal epitel hücrelerinde salınan yaygın bir antijene karşı otoimmün bir cevabın varolabileceği ileri sürülmüş ve bu organlardan elde edilen örneklerin çeşitli hayvan türlerine farklı adjuvantlarla immünizasyonu bazı immün hastalıklar oluşturulmuştur. Ancak bu olgulardaki uyarıcı antijenin yapısı tanımlanamamıştır (76,77).

Gözün farklı dokularındaki farklı karbonik anhidraz izoenzim tiplerinin fizyolojik rolleri buldukları hücre tipine ve hücre içi lokalizasyonlarına göre değişmektedir (84). Karbonik anhidraz II'nin, gözde siliyer cismin epitelium hücrelerinde, retinanın müller hücrelerinde, fotoreseptörlerde bulunduğu ve göz dokusunun hücrel farklılaşmasında önemli bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir (78-82). Karbonik anhidraz I enziminin korneal endotelyal hücrelerde, lens hücrelerinde, kapiller endotelyal hücrelerde, siliyer prosesin stromasında ve koroidde bulunduğu gösterilmiştir (83). Tavşanlarda yapılan hayvan deneyinde karbonik anhidraz enziminin vitreus santralinde ve vitreus periferinde bulunduğu, periferdeki enzim konsantrasyonunun santrale göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (102).

Karbonik anhidrazın güçlü bir antijen olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Nishimori ve ark. (85) yaptığı bir çalışmada Sjögren's sendromunda ve idiopatik kronik pankreatitli hastalarda karbonik anhidraz II'ye karşı hücrel immün cevabın varlığını göstermiştir. Nishimori ve ark. (86) farelerle yaptığı başka bir çalışmada karbonik anhidraz II otoantikoları ile submandibuler bezde inflamasyon oluşturmuştur. Başka bir fare deneyinde de Ueno ve ark. (87) safra kanalında karbonik anhidraz II otoantikoları ile otoimmün kolanjit oluşturmayı başarmıştır.

Karbonik anhidraz otoantikoları birçok otoimmün hastalıkta tespit edilmiştir. Bu hastalıklar; sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren's sendromu, otoimmün kolanjit, kronik pankreatit, primer biliyer siroz, endometriyozis, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, sistemik sklerozis ve tip-I diabetes mellitus olarak sayılabilir (88-94). Tüm bu çalışmalarda karbonik anhidraz otoantikoları kontrol gruplarına göre ortalama %3,8-10 oranında artış göstermektedir. Karbonik anhidraza karşı oluşan otoantikolar IgG'nin alt sınıfı olarak genellikle IgG4 dominant olarak görülmektedir. IgG4 daha çok kronik antijen salınımında ortaya çıkmakta ve kanser büyümesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (95).

Primer biliyer sirozlu (PBC) hastalarda antimitokondrial antikolar mevcuttur. Özellikle anti pirüvat dehidrogenaz antikoru hastalık için tanı koydurucu bir belirleyici olarak tespit edilmiştir (96-100). Bazı primer biliyer sirozu (PBC) ve asiti olan hastalarda anti pirüvat dehidrogenaz enzimi otoantikoru görülmediği halde anti karbonik anhidraz antikorumun pozitif olması (101), karbonik anhidraz otoantikolarının bazı otoimmün hastalıklarda tanı ve takip sırasında faydalı olabileceğini göstermektedir.

Hiroshi ve ark. (103) otoimmün pankreatit ve tubulointerstisyel nefriti olan bir hastada karbonik anhidraz II'ye karşı yüksek otoantikor (IgG4) düzeyleri tespit edip, sekiz hafta süren steroid tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede otoantikor seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir.

Adamus ve ark. (104) retinal hücre kullanılarak yaptıkları çalışmalarında karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II'ye karşı gelişen otoantikörleri Western blot yöntemiyle ölçmüşler ve otoimmün retinopati ile ilgili değerlendirmelerde bulunmuşlardır. Bu çalışmada hücre içi kalsiyum ve hücre içi pH ölçümleri yapıp antikörlerin karbonik anhidrazı inhibe edişleri ile ilişkilendirilmiştir. Böylece retinal dejenerasyonlarda karbonik anhidraz otoantikörlerinin rolü açıklanmaya çalışılmıştır. Adamus ve ark. (104) kendi çalışmalarında karbonik anhidraz II otoantikörlerinin karbonik anhidraz II'nin katalitik fonksiyonlarını azaltmakla beraber, sodyum ve hidrojen değişimini de engellediğini de ileri sürmüşlerdir. Sodyum ve hidrojen değişiminin engelendiği Li ve ark. (105)'nin yaptığı çalışmada da desteklenmiştir. Adamus ve ark. (104) yaptıkları çalışmada otoantikörler sonucu karbonik anhidraz fonksiyonlarının inhibe edilmesi sonucu oluşan hücre içi asidifikasyonun hücre içi kalsiyumun artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu Nicotera' ve ark. (106)'nin yaptığı çalışmada da gösterilmiştir. Karbonik anhidraz enzim otoantikörlerinin neden olduğu hücre içi kalsiyum artışı hücrelerde apoptozisi tetiklemekte ve bu da hücre ölümüne neden olmaktadır (104,106).

Literatürdeki farklı çalışmalarda retina hücrelerindeki recoverin ve enolaz antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin hücre içi kalsiyum artışına neden oldukları ve bunun sonucunda apoptozise bağlı hücre ölümü geliştiği öne sürülmüştür (107,108).

Karbonik anhidraza karşı gelişen otoantikörler kanserle ilişkili retinopatide (CAR) tespit edilmiştir (109). Karbonik anhidraz otoantikörleri ayrıca kistoid maküler ödemle birlikte olan retinitis pigmentozada da gösterilmiştir (110).

Alver ve ark. (111) 20 Hashimoto tiroiditli hastayı ve 20 Graves hastasını 20 sağlıklı kişi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; karbonik anhidraz I ve II otoantikörlerinin tespitinde ELISA yöntemini uygulamışlardır. Alver ve ark. 20 kişilik kontrol grubunda karbonik anhidraz I otoantikör düzeylerini ortalama $0,348 \pm 0,094$ ABSU, karbonik anhidraz II otoantikör düzeylerini kontrol grubunda ortalama $0,239 \pm 0,082$ ABSU olarak ölçmüşlerdir (111). Alver ve ark. yaptıkları çalışmalarında (111) Graves hastalarında KA-II otoantikör düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada Hashimoto hastalığı olanlarda ise karbonik anhidraz II otoantikörleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Yine aynı çalışmada KA-I otoantikörlerine bakıldığında hem Hashimoto hastalığı olanlarda hem de Graves hastalığı olanlarda ortalama olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselme izlenmemiştir. Hashimoto hastalığı olan 20 kişiden sadece bir tanesinde, Graves hastalığı olan 20 kişiden sadece iki tanesinde KA-I otoantikörleri yüksek tespit edilmiş ve bu

üç hastada KA-II otoantikörlerinin da yüksek olduğu korelasyon analizi ile doğrulanmıştır. Alver ve ark. (111) bu çalışmalarında Graves hastalığında KA-II otoantikörlerinin önemli bir rolünün olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda literatürde ilk kez bir başka otoimmün hastalık olan üveit etiopatogenezinde KA-I ve KA-II otoantikörlerinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu incelemelerinde ortalama KA-I otoantikör seviyeleri $0,2671 \pm 0,1434$ ABSU idi. Hasta grubunda ise tedavi öncesi KA-I otoantikörleri ortalama $0,4078 \pm 0,2870$ ABSU, tedavi sonrası ortalama $0,3300 \pm 0,2326$ ABSU idi. Kontrol grubuna ait ortalama KA-II otoantikör seviyeleri $0,2735 \pm 0,1131$ ABSU iken tedavi öncesi hasta grubunun ortalama KA-II otoantikör seviyeleri $0,3632 \pm 0,2604$ ABSU, tedavi sonrası $0,3849 \pm 0,2068$ ABSU olarak ölçüldü. Çalışmamızda KA-I ve KA-II otoantikörlerinin hasta grubunda tedavi öncesi dönemde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak ölçüldü. Tedavi sonrası, tüm klinik bulguların kaybolduğu dönemde KA-II otoantikörlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel derecede anlamlı ölçüde yüksek değerlerinin devam ettiği KA-I otoantikörlerinin ise kontrol grubu ile aynı seviyelere düştüğu istatistiksel olarak gösterildi. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama KA-I otoantikör değerleri $0,4078 \pm 0,2870$ ABSU ile tedavi sonrası ortalama KA-I otoantikör değerleri $0,3300 \pm 0,2326$ ABSU karşılaştırıldığında otoantikör düzeylerinde azalma tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ortalama KA-II otoantikör değerleri $0,3632 \pm 0,2604$ ABSU ile tedavi sonrası ortalama KA-II otoantikör değerleri $0,3849 \pm 0,2068$ ABSU karşılaştırıldığında otoantikör düzeylerinde istatistiksel olarak değişme bulunamadı.

Yaptığımız çalışmada üveit hastalarında inflamasyonu baskılamak için büyük ölçüde (%58) topikal kortikosteroid tedavisi uygulandı. Sistemik olarak kullanılan kortikosteroid tedavisinin kısa süreli olması (bir aydan kısa süreli) ve hastaların takip sürelerinin kısa olması otoantikör düzeylerinde Hiroshi ve ark. (103)'nın tespit ettiği gibi bir azalmanın olmayışının nedeni olarak düşünöldü.

Çalışmamızda klinik bulguların tam düzelme döneminde otoantikörlerin anlamlı bir farklılık göstermediği görölmüştür. Bu durum her ne kadar üveit etiopatogenezinde karbonik anhidraz otoantikörlerinin bir neden olabileceğini ekarte ettirmese de, kısa süreli de olsa çalışmamızdaki takibimizde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma görölmemiştir. Karbonik anhidraz enzimine karşı gelişen otoantikörlerin üveit etiolojisinde bir neden mi ya da üveit hastalığın klinik seyri sırasında ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu bilinmemektedir. Karbonik

anhidraz enzimine karşı gelişen otoantikorların üveit etiyopatogenezindeki rollerini daha iyi açıklayabilmek için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Üveitler gözün inflamatuvar hastalıkları grubunda yer almaktadır. Yapılan araştırmalara rağmen halen birçok üveit olgusunda etiyolojik etken ve oluşum mekanizmaları aydınlatılmış değildir. Günümüzde hızlı bir şekilde gelişen laboratuvar incelemeleri ve özellikle immunopatolojik tekniklerdeki ilerlemeler sonucu, birçok üveitin nedeni tanımlanabilmiştir. Böylece üveit gelişimine yol açan sebeplerin dağılımı konusunda gelişmeler olmuştur

Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immün cevap oluşturmasına bağlı olarak gelişen otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerine karşı otoantikör oluşturduğu bilinmektedir. Son yıllarda, bazı otoimmün hastalıklarla karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı gelişen otoantikörlerin ilişkisi incelenmiştir. Ancak üveit ile bu otoantikörlerin ilişkisi daha önce hiçbir çalışmada araştırılmamıştır. Dolayısıyla çalışmamız literatürde ilk olma özelliğine sahiptir.

Biz yaptığımız çalışmamızda karbonik anhidraz I ve II enzimine karşı oluşan otoantikörleri üveit hastalarında, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğunu tespit ettik. Üveit hastalarının karbonik anhidraz enzimine karşı gelişen otoantikör düzeylerinde, klinik olarak tam düzelme dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada azalma tespit ettik. Bu azalma ile karbonik anhidraz I-II izoenzimlerine karşı gelişen otoantikörlerin üveit hastalığının tanı, takip ve etiopatogenezinde önemli rollerinin olabileceği düşünülmüştür. Bunu açığa çıkarmak için geniş çaplı, uzun takipli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AKTİF ÜVEİT ATAĞI ESNASINDA VE İYİLEŞME DÖNEMİNDE SERUM KARBONİK ANHİDRAZ I-II OTOANTİKOR DÜZEYLERİ

ÖZET

Amaç: Karbonik anhidraz I ve II (KA-I ve KA-II) enzimlerine karşı oluşan otoantikörlerinin üveit etiopatogenezdaki rollerini ve bu otoantikörlerin üveit tanısı ve takibindeki önemini araştırmak.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea-Behçet Biriminde Ocak 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Aktif üveit atağı tanısı konulan 64 hasta ile sağlıklı bireylerden oluşan 43 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların üveit tanısı aldıkları ilk muayenelerinde ve klinik olarak tam düzelme kriterlerine sahip oldukları son muayenelerinde elde edilen serumlarından KA-I ve KA-II enzimlerine karşı gelişen otoantikör düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmadaki 28’i kadın (%43,8), 36’sı erkek (%56,3) toplam 64 aktif üveitli hastanın yaş ortalaması $40,03 \pm 10,23$ (14-68) idi. Çalışmadaki sağlıklı kontrol grubunun ortalama KA-I otoantikör seviyeleri $0,2671 \pm 0,1434$ ABSU idi. Hasta grubunda ise tedavi öncesi KA-I otoantikörleri ortalama $0,4078 \pm 0,2870$ ABSU, tedavi sonrası ortalama $0,3300 \pm 0,2326$ ABSU idi. Kontrol grubuna ait ortalama KA-II otoantikör seviyeleri $0,2735 \pm 0,1131$ ABSU iken tedavi öncesi hasta grubunun ortalama KA-II otoantikör seviyeleri $0,3632 \pm 0,2604$ ABSU, tedavi sonrası $0,3849 \pm 0,2068$ ABSU olarak ölçüldü. Çalışmadaki KA-I ve KA-II otoantikörlerinin hasta grubunda tedavi öncesi dönemde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Tüm klinik bulguların kaybolduğu dönemdeki KA-II otoantikörlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu, KA-I otoantikörlerinin ise kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık sergilemediği görüldü. Çalışmaya katılan hastaların tedavi ile KA-I ve KA-II otoantikör değerlerinde gelişen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç: KA-I ve KA-II enzimlerine karşı gelişen otoantikörler üveit atağı geçiren hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde yüksek tespit edilmiştir. Bu bulguların önemini belirlemede daha geniş katımlı ve uzun takip süreli, ileri çalışmalar gerekmektedir.

THE LEVELS OF SERUM ANTI-CARBONIC ANHYDRASE I-II ANTIBODIES IN ACTIVE AND FULL REMISSION PERIOD OF PATIENTS WITH UVEITIS

SUMMARY

Purpose: To research the role of autoantibodies against Carbonic Anhydrase I and II (CA-I and II) in the etiopathogenesis of uveitis and the importance of these autoantibodies in the diagnosis and follow-up of uveitis.

Material and Method: This study was carried out at Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology from January 2009 to June 2010. Sixty-four patients with active uveitis and 43 healthy controls were included in this study. Serum autoantibody levels against CA-I and II were measured at first examination in all participant. The measurements were then repeated in uveitis group at the time that all clinical signs were disappeared.

Results: Mean age of the uveitis group (28 female (%43,8), 36 male(%56,2) was 40.03 ± 10.23 (14-68). Mean CA-I autoantibody levels of the healthy control group was 0.2671 ± 0.1434 ABSU. Mean CA-I autoantibody levels of uveitis group was 0.4078 ± 0.2870 at the first examination and 0.3300 ± 0.2326 at the last session. While the mean CA-II autoantibody levels of the healthy control group was 0.2735 ± 0.1131 ABSU, these levels were 0.3632 ± 0.2604 at the first examination and 0.3849 ± 0.2068 at the last session in the uveitis group. It was seen that pretreatment CA-I and CA-II autoantibody levels of the patients were statistically significantly higher compared to the control group. At the last session that all clinical findings were disappeared, CA-II antibody levels of uveitis group were statistically significantly higher compared to control group, however, there was no significantly difference between two groups for CA-I antibody levels. It was seen that the change of CA-I and CA-II autoantibody levels by treatment was not statistically significant in the uveitis group.

Conclusion: It is concluded that autoantibody levels against CA-I and CA-II enzymes are significantly higher in patients with active uveitis compared to healthy control group in this study. These findings warrant further long term comprehensive studies for a more conclusive statement on the subject.

KISALTMALAR

ELISA	: Enzyme-linked immunesorbent assay
HLA	: Human leucocyte antigen
MHC	: Major histocompatibility complex
PBC	: Primer biliary cirrhosis
Ig G	: Immunoglobulin G
RA	: Romatoid artrit
DNA	: Deoksiribonükleikasit
RNA	: Ribonükleikasit
SLE	: Systemic lupus erythematosus
AIC	:Autoimmun cholangitis
SS	: Sjögren's Syndrome
KA	: Karbonik anhidraz
LogMAR	: Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritması
IL	: İnterlökin
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
TGF-beta	: Transforming growth faktör -beta
ACID	: Anterior Chamber Associated İmmune Deviation
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
CMV	: Citomegalovirus
AS	: Ankilozan Spondilit
HSV	: Herpes Simplex Virus
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
ANA	: Antinükleer antikor

KAYNAKLAR

- 1) Parajasegaram G: Mechanisms of Uveitis In Yanoff M, Duker J. Ophthalmology 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004; s:1105-1237
- 2) Şengün A: Üveitlerde ilaç tedavisi. Akbatur H, Şengün A(editörler). Behçet hastalığı , Endoftalmiler ve Üveitler. Ankara ;Barışcan ofset, 2002;s:27-158.
- 3) Weingeist TA , Liesgang Tj, Grand MG: Intraocular Inflammation and Uveitis, Chapter 6. In Basic and Clinical Science Course Rao NA , Cousins S , Forster D, Meisler D, OPrencak EM, Turgeon P. Editors. USA. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology 2000; s:99-118.
- 4) Kanski JJ: Uveitis. Clinical Ophthalmology, 6th ed. Butterworths Heinemann Elsevier. 2007;s:441-508.
- 5) Rosenbaum JT. Smith JR: Uveitis associated with systemic disease In Yanoff M, Duker J, Editors. Ophthalmology 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004; s:1177-1184.
- 6) Türk oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi akademik eğitim programı 23. ulusal oftalmoloji kursu: Uvea Hastalıkları ve Tedavisi, Nisan-2003 Ankara s:12-17.
- 7) Bengisu U: Uvea Göz hastalıkları . Ankara, Palme Yayıncılık. 1998; s: 97-122.
- 8) Tugal Tutkun, Aydın P, Akova YA:Uvea sistem hastalıkları .Temel Göz Hastalıkları Ankara. Güneş Kitabevi 2001; s: 229-242.
- 9) Nathalie F. Azar ve Elizabeth A. Davis: Genetik ve Oküler Embriyoloji: Yanoff M, Duker J, editors . Ophthalmology 2nd ed. St.Louis: Mosby : 2004; s: 22-26.

- 10) Barsky D. Anatomy of the uveal tract. Tasman W, Jaeger EA Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Vol IV. Lipincott Williams andmWilkins Publishers, Philadelphia 2006.
- 11) Gray H: Gray's Anatomy, 37th ed.Bannister,Williams Warwick Dyson.989;1180-1207.
- 12) Ovalı T,Aydın P, Akova:Temel Göz Hastalıkları.Ankara.Günes Kitabevi 2001.s:39-51.
- 13) Maybodi M, Guler ML, Kaplan HJ. Immunology of Uveitis. Tasman W, Jaeger EA Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Vol IV. Lipincott Williams and Wilkins Publishers, Philadelphia 2006.
- 14) Murray PI, Hoekzema R, van haren MAC: Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:917-920.
- 15) Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. Nat Rev Immunol 2003; 3: 879-89.
- 16) Türk oftalmoloji derneği Ankara şubesi akademik eğitim programı 23. ulusal oftalmoloji kursu, Uvea Hastalıkları ve Tedavisi, Nisan-2003 Ankara s:24-28.
- 17) Goldstein DA, Tessler HH. Classification, Symptoms and Signs of Uveitis. Tasman W, Jaeger EA (eds) Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Vol IV. Lipincott Williams and Wilkins Publishers, Philadelphia 2006.
- 18) Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET: Advances in the diagnosis and management of herpetic uveitis. Int Ophthalmol Clin 2000; 40: s:85-109.
- 19) Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. Ach Ophthalmol 1996;114:s: 1065-1072.
- 20) Wand M, Gilber CM, Liesegang TJ: Latanoprost and herpes simplex keratitis.Am J Ophthalmol 1999; 127: s:602-604.
- 21) O'Brien JM, Albert DM, Foster CS. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Albert DMi Jakobiec FA eds. Principals and practice of ophthalmology. Philedelphia; Saunders, 1994; s:2873-2887.

- 22) Ceisler MD, Foster CS: Juvenile rheumatoid arthritis and uveitis: minimizing the blinding complications. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36: s:91-107.
- 23) Schwartz A: Chronic open angle glaucoma secondary to rhegmatogeneous retinal detachment *Am J Ophthalmol* 1973;75: s:205-211.
- 24) Gion N, Panagiota s, Foster CS: Immunomodulatory therapy for chronic intraocular inflammation in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: s:764-768.
- 25) Türk oftalmoloji derneği Ankara şubesi akademik eğitim programı 23. ulusal oftalmoloji kursu, Uvea Hastalıkları ve Tedavisi, Nisan-2003 Ankara s:88-119.
- 26) Şengün A: Üveitlerde ilaç tedavisi. Akbatur H, Şengün A(editörler). Behçet hastalığı Endoftalmiler ve Üveitler. Ankara ;Barışcan ofset, 2002; s:59-80.
- 27) Hunter PJ, Fowler P.D Wilkinson P: Treatment of anterior uveitis: comparison of oral oxyphenbutazone and topical steroids. *Br J Ophthalmol* 1973;57: s:892-896.
- 28) Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20: s 630-651.
- 29) Türk oftalmoloji derneği Ankara şubesi akademik eğitim programı 23. Ulusal Oftalmoloji kursu, Uvea Hastalıkları ve Tedavisi, Nisan-2003 Ankara s:206-214
- 30) Tugal Tutkun I, Önal :, Oftalmolojide antimetabolit tedavi- Enflamatuvar hastalıklarda Sistemik İmmünesupresif ve İmmunmodulatör Tedavi. Oftalmik İlaçlar Göz Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Kullanım, Oto S, Yılmaz G, Aydın P : Güneş Kitabevi, Ankara , 2003 , S:259-267.
- 31) Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M: Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet' disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-1368.
- 32) Stacy P. Ardon, Deorah Kredich, Eglia Rabinovich, Laura E. Schanberg, And Gleen J. Jaffe Infliximab to Treat Chronic Noninfectious Uveitis in Children: Retrospective Case Series with Long-term Follow-up *Am J Ophthalmol* 2007;144:844-849.

- 33) Nikos N. Markomichelakis, Panagiotis G. Theodossiadis, Pantelia, Semina Papaefthimiou, George P. Theodossiadis, and Petros P. Sfikakis: Infliximab for Chronic Cystoid Macular Edema Associated With Uveitis *Am J Ophthalmol* 2004;138:648–650.
- 34) Sherman M, ve Kar H. O: Interstitial Nephritis and Uveitis Syndrome Presenting With Bilateral Optic Disk Edema. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:s: 609-610.
- 35) John H. Kempan, Michael M Altaveal, Janet T. Hoolbrook, Douglas A. Jabs and Elizabeth A. Sugar: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial: Rationale, Design and Baseline Characteristics *Am J Ophthalmol* 2010 ;149: s:550-561.
- 36) Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop *Am J Ophthalmol* 2005;140: s:509-516.
- 37) Gary N. , Christopher S. Denove, and Fei Yu Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications *Am J Ophthalmol* 2009;147: s:667-678.
- 38) Zamecki K, ve Douglas A.J: HLA Typing in Uveitis: Use and Misuse *Am J Ophthalmol* 2010;149: s:189-193.
- 39) James T. R, Roger K. G, ve Cathy G: The Treatment of Refractory Uveitis With Intravenous Immunoglobulin *Am J Ophthalmol* 1999;127:545–549.
- 40) Stephen C. T, Aideen C. H, Andrew D. Dich, Richard W. J. L: Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Uveitis *Am J Ophthalmol* 2008;146:752–760.
- 41) Jarka P, Kathrin G, ve John V. F: Interferon as an Effective Treatment for noninfectious Posterior Uveitis and Panuveitis *Am J Ophthalmol* 2007;144:55–61.
- 42) Emmanuelle B, Bertrand W, Alain B, Frederic C, Philippe B, Phuc L, Anne-Genevieve M, Bahram B: Efficacy of Interferon for the Treatment of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus-Associated Uveitis *Am J Ophthalmol* 2005;140: 746–748.
- 43) Julie G, Bertrand W, Celine T, Gael G, Nathalie C, Christine F, Phuc L, Jean-Charles P ve Bahram B: Long-term Efficacy and Safety of Low-dose Interferon Alpha2a Therapy in Severe Uveitis Associated With Behçet Disease *Am J Ophthalmol* 2008; 146:837–844.

- 44) Kötter, M Zierhut, A K Eckstein: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis Br J Ophthalmol 2003; 87: 423-431.
- 45) François G Roberge, Marc D de Smet, Jacques Benichou: Treatment of uveitis with recombinant human interleukin-13 Br J Ophthalmol 1998; 82: 1195-1198.
- 46) Whitcup SM, Nussenblatt RB: Immunologic mechanisms of uveitis. New targets for immunomodulation. Arch Ophthalmol 1997; 115:520–525.
- 47) Lightman S: New therapeutic options in uveitis. Eye 1997; 11: 222–226.
- 48) Becker MD, Rosenbaum JT: Current and future trends in the use of immunosuppressive agents in patients with uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11:472–477.
- 49) Sly, S.W., Hu, Y.P: Human Carbonic Anhydrase and Carbonic Anhydrase Deficiencies Annual Reviews,1995; 64: s:375-401.
- 50) Supuran, C.T., Scozzafava A: Carbonic Anhydrases as targets for medicinal chemistry. Bioorganic & Medicinal Chemistry.2007; 15:4336-4350.
- 51) Careter, M.J:Carbonic Anhydrase:Isoenzymes Properties, Distrubition and Functional Significore , Biological Review;1972; 42:s: 462-475.
- 52) Epstein,D.L.,Grant, W.M:Carbonic Anhydrase Inhibitors Side Effects; Serum Chemical Analysis, Arc.Ophthalmol1977; 85:1387.
- 53) Ian, R., Mackay, M.D., Fred, S., Rosen, M.D.: Autoimmun diseases. N Engl J Med,2001; 345 (5).
- 54) Epstein, O., Chapman, R. W. G., Lake-Bakaar, G., Foo, A. Y., Rosalki, S. B, Sherlock, S:The pancreas in primary cirrhosis and primary sclerosing cholongitis. Gastroenterology, 83:1177.
- 55) Strarand, V, Talal, N: Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). Bull. Rheum, Dis.1980; 30:1046.

- 56) Inagaki, Y, Jinno-Yoshida Y, Ueki H: A novel autoantibody reactive with carbonic anhydrase in sera from patients systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, *J Dermatol Sci*,1991; 2:147-154.
- 57) Nishimori I, Okazaki, K, Morita M, Tamura S, Yamamoto Y: Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome. *J. Clin. Immunol*,1993; 13: 265.
- 58) Ueno Y, Ishii M, Takahashi T, Toyota T, Larusso N.F: Different Susceptibility of Mice to Immune-mediated Cholangitis Induced by Immunization with Carbonic Anhydrase II, *Lab Invest*,1995; 78:629-637.
- 59) Kino-Ohsaki J, Nishimori, I, Momarita M:Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and sjögren syndrome. *Gastroenrology*,1996;110:1579-86.
- 60) Frederick L, Kiechle M. D, Therese M, Quattrociochi-Longe M. S, David A. Brinton, M. D: Carbonic anhydrase antibody in sera from patients with endometriosis. *Am J Clin Pathol*,1994; 101: 611-615.
- 61) Kiechle F.L, Quattrociochi-Longe T.M, Brinton D.A: Carbonic anhydrase antibody in sera from patients with endometriosis. *Am J Clin Pathol*,1994;101:611-5.
- 62) Bartolome M.J, de las Heras G, Lopez-Hoyos M: Low-avidity antibodies to carbonic anhydrase-I and -II in autoimmune chronic pancreatitis. *Scientific World Journal*, 2002; 112:1560-8.
- 63) Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, Cavallini G:Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*.2000;20(4):382-8.
- 64) Pastarekova S, Parkkila S, Pastorek J, Supuran T.C: Carbonic Anhydrases: Current State of the Art, Therapeutic Applications and Future Prospects,2004; Vol.119, No. 3: 199-229.
- 65) Maren, T. H, Conroy C. W, Wynns G. C, Godman D.R: Renal and Cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight Carbonic anhydrase inhibitor *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics*,1997; 280, 98-104.

- 66) Sherif Z: Corticosteroids in ophthalmology: past-present-Future. *Ophthalmologica* 2002; 216:305-315
- 67) Hosoda H, Okawa-Takatsuji M, Tanaka A, Uwatoko S, Aotsuka S, Hasimoto N: Detection of autoantibody against carbonic anhydrase II in various liver diseases by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate conditions. *Clin Chim Acta*,2004; 342: 71-81.
- 68) Lutcen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichorn M: Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Ophthalmol.* 1983;220-285
- 69) Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol.*1982;93;232.
- 70) Parajasegaram G: Mechanisms of Uveitis In :Yanoff M, Duker J, Editors. *Ophthalmology* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004; s:1545.
- 71) Keba E. E. ve Küfrevioğlu Ö: *Biyokimya, Aktif Yayınevi*,2004; s:642 .
- 72) Stams T, Chen Y, Boriack – Sjodin P. A, Hurt J. D, Liao J, May J. A, Dean T, Laipis. P. Christianson, D. W: *Protein Sci.*1998; 7, 556.
- 73) Gaudio P. A: Review of evidence guiding the use of CS in the treatment on intraocular inflammation. *Ocular Immunol Inflamm* 2004;12(3):169-192.
- 74) Loteprednol etabonate us Uveitis study group. Controlled evaluation of Loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1999;127:537-44.
- 75) Nishimori I, Akisawa N, Miyaji E, Kohsaki T, Iwasaki S, Onishi S: Serum antibody to carbonic anhydrase II in patients with chronic viral hepatitis: a review of its prevalence in liver diseases, *Hepatology Research*,2004; Vol.30, 210-213.

- 76) Whaley K, MacSween R. N. M: Experimental induction of immune sialoadenitis in guinea pigs using different adjuvants. *Clin. Exp. Immunol*,1974; 17: 681.
- 77) White S. C, and Casarett, G. W: Induction of experimental autoallergic sialoadenitis. *J. Immunol*,1974; 112: 178.
- 78) Linser PJ, Plunkett JA. A role for carbonic anhydrase in early eye morphogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Apr;30(4):783-785.
- 79) Linser P, Moscona AA. Carbonic anhydrase C in the neural retina: transition from generalized to glia-specific cell localization during embryonic development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Nov;78(11):7190–7194.
- 80) Linser P, Moscona AA. Carbonic anhydrase C in the neural retina: transition from generalized to glia-specific cell localization during embryonic development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Nov;78(11):7190–7194
- 81) Vardimon L, Fox LE, Moscona AA. Developmental regulation of glutamine synthetase and carbonic anhydrase II in neural retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1986;83(23)9060-9064.
- 82) Scott W. J, Lane P. D, Randall J. L. Schreiner, C. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* The Inhibitory Effects of Integrin Antibodies and the RGD Tripeptide on Early Eye Development1984; 429, 447-456.
- 83) Wistrand PJ, Garg LCL. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:802-806.
- 84) Gregory S, Hageman O, Xin L, Abdul W, William S. Localization of carbonic anhydrase IV in a specific capillary bed of the human eye *Proc. Nail. Acad. Sci. Cell Biology USA*.1991;Vol. 88, pp. 2716-2720.
- 85) Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Kohsaki T, Okamoto N, Onishi S: Diminished cellular immune response to carbonic anhydrase II in patients with Sjogren's syndrome and idiopathic chronic pancreatitis. *Jop*. 2004;5:186–192.
- 86) Nishimori I, Bratanova T, Toshkov I, Caffrey T, Mogaki M, Shibata Y, Hollingsworth MA: Induction of experimental autoimmune sialoadenitis by immunization of PL/J mice with carbonic anhydrase II. *J Immunol*. 1995;154:4865–4873.

- 87) Ueno Y, Ishii M, Takahashi S, Igarashi T, Toyota T, LaRusso NF: Different susceptibility of mice to immune-mediated cholangitis induced by immunization with carbonic anhydrase II. *Lab Invest.* 1998;78:629–637.
- 88) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, Nagashima K, Kurose T, Yamada Y, Chiba T, Seino Y: High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas.* 2003;27:26–30.
- 89) Bataller L, Sabater L, Saiz A, Serra C, Claramonte B, Francesc Graus: Carbonic anhydrase-related protein VIII: Autoantigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurology.* 2004;56:575–579.
- 90) Frulloni L, Bovo P, Brunelli S, Vaona B, Di Francesco V, Nishimori I, Cavallini G: Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:382–388
- 91) Itoh Y, Reichlin M: Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1992;35:73–82.
- 92) D’Cruz OJ, Wild RA, Haas GG, Jr, Reichlin M: Antibodies to carbonic anhydrase in endometriosis: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory parameters. *Fertil Steril.* 1996;66:547–556.
- 93) Invernizzi P, Battezzati PM, Crosignani A, Zermiani P, Bignotto M, Papa ND, Zuin M, Podda M: Antibody to carbonic anhydrase II is present in primary biliary cirrhosis (PBC) irrespective of antimitochondrial antibody status. *Clin Exp Immunol.* 1998;114:448–450.
- 94) Alessandri C, Bombardieri M, Scrivo R, Viganego F, Conti F, de Luca N, Riccieri V, Valesini G: Anti-carbonic anhydrase II antibodies in systemic sclerosis: association with lung involvement. *Autoimmunity.* 2003;36:85–89.
- 95) Aalberse RC, Janine S: IgG4 breaking the rules. *Immunology.* 2002;105:9–19.
- 96) Van de Water J, Fregeau D, Davis P, Ansari D, Danner D, Leung P: Autoantibodies of primary biliary cirrhosis recognize dihydrolipoamide acetyltransferase and inhibit enzyme function. *J Immunol* 1988; 141:2321-2324.

- 97) Sundin U: Antibody binding and inhibition of pyruvate dehydrogenase (PDH) in sera from patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1990;81:238-243.
- 98) Teoh KL, Mackay IR, Rowley MJ, Fussey SPM: Enzyme inhibitory autoantibodies to pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis differ for mammalian, yeast and bacterial enzymes: implications for molecular mimicry. *Hepatology* 1994;19:1029-1033.
- 99) Kaplan MM: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335:1570-1580.
- 100) Teoh KL, Rowley MJ, Mackay IR: An automated microassay for enzyme inhibitory effects of M2 antibodies in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1991;11:287-291.
- 101) Invernizzi P, Battezzati PM, Crosignani A, Zermiani P, Bignotto M, Del Papa N: Antibody to carbonic anhydrase II is present in primary biliary cirrhosis (PBC) irrespective of antimitochondrial antibody status. *Clin Exp Immunol*,1998; 114:448-454.
- 102) Gloster J: Carbonic Anhydrase in the Vitreous Body, *Br J Ophthalmol*. 1956 August; 40(8): 487–491.
- 103) Hiroshi N, Akihiro T, Maristela L, Onozato R, Jimbo M, Nangaku H, Uozaki K, Hiroyuki I, Irano M, Omata S: Anti-carbonic anhydrase II antibody in autoimmune pancreatitis and tubulointerstitial nephritis *Am J Surgery* 2005; 189: 369–372.
- 104) Adamus G ve Karren L: Autoimmunity against Carbonic Anhydrase II Affects Retinal Cell Functions in Autoimmune Retinopathy *J Autoimmun*. 2009 March; 32(2): 133–139.
- 105) Li X, Alvarez B, Casey JR, Reithmeier RAF, Fliegel L: Carbonic Anhydrase II Binds and Enhances Activity of the Na⁺/H⁺ Exchanger. *J Biol Chem*. 2002;277:36085–6091.
- 106) Nicotera P, Orrenius S: The role of calcium in apoptosis. *Cell Calcium*.1998;23:173-180
- 107) Adamus G, Webb S, Shiraga S, Duvoisin RM: Anti-Recoverin Antibodies Induce an Increase in Intracellular Calcium in Retinal Cells. *J Autoimmun*. 2006;26:146–153.

- 108) Magrys A, Anekonda T, Ren G, Adamus G: The role of anti-alpha-enolase autoantibodies in pathogenicity of autoimmune-mediated retinopathy. *J Clin Immunol.* 2007;27:181–192.
- 109) Shiraga S, Adamus G: Mechanism of CAR syndrome; anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway. *J Neuroimmunol.* 2002;132:72-82.
- 110) Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N: Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:565–573.
- 111) Alver A, Menteşe A , Karahan S , Erem C , Keha E ,Arikan M , Eminağaoğlu S, Deger O: Increased Serum Anti-Carbonic Anhydrase II Antibodies in Patients with Graves ' Disease *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115: 287-291
- 112) Haluk K, Sumru O, Ilknur T, Ertuğrul M, Yonca A, Yılmaz Ö, Merih S, Figen B, Cemil A: Demographic and Clinical Features of Uveitis in Tertiary Centers in Turkey *Informa Healthcare USA, Inc.Ophthalmic Epidemiology.* 2008; 15:285-293.