

Üveitli olgularda sitokin profilinin karşılaştırılması

Volkan Hürmeriç (*), Üzeyir Erdem (*), Ali İnal (**), M.Zeki Bayraktar (*)

Özet

Çalışmamızda üveitli hastaların serumlarındaki sitokin düzeylerinin belirlenmesi planlanmıştır. Bu amaçla yardımcı T1 (Th1) hücrelerden salınan interlökin (İL)-2 ve interferon gamma (İNF- γ), yardımcı T2 (Th2) hücrelerinden salınan İL-4 ve İL-10, endotel hücrelerinden salınan İL-8 ile monosit, makrofaj, nötrofil-lerden salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri araştırıldı. Çalışma kapsamına aktif üveit tanısı konulan 41 hasta, remisyonda olduğu tespit edilen 20 hasta ile 18 kontrol olgusu alındı. Sistemik veya oküler herhangi bir enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar aktif ve inaktif üveitler, Behçet üveit ve Behçet dışı üveitler (BDÜ) ile klinik özelliklerine göre (tutulan göz sayısı, hastalık süresi, atak sıklığı, görme kaybı düzeyi, üveit lokalizasyonu, hücresel inflamasyon düzeyi ve sistemik hastalık aktivitesi) üç ayrı şekilde değerlendirildi. Üveit aktivitesi ile serum İL-2, İL-4, İL-10, İNF- γ ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Serum İL-8 düzeyi aktif üveitli hastalarda kontrol grubundan yüksek bulundu ($p=0.025$). Sistemik hastalık aktivitesi bulunan aktif üveitli olgular ile serum İL-4 düzeyi arasında negatif ilişki bulundu ($r=-0.507$, $p=0.003$). Ağır görme kaybı ile serum

TNF- α düzeyi arasında pozitif ilişki bulundu ($r=0.483$, $p=0.004$). Sonuç olarak çalışmamızda aktif üveitli olgularda sistemik hastalık aktivitesi ile birlikte Th1 ağırlıklı bağışıklık yanıtının oluştuğu belirlendi. Bununla birlikte serum İL-8 düzeyinin üveit belirteci olarak, TNF- α düzeyinin ise prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Serum düzeyi, sitokin, üveit

Summary

Comparison of the cytokine profile in patients with uveitis

We aimed to measure serum cytokine levels in patients with uveitis in this study. Serum levels of interleukin (IL)-2 and interferone (INF)- γ , produced by T helper (Th)1 cells; IL-4 and IL-10 produced by Th2 cells; IL-8 produced by endothelial cells and tumor necrosis factor (TNF- α) produced by monocytes and macrophages were measured. Forty-one patients with active uveitis, 20 patients with inactive uveitis in remission and 18 control subjects were included in the study. Patients with any systemic or ocular infections were excluded from the study. Patients were evaluated in three categories as active and inactive uveitis; Behçet uveitis and Non-Behçet uveitis and according to their clinical characteristics (number of the eyes affected, disease period, number of recurrences, degree of vision loss, localization of uveitis, level of cellular activity and activity of systemic disease). No significant differences were observed between serum IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ and TNF- α levels, and uveitis activity. Serum IL-8 levels in patients with active uveitis were

higher than those of the control group ($p=0.025$). There was a significant negative correlation between the activity of systemic disease and serum IL-4 levels in patients with active uveitis ($r=-0.507$, $p=0.003$). There was a significant positive correlation between serum TNF- α levels and severity of vision loss ($r=0.483$, $p=0.004$). In conclusion we found a Th1 immune response in response to systemic disease activity in patients with active uveitis. IL-8 can be used as an uveitis marker, and TNF- α can be used as a prognostic indicator in patients with uveitis.

Key words: Serum levels, cytokine, uveitis

Giriş

Üveitli olgularda oluşan immün reaksiyon göz dokularına özgü olup, bağışıklık sisteminin oluşturduğu anormal yanıt ya da vücudun kendi antijenlerine karşı oluşturduğu bağışıklık yanıtı nedeniyle oluşmaktadır (1-5). Çevresel ve genetik faktörlerin yanında, gözdeki çeşitli otoantijenlerin, gözün kendine özgü immün yapısındaki değişikliklerin ve bağışıklık sistemi kökenli hücrelerden salınan çeşitli sitokinlerin hastalık patogenezinde ve aktivitesinde rolü olduğu gösterilmiştir (6,7).

Üveit patogenezinde etkili olduğu düşünülen faktörlerden özellikle sitokinlerin oküler inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). Çeşitli klinik

* GATA Göz Hastalıkları AD

**GATA İmmünoloji BD

Ayrı basım isteği: Dr. Volkan Hürmeriç, GATA Göz Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara
E-mail: hurmeric_v@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 20.04.2006

Kabul tarihi: 19.09.2006

çalışmalarda aktif üveitli hastaların aköz ve serumlarında farklı sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Sitokinlerin tek başlarına deneysel hayvan modellerinde enjeksiyonu ile insandaki üveit kliniğine benzer üveit oluşturduğu gözlenmiştir (1,2-4).

Çalışmamızda üveitli hastaların izlenmesi esnasında alınan serum örneklerinde farklı hücre gruplarından salınan sitokin düzeylerinin belirlenmesi ile bu hücrelerin ve sitokinlerin üveit etiopatogenezindeki rollerinin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla yardımcı T1 (Th1) hücrelerinden salınan interlökin-2 (İL-2) ve interferon gamma (İNF- γ), yardımcı T2 (Th2) hücrelerinden salınan İL-4 ve İL-10, endotel hücrelerinden salınan İL-8 ile monosit, makrofaj ve nötrofillerden salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma GATA Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamıza GATA Göz Hastalıkları AD'da takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden aktif üveit tanısı almış 41 hasta ile daha önce üveit atağı geçirmiş ve remisyonda olduğu tespit edilen 20 hasta alındı. Enfeksiyöz etiyojolojiye sahip üveitler ile sistemik herhangi bir enfeksiyon odağı bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, herhangi bir oküler ya da sistemik patolojisi bulunmayan 18 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hasta grubu üveit aktivitesi, etiyojoloji ve klinik özelliklere dayanılarak üç ayrı şekilde değerlendirildi. İlk değerlendirmede hastalar anamnez, klinik muayene ve fundus flöresean anjiyografi (FFA) bulgularına dayanılarak, aktif ve inaktif üveitler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta grubunun önemli bir kısmını Behçet üveitli hastalar oluşturduğundan, ikinci

değerlendirme hastalık etiyojilerine göre, Behçet üveit (BÜ) ve Behçet dışı üveitler (BDÜ) arasında yapıldı. Bu iki grup da aktif ve inaktif olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Üçüncü değerlendirme, aktif üveitli hastalarda, klinik özelliklerine göre yapılmıştır. Bu amaçla tutulan göz sayısı, hastalık süresi (3 aydan kısa süren aktif üveitli olan hastalar akut üveit; 3 aydan uzun süren aktif üveitli bulunan hastalar kronik üveit), atak sıklığı (tek atak geçiren hastalar, birden fazla atak geçiren hastalar), görme kaybı düzeyi (görme keskinliğini hastalık öncesi düzeyden %50'den fazla düşüren aktif üveitli olgular ağır görme kaybı, %50'den az düşüren olgular hafif görme kaybı), üveitin lokalizasyonu (anteriyor, intermediate, posteriyor veya panüveit), ön kamaradaki hücresel inflamasyon düzeyi (ön kamarada +2 ve daha az hücre bulunması hafif hücreli aktivite, +2 ve daha fazla hücre bulunması ağır hücreli aktivite), sistemik hastalık aktivitesiyle olan ilişkisi (en az iki organ tutulumu olan hastalar sistemik olarak aktif kabul edildi) ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hastalara tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Görme dereceleri Snellen eşeliyle belirlendi. Hastalardan tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimyasal analizler, TORCH, HIV ve Sifiliz serolojisi, HLA grupları, akciğer grafisi sonuçları ile Romatoloji AD ve Dermatoloji AD konsültasyonları alındı. Behçet Hastalığı tanısı Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun verilerine dayanılarak romatoloji konsültasyonu ile beraber kondu (9). Üveitlerin klinik sınıflaması Uluslararası Üveit Çalışma Grubunun verilerine göre yapıldı (10,11). Son 3 ayda atak geçirmemiş, remisyondaki hastalar inaktif üveit grubuna alındı.

Kan örnekleri tüm hastalardan

sabah aç karnına, en az 30 dakikalık istirahat sonra alındı. Kanlar 45 dakika oda ısısında pıhtılaşması için bekletildikten sonra 10 dakika 3500 rpm santrifüjle hücresel elemanlarından ayrıldı. Alınan serum örnekleri çalışılana kadar -70 derecede Ependorf tüplerinde saklandı.

Serum sitokin düzeyleri enzimle linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri (serum İL-2, İL-4, İL-8, İL-10 ve TNF- α düzeylerinin ölçümü için ACCUCYTE®; serum interferon düzeyinin ölçümü için CYTELISA™, Cytimmune Sciences 8075 Greenmead Drive, Collage Park, Maryland 20740, USA) kullanılarak tespit edildi. Ölçümler üretici firmanın kitle beraber verilen kullanma kılavuzunda önerdiği şekilde, yöntemde değişiklikler yapılmadan gerçekleştirildi. Optik absorbans dereceleri micro-Elisa otomatik okuyucu tarafından 490 nm'de (Tecan Minilyser Tecan UK Ltd., Theale Court, 11-13 High Street, Theale, UK-Reading RG7 5AH, United Kingdom) ölçüldü. Serum sitokin düzeyleri, kitle beraber verilen ve konsantrasyonu belli olan standartlar ile oluşturulan standart eğrilerinin, örneklerin absorbans dereceleri ile Microsoft Excel 2000 programı kullanılarak bilgisayarda karşılaştırılmasıyla tespit edildi. Tüm örnekler kodlanarak, çift kör şekilde incelendi. ELISA kitlerinin duyarlılığı İL-2 ve İL-4 için 0.195/200 ng/ml, İL-10 ve TNF- α için 0.195/50 ng/ml, İL-8 için 0.098/100.0 ng/ml, İNF- γ için 8.0/500 pg/ml arasındaydı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc., Chicago, Il. USA) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında ortancalar arası farkın önemlilik analizi Kruskal Wallis Testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlı farklılık için sınır değer 0.05 olarak kabul edildi. Ortancalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunan değişkenlerdeki farklılığın, hangi

gruplardan kaynaklandığını saptamak için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, serum sitokin düzeyleri ve klinik özellikler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki ilişki düzeyi değerlendirilirken $0.25 \leq r < 0.50$ zayıf-orta derece ilişki, $0.50 \leq r < 0.75$ iyi derece ilişki olarak kabul edildi.

Bulgular

Aktif üveit tespit edilen 41 hastanın yaş ortalaması 26.1 ± 10.8 (ortanca=22) olup 38'i erkek, üçü bayandı (16-73 yaşlar arasında). İnaktif 20 hastanın yaş ortalaması 25.1 ± 6.8 (ortanca=23) olup ondo-kuzu erkek, biri bayandı (16-40 yaşlar arasında). Kontrol grubunun yaş ortalaması 22.6 ± 1.8 (ortanca=22) olup, onaltısı erkek, ikisi bayandı (20-27 yaşlar arasında). Aktif üveitli hasta grubunun onsekizinde Behçet üveit (BÜ), onbirinde nonspesifik posteriyör üveit (NPÜ), üçünde sempatik oftalmi, ikisinde Vogt Koyanagi Harada (VKH), ikisinde de nonspesifik anteriyör üveit (NAÜ) tespit edildi. Aktif üveit bulunan hastaların beş tanesinde, oftalmolojik muayene bulguları BÜ'le uyumlu olup, sistemik özellikleri Behçet Hastalığını tam olarak karşılamamıştır. Bu hastalar olası Behçet üveit olarak kabul edilip Behçet üveit grubuna dahil edilerek çalışmaya alınmıştır. İnaktif üveitli hastaların onbirine BÜ, dördüne NPÜ, üçüne VKH sendromu, birine sempatik oftalmi, birine de NAÜ tanısı daha önceden konmuştur.

Hastaların serum İL-2, İL-4, İL-8, İL-10, İNF- γ , TNF- α düzeyleri ve grupların birbirleri arasındaki istatistiksel değerlendirmeleri Tablo I'de verilmiştir. İL-2, İL-4, İL-8, İL-10, İNF- γ , TNF- α düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

İL-8 düzeylerinde ise aktif üveit, inaktif üveit ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$) (Tablo I). Gruplar arasında ikili karşılaştırmaya yapıldığında aktif üveitli hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.003$). Aktif ve inaktif üveitli hastalar ($p=0.389$) ile inaktif üveitli hastalar ile kontrol grubu serum İL-8 düzeyleri arasında ($p=0.209$) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.002$). İnaktif BDÜ'li hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.011$). Aktif ve inaktif BDÜ'li hastaların serum İL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.372$).

Aktif BÜ, inaktif BÜ ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olsa da ($p=0.049$) (Tablo I), grupların ikili olarak karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir.

Tablo I. Aktif üveitli hastalarda klinik özelliklere göre serum sitokin düzeyleri

Aktif üveitli hastalar	İL-2 *	İL-4*	İL-8*	İL-10*	İNF- γ **	TNF- α *
Aktif üveitler	4.9±1.43	33.7±16.2	3.1±0.5	11.9 ± 9.4	203±1041	31.5±16.1
İnaktif üveitler	4.5±1.3	31.9±78.5	2.8±0.7	8.5 ± 8	374±230	36.1±15.1
Kontrol grubu	5.05±1.1	25.2±21.7	2.7±0.3	10.7 ± 9.3	149±224	31.5±14.1
p değeri	0.450	0.461	0.025	0.332	0.639	0.699
Aktif Behçet dışı üveitler	4.9±1.3	36.6±15.2	3.1±0.5	11.9 ± 9.3	203±1467	32.5±17.2
İnaktif Behçet dışı üveitler	3.8±1.1	37.6±14.5	3.3±0.6	17.3 ± 8.4	149±532	38.5±3.7
Kontrol grubu	5.1±1.1	25.2±21.7	2.7±0.3	10.7 ± 9.3	149±224	31.5±14.1
p değeri	0.088	0.159	0.002	0.838	0.959	0.177
Aktif Behçet üveitler	4.8±1.4	29.4±15.9	3±0.6	11.5±9.8	243±225	30.1±15.5
İnaktif Behçet üveitler	4.6±1.2	27.1±108	2.5±0.5	7.1±7.4	275±162	18±16.4
Kontrol grubu	5.05±1.1	25.2±21.7	2.7±0.3	10.7±9.3	149±224	31.5±14.1
p değeri	0.818	0.951	0.049	0.540	0.288	0.755

*= ng/ml, **= pg/ml İL: İnterlökin; İNF- γ : İnterferon γ ; TNF- α : Tümör nekrozis faktör α

Aktif BDÜ, inaktif BDÜ ve kontrol grubu İL-8 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$) (Tablo I). İkili karşılaştırmalar yapıldığında Aktif BDÜ'li hastalar ve kontrol

Hastaların klinik özellikleri ile serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo II'de özetlenmiştir. Hastaların sistemik hastalık aktivitesi ile serum İL-4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif

Tablo II. Aktif üveitli olgularda serum interlökin düzeyleri ile klinik özelliklerin ilişkisi

Klinik Özellik	İL2		İL4		İL8		İL10		İNF- γ		TNF- α	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Göz tutulumu	0.016	0.923	-0.003	0.985	0.087	0.604	-0.385	0.027	0.092	0.616	-0.245	0.169
Hastalık seyri	0.023	0.941	-0.034	0.853	-0.185	0.266	-0.222	0.214	0.184	0.313	-0.11	0.544
Atak sıklığı	-0.021	0.897	-0.038	0.837	-0.185	0.266	-0.166	0.355	0.217	0.233	-0.016	0.928
Görme hasarı	-0.223	0.172	-0.239	0.188	0.012	0.941	-0.016	0.931	0.143	0.435	0.483	0.004
Sistemik aktivite	-0.198	0.228	-0.507	0.003	0.184	0.268	-0.062	0.731	0.051	0.78	-0.183	0.308
Hücreysel aktivite	0.169	0.304	0.35	0.05	0.396	0.014	0.067	0.71	-0.081	0.658	-0.262	0.14

İL: İnterlökin, İNF- γ : İnterferon α , TNF α : Tümör nekrozis faktör α

bir ilişki bulunmuştur ($r=-0.504$, $p=0.003$). Hücresel aktivitenin artması ile serum İL-4 düzeyi arasında sınırdan anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0.350$, $p=0.050$) (Tablo II). Aktif üveit bulunan hastaların ön kamaralarındaki hücresel aktivitenin artması ile serum İL-8 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0.396$, $p=0.014$) (Tablo II). Tutulan göz sayısı ile serum İL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0.385$, $p=0.027$) (Tablo II). Görme hasarı derecesi ile serum TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r=0.483$, $p=0.004$) (Tablo II).

Aktif üveit bulunan olguların serum İL-2, İL-4, İL-8, İL-10, TNF- α ve İNF- γ düzeyleri arasındaki ilişkinin Pearson ilişki analizi ile incelenmesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo III). Üveitin anterior, intermediate, posterior veya panüveit şeklinde oluşturduğu klinik görünüm ile serum sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

izole edilen CD4+ T hücrelerinin tek başına sağlıklı alıcılara nakli, anti-jen verilmeden alıcıda aynı üveit tablosunu oluşturmaktadır (14). Üveitojenik retinal antijenlere duyarlı olan bu hücreler yüksek miktarlarda İNF- γ , çok az oranda İL-4 üreten Th1 lenfosit yapısındaki hücrelerdir. Bu bulgu DOIÜ'de etken T lenfositlerin Th1 olduğu görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte Th2 hücre yanıtı, bünyeyi otoimmün hastalıklardan korumakta ve Th1 yanıtı baskılanan hayvanlarda DOIÜ oluşturulamamaktadır (15). Th1/Th2 hücre yanıtı dengesinin yanında çeşitli proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerin de devreye girmesi ile oküler otoimmünite karışık bir şekilde düzenlenmektedir.

Behçet hastalığında hastalık aktivitesi ile birlikte İL-2, İNF- γ , İL-6, TNF- α , İL-8, İL-12 gibi sitokinlerin düzeyi periferik İL-2 ve İNF- γ üreten T hücre sayısı ile birlikte artmaktadır (16). Th1 ağırlıklı olan bu yanıt, artmış İL-12 düzeyi ile birlikte T hücre apoptozunu engellemektedir (6,7,17,18). Çalışmamızda serum İL-2 ve İNF- γ düzeyleri ile üveit aktivitesi ve hastaların klinik özellik-

İL-2 artışı tespit edilmemiştir (19).

Th2 hücreler tarafından salınan İL-4, İL-10 ve İL-13 gibi sitokinler antikorlar aracılığıyla kontrol edilen bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu maddelerin otoimmün hastalıkların gelişimini engelleyici yönde etkisi olduğu bilinmektedir (13). Özellikle aközde İL-10 düzeyinin aktif NAÜ olgularda azaldığı, Fuchs heterokromik iridokliti gibi hafif seyirli üveitlerde yükseldiği bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda serum İL-10 düzeyi ile üveit aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tek göz tutulumu olan üveitli hastalarda İL-10 düzeyi ile zayıf bir ilişki olduğu, ve bunun İL-10'un üveitik reaksiyonu baskılayıcı etkisi nedeniyle oluşabileceği öngörülmüştür. İL-4 düzeyleri incelendiğinde ise üveit aktivitesi ile serum İL-4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sistemik hastalık aktivitesi ile İL-4 düzeyi arasında ise orta-yüksek düzeyde anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Sistemik hastalık aktivitesinin artması ile İL-4 düzeyinin serumda düştüğünü gösteren bu bulgu, Th1 ağırlıklı bağışıklık yanıtını göstermektedir. Mantas ve ark. 24 Behçetli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bulgularımızla uyumlu olacak şekilde aktif ve inaktif Behçetli hastaların serum İL4 ve İL10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışlardır (21).

İL-8 damar endotel hücrelerinden salınan, inflamatuvar reaksiyonda dolaşımında bulunan lökositlerin damar endotel hücrelerine tutunmasında aktif rol oynayan bir sitokindir (22). Aktif intermediate üveitli hastalarda sICAM-1 ile beraber serumda, aktif NPÜ'de ise vitreusda İL-8 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (23,24). Bu bulgularla beraber lenfosit ve nötrofil yüzeyinde bol miktarda İL-8 resep-

Tablo III. Aktif üveitli olgularda serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişki

Sitokin düzeyleri	İL2		İL4		İL8		İL10		İNF- γ		TNF- α	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İL2			0.161	0.378	0.133	0.428	0.194	0.278	0.069	0.709	-0.268	0.132
İL4	0.161	0.378			0.238	0.197	-0.014	0.943	-0.11	0.547	-0.138	0.492
İL8	0.133	0.428	0.238	0.197			0.268	0.138	-0.087	0.642	-0.088	0.632
İL10	0.194	0.278	-0.014	0.943	0.268	0.138			0.183	0.36	0.193	0.282
İNF- γ	0.069	0.709	-0.11	0.547	-0.087	0.642	0.183	0.36			0.033	0.872
TNF- α	-0.268	0.132	-0.138	0.492	-0.088	0.632	0.193	0.282	0.033	0.872		

İL: İnterlökin, İNF- γ : İnterferon γ , TNF- α : Tümör nekrozis faktör α

Tartışma

Halen otoimmün bir neden ortaya konulamamış olsa da üveitli olguların kanında aktif CD4+ hücrelerin bulunduğu ve hastalık aktivitesinin artması ile CD4+ hücre miktarının arttığı tespit edilmiştir (12,13). Deneysel otoimmün üveit (DOIÜ) oluşturulan hayvanlardan

leri arasında ilişki tespit edilmemiştir. Aktif BDÜ bulunan olgularda İL-2 düzeyleri daha yüksek bulunmuş, ancak kontrol grubu ile arada bulunan farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. İL-2 ve İNF- γ düzeylerinin klinik olarak aktif üveitli hastalarda yükseldiği bildirilmiş olsa da, VKH'da aköz ve serumda

törünün olması Behçet hastalarında görülen infiltrasyonların oluşumunda İL-8'in önemli rol oynadığını göstermektedir (23).

Çalışmamızda aktif üveit olan hastalarda serum İL-8 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. BDÜ olgularda ise hem aktif, hem de inaktif olguların serum İL-8 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. BÜ olgularının serum İL-8 düzeyleri arasında ise farklılık bulunmamıştır. Son yıllarda özellikle Behçet hastalarında, hastalık aktivitesi ile birlikte İL-8'in yükseldiği, hastalık aktivitesinin izlenmesi açısından sedimentasyon ve CRP'ye nazaran daha güvenilir olduğu farklı merkezlerden bildirilmiştir (6,16,23). Çalışmamızda İL-8'in özellikle Behçet dışı etiyojolojiye sahip üveitli olgularda yükselbileceği tespit edilmiştir. Ancak elimizdeki veriler İL-8'in üveitli hastalarda hastalık aktivitesinden çok hastalık varlığına duyarlı olduğunu göstermektedir.

TNF- α metabolik ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan ve inflamatuvar hücrelerin çoğu tarafından salınan bir sitokindir. Ratlarda oluşturulan DOIÜ'nin erken döneminde kan ve aközde yükselmesi ve tek başına intravitreal enjeksiyonu ile DOIÜ oluşturması nedeniyle TNF- α 'nın inflamasyonun başlangıç döneminde görev aldığı göstermektedir (25). Klinik çalışmalar aktif üveitli olguların serumlarında TNF- α düzeyinin, aköz düzeylerinden daha yüksek olduğunu ve rekürrens görülen olgularda serum TNF- α düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle rekürrens gösteren olgularda TNF- α 'nın yüksek bulunması nedeniyle bu molekülün hasta izlenmesinde prognostik bir değeri olabileceği öne sürülmüştür (7,26). Çalışmamızda serum TNF- α düzeyi ile üveit aktivitesi arasında bir ilişki bulun-

mamıştır. Ağır görme kaybı olan olgular ile TNF- α düzeyleri arasında ise orta-iyi derecede bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.483$, $p=0.004$) (Tablo II). Bu bulgumuz TNF- α 'nın prognostik değerini öne çıkaran çalışmalarını destekler niteliktedir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar ile kendi verilerimizi değerlendirdiğimiz zaman, serum ve aköz sitokin düzeyleri ile üveit kliniği arasında, kısmen çelişkili sonuçlar olabileceği görülmektedir (6,7,13,17,27). Çalışmamızda serum İL-2 ve İNF- γ düzeyleri arasında belirgin bir farklılık bulunmamasına rağmen, Lacomba ve ark. aktif üveitlilerde serum ve aköz İNF- γ ve İL-2 düzeylerinin, kontrollere göre daha yüksek olduğunu, görme kaybı ağır olan olgularda İNF- γ düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada İL-4 ve İL-10 düzeyleri arasında kendi verilerimizle uyumlu olacak şekilde kontrol ve üveitliler arasında fark bulunmamıştır. Lacomba ve ark. bu sonuçlar ile aktif üveitli olgularda yüksek İNF- γ ve düşük İL-4 ile karakterize, Th1'e yönelik bir kayma olduğunu tespit etmişlerdir (18). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile sadece sistemik hastalık aktivitesi olan aktif üveitli olgularda Th1 ağırlıklı immün profil olduğu ortaya konabilmiştir.

El-Shabrawi ve ark.nın çalışmasında ise serum ve aköz İNF- γ ve İL-2 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmemiştir (28). Hamzaoui ve ark. İL-4, İL-6, İL-10, İL-12, İNF- γ düzeylerinin aktif Behçet hastalığı bulunan olgularda kontrollere göre arttığını, İL-4, İL-10, İL-12 düzeyleri arasında aktif ve inaktif Behçetli olgularda farklılık bulunmadığını, İL-6 ve İNF- γ düzeyinin ise aktif Behçetlilerde inaktiflere göre arttığını tespit etmişlerdir (27).

Üveitte gelişen immünolojik olayların sadece göz ile sınırlı tutul-

masının yanlış olacağı kanaatindeyiz. Elde ettiğimiz sonuçlar sistemik hastalık aktivitesi ile İL-4 düzeyleri arasında negatif, ileri derecede görme kaybı olan olgularda TNF- α düzeyi ile pozitif bir ilişki olduğunu, İL-8 düzeyinin üveit varlığı ile birlikte serumda yükseldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda klinik aktivite ile serum İL-2, İL-4, İL-10 İNF- γ ve TNF- α düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar değerlendirilirken İNF- γ ve İL-10 düzeylerinde standart sapmaların çok yüksek olduğu göz ardı edilmemelidir. Bunun nedeninin ELISA kitleri ile birlikte gelen standart örneklerindeki sorunlar olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak sistemik sitokin düzeylerinin belirlenmesi, üveitli hastalarda klinik değerlendirmeye destek olma açısından yararlı verilere ulaşmamızı sağlamaktadır. Üveitli olgular değerlendirilirken, hastalığın sadece göz içerisinde sınırlı patolojiler ve bağışıklık sisteminin lokal mekanizmaları sonucunda oluştuğunu kabul etmektense, sistemik bir hastalığın lokal bulgusu olarak kabul etmenin daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 209-233.
2. Lightman S. Uveitis: what do we know and how does it help? *Clin Exp Immunol* 2001; 29: 48-51.
3. Nussenblatt R, Whitcup S, Palestine A. Uveitis. *Fundamentals and Clinical Practice*. Chicago: Mosby-Year Book, 1996: 3-10.
4. de Smet MD, Chan CC. Regulation of ocular inflammation-what experimental and human studies have taught us. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 761-797.
5. George RK, Chan CC, Whitcup SM, et al. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 157-162.

6. al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, et al. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993; 13: 58-67.
7. Lacomba SM, Martin MC, Galera GJM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251-255.
8. Liekfeld A, Schweig F, Jaeckel C, et al. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 222-227.
9. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
10. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 234-245.
11. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behcet's syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 734-736.
12. Dick AD. Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40: 1-18.
13. Kim SJ, Zhang M, Vistica BP, et al. Induction of ocular inflammation by T-helper lymphocytes type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 758-765.
14. Caspi RR, Sun B, Agarwal RK, et al. T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. *Eye* 1997; 11: 209-211.
15. Rizzo LV, Miller-Rivero NE, Chan CC, et al. Interleukin-2 treatment potentiates induction of oral tolerance in a murine model of autoimmunity. *J Clin Invest* 1994; 94: 1668-1672.
16. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, IL-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-1549.
17. Kosar A, Haznedaroglu S, Karaaslan Y, et al. Effects of interferon-alpha2a treatment on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha2 receptor, interleukin-2, interleukin-2 receptor, and E-selectin in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 1999; 19: 11-14.
18. Lacomba SM, Martin MC, Chamond RR, et al. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin 2, IL-4 and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 768-772.
19. Norose K, Yano A, Wang XC, et al. Dominance of activated T cells and interleukin-6 in aqueous humor in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 33-39.
20. Muhaya M, Calder V, Towler HMA, et al. Characterization of T cells and cytokines in the aqueous humor in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis and idiopathic anterior uveitis. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 123-128.
21. Mantas C, Direskeneli H, Demiralp E, et al. Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behcet's Disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 510-512.
22. Martin CM, Lacomba MS, Molina CI, et al. Levels of soluble ICAM-1 and soluble IL-2R in the serum and aqueous humor of uveitis patients. *Curr Eye Res* 2000; 20: 287-292.
23. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, et al. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 128-133.
24. Klok AM, Luyendijk L, Zaai MJ, et al. Soluble ICAM-1 serum levels in patients with intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 847-851.
25. De Vos AF, Hoekzema R, Kijlstra A. Cytokines and uveitis, a review. *Curr Eye Res.* 1992; 11: 581-597.
26. Lee SJ, Li Z, Sherman B, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3522-3525.
27. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-210.
28. El-Shabrawi Y, Livir-Rallatos C, Christen W, et al. High levels of interleukin-12 in the aqueous humor and vitreous of patients with uveitis. *Ophthalmology* 1998; 105: 1659-1663.