



# Tip-1 Diyabet Hastalarında Serum Karbonik Anhidraz I-II Otoantikör Düzeyleri ile Diyabetik Retinopati Arasındaki İlişki

## The Relationship between Serum Carbonic Anhydrase 1-2 Autoantibody Levels and Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes Patients

Adem Türk\*, Süleyman Mollamehmetoğlu\*\*, Ahmet Alver\*\*\*, Ahmet Menteşe\*\*\*, İrfan Nuhoğlu\*\*\*\*, Cihangir Erem\*\*\*\*, Halil İbrahim İmamoğlu\*

\*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

\*\*Of Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Trabzon, Türkiye

\*\*\*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

\*\*\*\*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Tip-1 diyabet hastalarında serum karbonik anhidraz (KA) I ve II otoantikör seviyeleri ile diyabetik retinopati (DRP) arasındaki bağlantıyı incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 17 DRP'si olan (grup 1) ve 20 olmayan (grup 2) olmak üzere toplam 37 tip-1 diyabet hastası ve 38 sağlıklı bireyler (grup 3) dahil edildi. Her üç gruptan elde edilen serum örneklerinde KA-I ve KA-II otoantikör seviyeleri ölçüldü ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca diyabetik maküler ödem varlığı ile KA-I ve KA-II otoantikörleri arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Grup 1, grup 2 ve grup 3'te ölçülen ortalama KA-I otoantikör seviyeleri sırasıyla  $0,145 \pm 0,072$ ;  $0,117 \pm 0,047$  ve  $0,138 \pm 0,061$  absorbans ünitesi (ABSU) idi ( $p=0,327$ ). Aynı gruplarda elde edilen ortalama KA-II otoantikör seviyeleri ise sırasıyla  $0,253 \pm 0,174$ ;  $0,155 \pm 0,137$  ve  $0,131 \pm 0,085$  ABSU idi ( $p=0,005$ ). Grup 1'de maküler ödemi olan ( $n=8$ ) ve olmayan ( $n=9$ ) gruplar arasında gerek KA-I ve gerekse de KA-II otoantikör seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0,501$ ;  $p=0,178$ ).

**Sonuç:** Tip-1 diyabet olgularında DRP mevcudiyeti ile serum KA-II otoantikör seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak DRP'li olgularda maküler ödemi varlığı ile otoantikör seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

**Anahtar Kelimeler:** Karbonik anhidraz I, karbonik anhidraz II, diyabet, diyabetik retinopati

### Abstract

**Objectives:** To investigate the relationship between serum carbonic anhydrase I-II (CA-I and II) autoantibody levels and diabetic retinopathy (DRP) in cases with type 1 diabetes.

**Materials and Methods:** A total of 37 type-1 diabetic patients, 17 with DRP (group 1) and 20 without (group 2), and 38 healthy control subjects (group 3) were included. CA-I and CA-II autoantibody levels were measured in serum samples obtained from each of the three groups and compared statistically. Additionally, the correlation between CA-I and CA-II autoantibody levels and the presence of diabetic macular edema was examined.

**Results:** Mean measured CA-I autoantibody levels were  $0.145 \pm 0.072$ ,  $0.117 \pm 0.047$ , and  $0.138 \pm 0.061$  ABSU in group 1, group 2, and group 3, respectively ( $p=0.327$ ). The average CA-II autoantibody levels achieved in the same groups were  $0.253 \pm 0.174$ ,  $0.155 \pm 0.137$ , and  $0.131 \pm 0.085$  ABSU, respectively ( $p=0.005$ ). No significant difference was obtained between the subgroups of group 1, with macular edema ( $n=8$ ) and without ( $n=9$ ), in terms of both CA-I and CA-II autoantibody levels ( $p=0.501$ ,  $p=0.178$ , respectively).

**Conclusion:** A significant correlation was observed between the development of DRP and serum CA-II autoantibody levels in type-1 diabetic cases. However, there was no correlation between the autoantibody levels and the presence of diabetic macular edema in cases with DRP.

**Keywords:** Carbonic anhydrase I, carbonic anhydrase II, diabetes mellitus, diabetic retinopathy

## Giriş

Diabetes mellitus çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlara sebep olabilen, dünya genelinde yaygın görülen kronik bir endokrin hastalıktır. Hastalıkta ortaya çıkan önemli bir mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopati (DRP) ise sık gelişen bir görme kaybı nedenidir.<sup>1,2</sup>

Diabetes mellitusun bir alt türü olan tip-1 diyabetin özellikle genç nüfusta görülme sıklığının giderek yaygınlaşması önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tip-1 diyabet, genetik ve multifaktöriyel kökenli otoimmün cevaba bağlı olarak pankreas beta hücrelerinin harabiyetiyle gelişmektedir. Hastalıkla ilgili ilk defa 1970'li yıllarda insan pankreasında adacık hücre antikorları tespit edilmiştir. Bunu takip eden devrelerde ise glutamik asit dekarboksilaz antikorunu, mikroinsülin antikorunu ve çinko taşıyıcısına karşı gelişen antikor gibi çeşitli otoantikorların varlığı rapor edilmiştir.<sup>3,4,5</sup>

Çinko içeren metalloprotein grubundan olan karbonik anhidraz (KA) enzim grupları, karbondioksitin hidrasyonu ile bikarbonat ve hidrojen iyonlarının karşılıklı dönüşümlerini kataliz etmektedir. Günümüze kadar farklı fizyolojik vazifeleri üstlenen yaklaşık 16 tür KA izoenzimi tespit edilmiştir.<sup>6</sup> Göz organının farklı bölümlerinde yer alan KA izoenzimleri de buldukları yerleşim yerlerine göre farklı vazifeler üstlenmiştir.<sup>7</sup> Göz organında KA-I izoenziminin kornea endotel hücrelerinde, lens hücrelerinde, kapiller endotel hücrelerinde, silyer cismin stromasında ve koroidde bulunduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> KA-II izoenziminin ise gözde silyer cismin epitelyum hücrelerinde, retinanın müller hücrelerinde, retina pigment epiteli, koni fotoreseptörleri ve koryopakilliste bulunduğu belirtilmiştir.<sup>8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda KA izoenzimlerine karşı gelişen otoantikorların bazı immün hastalıkların seyrinde artış sergilediği bildirilmiştir.<sup>17,18,19,20,21</sup> Bu bilgilere dayandırılarak gerçekleştirilen bu çalışmanın amacı immün kökenli bir hastalık olarak kabul edilen tip-1 diyabete sahip olgularda KA otoantikorlarının varlığını araştırmak ve ortaya çıkan DRP komplikasyonu ile bu otoantikorların muhtemel ilişkilerini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul tarafından kabul edildikten sonra gerçekleştirildikten bu kesitsel çalışmaya dahil edilen tüm olgular bilgilendirildi ve çalışma hakkında onayları alındı. Çalışmada, yaşları 13-58 arasında değişen 37 tip-1 diyabetli hasta ve yaşları 23-54 arasında değişen 38 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmeye dahil edildi.

### Katılım Ölçütleri

Çalışmaya dahil edilen diyabetik olguların bir kısmı retina biriminde takibi yapılan tip-1 diyabetli olgular arasından, bir kısmı da göz polikliniğine muayene amacıyla başvuran tip-1 diyabetli olgular arasından seçildi. Tip-1 diyabet dışında ek olarak Sjögren sendromu, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve Graves gibi otoimmün hastalığı mevcut bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca üveit ya da glokom öyküsü bulunan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların çalışmaya kabul edildikleri esnada ayrıntılı göz muayeneleri

gerçekleştirildi. Biyomikroskop cihazı ile ön ve arka segment göz muayeneleri yapıldıktan sonra hastaların her iki gözüne midriyatik damla damlatıldı. Pupil dilatasyonu sonrası fundus kamara cihazı ile fundus fotoğrafları çekildi ve optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile maküler ödemin varlığını araştırmak için çekimler gerçekleştirildi. Muayene bulgularına dayanılarak diyabetik olgular, DRP bulguları mevcut olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sağlıklı kontrol grubunu (grup 3) teşkil eden olguların katılımı için aranan başlıca ölçüt, refraksiyon kusuru dışında ek bir oküler ve sistemik problemin olgularda bulunmamasıydı.

### Kan Numunelerinin Toplanması ve Analiz Edilmesi

Her üç gruba ait katılımcılardan tek seferlik olmak üzere venöz kan alınıp biyokimya tüpüne konuldu. Alınan kan numuneleri 5 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilerek derin dondurucuda -80 °C'de saklandı. Biriktirilen kan numunelerinin tümü biyokimya laboratuvarında ELISA metoduyla aynı zaman dilimi dahilinde tahlil edilerek KA-I ve KA-II otoantikor seviyeleri ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS 13.0.1 (SPSS, Chicago, Illinois, ABD; license no: 9069728, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Turkey) yazılımı kullanıldı. Çalışma gruplarından elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Üç gruptan elde edilen ölçüm değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi (post hoc Tukey testi), niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanıldı. Grup 1'deki olgulardan diyabetik maküla ödemi olan ve olmayan olguların ölçümsel değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanıldı. Diyabetik hastalardaki hemoglobin A1c (HbA1c) seviyeleri ile otoantikor seviyeleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi, tüm çalışma gruplarında elde edilen otoantikor seviyeleri arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testi ile incelendi. Çalışmada ayrıca grup 1 ve 2'de yer alan tüm diyabetik olgular (n=37) ile grup 3'teki sağlıklı gönüllüler (n=38) arasında da KA-I ve KA-II otoantikor seviyeleri bağımsız örneklem t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak  $p \leq 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları grup 1'de  $38,82 \pm 8,85$  (24-58), grup 2'de  $29,75 \pm 10,71$  (13-54) ve grup 3'te  $35,58 \pm 9,44$  (23-54) idi ( $p=0,017$ ). Gruplar arası yaş farklılıkları istatistiksel olarak grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı iken ( $p=0,016$ ), grup 1 ve grup 3 arasında ( $p=0,081$ ) ve grup 2 ve grup 3 arasında ( $p=0,486$ ) ise anlamsızdı. Grup 1'de yer alan toplam 17 hastanın 9'u kadın, grup 2'de yer alan toplam 20 hastanın 8'i kadın ve grup 3'te yer alan toplam 38 sağlıklı gönüllünün 16'sı kadın idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından ise anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ( $p=0,692$ ).

Çalışmadaki diyabetik olguların ortalama diyabet süresi grup 1'de  $18,06 \pm 7,8$  (6-37) yıl, grup 2'de ise  $9,23 \pm 8,6$  (1-34) yıldır ( $p=0,003$ ). Ortalama HbA1c seviyeleri grup 1'de  $9,4 \pm 2,3$  (6-14), grup 2'de ise  $8,8 \pm 2$  (7-15) idi ( $p=0,387$ ).

Çalışmada grup 1, grup 2 ve grup 3'te ölçülen ortalama KA-I otoantikor absorbans değerleri sırasıyla  $0,145 \pm 0,072$ ,

0,117±0,047 ve 0,138±0,061 absorban üitesi (ABSU) idi (p=0,327). Aynı gruplarda elde edilen ortalama KA-II otoantikör absorban değerleri ise sırasıyla 0,253±0,174, 0,155±0,137 ve 0,131±0,085 ABSU idi (p=0,005) (Grafik 1). Gruplar arası KA-II otoantikör seviye farklılıkları grup 1 ile grup 2 arasında (p=0,05) ve grup 1 ile grup 3 arasında (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı iken, grup 2 ile grup 3 arasında (p=0,756) ise anlamsızdı.

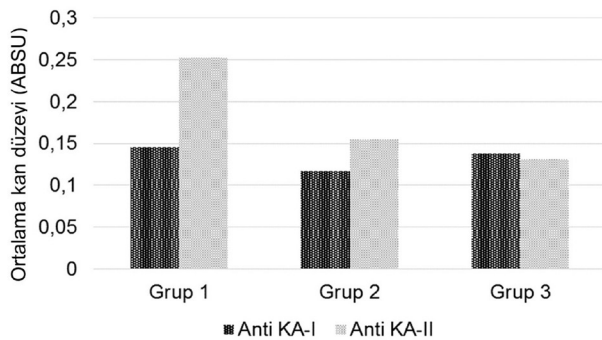
Grup 1'de OKT incelemesinde maküla ödemi tespit edilen (n=8) ve edilmeyen (n=9) gruplar arasında gerek KA-I ve gerekse de KA-II otoantikör seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0,501; p=0,178).

Grup 1 ve grup 2'de yer alan diyabetli hastalardaki HbA1c seviyeleri ile KA-I otoantikör seviyeleri arasında anlamlı bir münasebet bulunamadı (r=0,12; p=0,445). Aynı hastalarda HbA1c ile KA-II otoantikör seviyeleri arasındaki münasebet incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki tespit edildi (r=0,36; p=0,027). Çalışmadaki her üç gruba ait katılımcılardan (n=75) elde edilen KA-I ve KA-II otoantikör seviyeleri arasındaki bağlantının ise anlamsız olduğu görüldü (r=0,146; p=0,212).

Çalışmadaki tüm diyabetik olgular (n=37) ve grup 3'teki sağlıklı gönüllüler (n=38) için ortalama KA-I otoantikör absorban değerleri sırasıyla 0,13±0,06 ve 0,138±0,061 ABSU iken, gruplardaki KA-II otoantikör absorban değerleri ise 0,2±0,161 ve 0,131±0,085 ABSU idi. İstatistiksel olarak diyabetik olan ve olmayan olgular arasında KA-I otoantikör seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık yokken (p=0,578), KA-II otoantikör seviyeleri açısından ise anlamlı bir farklılık mevcuttu (p=0,023).

## Tartışma

İmmün sistem, organizmayı enfeksiyonlarla beraber dış etmenlere karşı koruma vazifesini üstlenen özelleşmiş hücreleri ihtiva eden bir yapıdır. Normal şartlarda immün sistem organizmanın kendi antijenlerine karşı cevap oluşturmamaktadır. Bu durum antijenlere karşı seçici cevapsızlık olarak tanımlanmaktadır. Bu tolerans sisteminin bozulması durumunda ise immün sistem yabancı ve konak antijenik yapı ayırımını yapamamaktadır. Bu durum otoantijenik algılama sonucunda otoimmün cevabın



**Grafik 1.** Çalışmada diyabetik retinopatisi olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) diyabetik hastalarla sağlıklı kontrol grubunda (grup 3) elde edilen serum karbonik anhidraz I ve II otoantikör seviyelerinin kıyas edilmesi

KA: Karbonik anhidraz

tetiklenmesine ve neticede otoimmün hastalıklara sebep olmaktadır.<sup>22,23</sup> Literatüre bakıldığında çeşitli otoimmün hastalıklarda KA izoenzimlerine karşı gelişen otoimmüniteyi ele alan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bunlar içinde akut ön üveit, Graves hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, endometriozis, idiyopatik kronik pankreatit, primer biliyer siroz, tubulointerstisyel nefrit, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit gibi birçok otoimmün hastalıkta KA otoantikörlerinin varlığı tespit edilmiştir.<sup>17,18,19,20,21,24,25,26,27</sup>

Taniguchi ve ark.<sup>20,28</sup> tarafından yapılan iki farklı çalışmada tip-1 diyabet etiopatogenezinde KA enzimine karşı gelişen otoantikörlerin varlığı araştırılmıştır. Bahsedilen her iki çalışmada da tip-1 ve tip-2 diyabetli olgulardaki KA-II otoantikör seviyeleri ölçülmüş ve tip-1 diyabetli olgulardaki KA-II otoantikör seviyelerinin tip-2 diyabetli olgulara nispeten daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>20,28</sup> Bahsedilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar tip-1 diyabetin bir otoimmün endokrinopati olduğunu desteklemiştir. Sadece tip-1 diyabetli olgulari dahil ettiğimiz çalışmamızda KA-II otoantikörlerine ek olarak KA-I otoantikörleri da sağlıklı kontrol grubu ile kıyas edilmiştir. Çalışmamızdaki diyabetik olguların KA-II otoantikörlerinin sağlıklı kontrol grubuna nispeten yüksek çıkması Taniguchi ve ark.<sup>20,28</sup> tarafından yapılan çalışmaları desteklemiştir. Ayrıca çalışmamızda Taniguchi ve ark.<sup>20,28</sup> tarafından yapılan çalışmalardan farklı olarak KA-II otoantikör seviyeleri üzerine DRP varlığının etkisi de incelenmiştir. Bu incelemenin sonucunda DRP'si bulunan tip-1 diyabetli olgulardaki KA-II otoantikör seviyelerinin DRP'si bulunmayan tip-1 diyabetli grup ve sağlıklı kontrol grubuna nispeten istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilediği görülmüştür. di Cesare ve ark.<sup>29</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise tip-1 diyabetli olgulardaki KA-II otoantikör seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna nazaran çok aşikar bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Ancak gerek Taniguchi ve ark.<sup>20,28</sup> gerekse de di Cesare ve ark.<sup>29</sup> tarafından yapılan çalışmalarda DRP varlığının incelenmemiş olması çalışmamızla farklı sonuçlara ulaşmalarında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda tip-1 diyabet varlığında KA-II otoantikör seviyelerindeki artışın DRP mevcudiyetinde daha da aşikar hale geldiği anlaşılmaktadır. Adamus ve Karren<sup>30</sup> tarafından yapılan bir çalışmada KA-II izoenzimine karşı gelişen otoantikörlerin retina dokusunda yer alan KA-II enzim aktivitesini azaltarak hücre içi pH'yı düşüreceği ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum birikimine rol açarak retina hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla KA-II'ye karşı gelişen otoantikörlerin tip-1 diyabet etiopatogenezinin yanı sıra tip-1 diyabete bağlı gelişen retinopatinin etiopatogenezinde de rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda da tip-1 diyabetli olgulardan DRP'ye sahip olanlarda KA-II otoantikör düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olması bu hipotezi destekleyecek bir diğer bulguyu oluşturmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer antikör olan KA-I otoantikör seviyelerinin gerek tip-1 diyabet ve gerekse de DRP varlığında anlamlı bir seviye farklılığı göstermediği tespit edilmiştir.

Literatüre bakıldığında tip-1 diyabetli olgularda DRP gelişimi ile serum KA-I ve KA-II otoantikörleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bu sebeple literatürde bir ilk

olma vasfına sahip çalışmamızda gerek tip-1 diyabet gelişimi gerekse de tip-1 diyabetle alakalı DRP gelişimi ile serum KA-I otoantikörleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. KA-II otoantikörlerinin ise sadece DRP'ye sahip olgularda anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür. Retinanın birçok bölümü ve koryokapillarisite görev yapan KA-II izoenzimlerine karşı gelişen otoantikörlerin mevcudiyeti KA-II disfonksiyonuna ikincil olarak retina dokusundaki patolojik değişikliklere, yani DRP gelişimine, katkı sağlayabilir.

## Sonuç

Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının düşük olması nedeniyle incelenen parametreler arasındaki korelasyonlar etkilenmiş olabilir. Dolayısıyla bu ilişkilerin daha belirgin bir biçimde ortaya çıkarılması için daha geniş katımlı ileri çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2011/131-832), Hasta Onayı: Alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Adem Türk, İrfan Nuhoglu, Cihangir Erem, Konsept: Adem Türk, Ahmet Alver, Ahmet Menteşe, Dizayn: Adem Türk, Ahmet Alver, Ahmet Menteşe, Veri Toplama veya İşleme: Adem Türk, Süleyman Mollamehmetoğlu, Ahmet Alver, Ahmet Menteşe, İrfan Nuhoglu, Cihangir Erem, Analiz veya Yorumlama: Adem Türk, Süleyman Mollamehmetoğlu, Ahmet Alver, Ahmet Menteşe, Halil İbrahim İmamoğlu, Literatür Arama: Adem Türk, Süleyman Mollamehmetoğlu, Yazan: Adem Türk.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma 2010.114.002.9 sayılı Karadeniz Teknik Üniversitesi bilimsel araştırma projesi tarafından desteklendi.

## Kaynaklar

1. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, Karahan SC, Erdol H, Erem C. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina*. 2011;31:602-608.
2. Erdol H, Turk A, Akyol N, Imamoglu HI. The results of intravitreal bevacizumab injections for persistent neovascularizations in proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation therapy. *Retina*. 2010;30:570-577.
3. Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2011;3:48-57.
4. Willis JA, Kutt RS, Brown LJ, Forbes LV, Schmidli RS, Zimmet PZ, MacKay IR, Rowley MJ. Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;33:89-97.
5. Knip M, Kukko M, Kulmala P, Veijola R, Simell O, Akerblom HK, Ilonen J. Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes. *Am J Med Genet*. 2002;115:48-54.
6. İmtaiyaz Hassan M, Shajee B, Waheed A, Ahmad F, Sly WS. Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. *Bioorg Med Chem*. 2013;21:1570-1582.
7. Hageman GS, Zhu XL, Waheed A, Sly WS. Localization of carbonic anhydrase IV in a specific capillary bed of the human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:2716-2720.
8. Wistrand PJ, Schenholm M, Lönnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27:419-428.
9. Linser PJ, Plunkett JA. A role for carbonic anhydrase in early eye morphogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:783-785.
10. 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;78:7190-7194.
11. 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;83:9060-9064.
12. Scott WJ Jr, Lane PD, Randall JL, Schreiner CM. Malformations in nonlimb structures induced by acetazolamide and other inhibitors of carbonic anhydrase. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;429:447-456.
13. Sugrue MF. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:87-112.
14. Dobbs PC, Epstein DL, Anderson PJ. Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:867-870.
15. Wistrand PJ, Garg LC. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:802-806.
16. Jampel HD, Chen X, Chue C, Zack DJ. Expression of carbonic anhydrase isozyme III in the ciliary processes and lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:539-543.
17. 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. *Hepatol Res*. 2004;30:210-213.
18. Turk A, Akyol M, Akyol N, Kola M, Mentese A, Sumer A, Alver A, Erdol H. Serum anti-carbonic anhydrase antibodies and oxidant-antioxidant balance in patients with acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:127-132.
19. Botrè F, Botrè C, Podestà E, Podda M, Invernizzi P. Effect of anti-carbonic anhydrase antibodies on carbonic anhydrases I and II. *Clin Chem*. 2003;49:1221-1223.
20. 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.
21. Nishi H, Tojo A, Onozato ML, Jimbo R, Nangaku M, Uozaki H, Hirano K, Isayama H, Omata M, Kaname S, Fujita T. Anti-carbonic anhydrase II antibody in autoimmune pancreatitis and tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1273-1275.
22. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:37-49.
23. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2001;344:655-664.
24. Alver A, Menteşe A, Karahan SC, Erem C, Keha EE, Arikan MK, Eminağaoğlu MS, Deger O. Increased serum anti-carbonic anhydrase II antibodies in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:287-291.
25. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, Hollingsworth M. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology*. 1996;110:1579-1586.
26. Kiechle FL, Quattrocchi-Longe TM, Brinton DA. Carbonic anhydrase antibody in sera from patients with endometriosis. *Am J Clin Pathol*. 1994;101:611-615.
27. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Kohsaki T, Okamoto N, Onishi S. Diminished cellular immune response to carbonic anhydrase II in patients with Sjögren's syndrome and idiopathic chronic pancreatitis. *JOP*. 2004;5:186-192.
28. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Uchida K, Seino Y. Presence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: proposal of the concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Diabetes Care*. 2001;24:1695-1696.
29. di Cesare E, Previti M, Lombardo F, Mazzù N, di Benedetto A, Cucinotta D. Prevalence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in patients with type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1037:131-132.
30. Adams G, Karren L. Autoimmunity against carbonic anhydrase II affects retinal cell functions in autoimmune retinopathy. *J Autoimmun*. 2009;32:133-139.