



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **FARELERDE DENEYSEL ALERJİK KONJONKTİVİT MODELİ OLUŞTURULMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TOLGA KOCATÜRK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Volkan DAYANIR

**AYDIN-2008**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **FARELERDE DENEYSEL ALERJİK KONJONKTİVİT MODELİ OLUŞTURULMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TOLGA KOCATÜRK

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Volkan DAYANIR

**AYDIN-2008**

## İÇİNDEKİLER

|                                                   | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------|--------------|
| <b>A. Giriş ve amaç</b>                           | <b>1</b>     |
| 1. İmmün sistemin temelleri                       | 1            |
| 2. Majör Histokompatibilite Gen Kompleksi         | 1            |
| 3. İmmün Sistemin Hücreleri                       | 3            |
| 4. Lenfosit Aktivasyonu                           | 10           |
| 5. Hücre-Aracılı İmmünite                         | 10           |
| 6. Hüморal İmmünite                               | 13           |
| 7. İmmünglobulinler                               | 14           |
| 8. Kompleman                                      | 16           |
| 9. Klasik Hipersensitivite Reaksiyonları          | 16           |
| 10. Alerjik Göz Hastalıkları                      | 18           |
| a. Alerjik Rinokonjonktivit (Hay Fever)           | 19           |
| b. Akut Anaflaktik Reaksiyon                      | 25           |
| c. Dev Papiller Konjonktivit                      | 25           |
| d. Vernal Keratokonjonktivit                      | 25           |
| e. Kontakt Lens Bağımlı Dev Papiller Konjonktivit | 29           |
| f. Atopik Keratokonjonktivit                      | 31           |
| g. Kontakt Alerji                                 | 34           |
| h. Mikrobiyoalerjik Hastalık                      | 36           |
| i. Filiktenüler Keratokonjonktivit                | 37           |
| <b>B. Gereç ve Yöntem</b>                         | <b>38</b>    |
| <b>C. Bulgular</b>                                | <b>42</b>    |
| <b>D. Tartışma</b>                                | <b>44</b>    |
| <b>E. Sonuç ve öneriler</b>                       | <b>46</b>    |
| <b>F. Özet</b>                                    | <b>47</b>    |
| <b>G. İngilizce isim ve özet</b>                  | <b>48</b>    |
| <b>H. Kaynaklar</b>                               | <b>49</b>    |

## **A. GİRİŞ VE AMAÇ**

Bu tezin amacı, farelerde Tip I alerjik konjonktivit modeli yaratarak, bunun geçerliliğini göstermektir. Böylece ileride tasarlanacak alerjik konjonktivit çalışmaları için alt yapı hazırlanması planlanmıştır. Bu amaçla insan bağışıklık sistemi incelenecek, gözle ilişkisi incelenecek ve yapılan hayvan modeli anlatılacaktır.

### **1. İMMÜN SİSTEMİN TEMELLERİ**

İmmünite, insanı yabancı moleküllerden, mikrobial invazyondan, neoplaziden koruyan aktif mekanizmaları içerir. Doğuştan varolan (innate) immünite, genetik olarak belirlenir ve tekrarlayan uyarımlar sonucu değişikliğe uğramaz. Fagositler ve doğal katil (natural killer) hücreler kadar, akut faz proteinleri (C-reaktif protein gibi), lizozom ve kompleman gibi çözüner faktörler savunmanın ilk hattını oluşturur. Doğuştan gelen doğal immün sistem nonspesifiktir. Diğer yandan, edinilmiş immünite ise adaptif tiptedir ve ilk kez uyarımla karşılaştıktan sonra gelişir ve tekrarlayan uyarımlarla da güçlenir. İmmünitenin bu formunun en önemli özelliği spesifik olması ve hafızaya sahip olmasıdır (1).

Bütün immünite ile ilişkili hücreler, ortak bir pluripotent kök hücreden gelişmişlerdir. Bu kök hücreler lenfoid ve myeloid serileri oluşturacak kök hücrelere dönüşürler. Belirli bir koloni stimüle edici faktör varlığında bu hücreler de lenfoid ve myeloid serinin çeşitli alt hücre tiplerine dönüşürler. Lenfoid hücre grubu, T hücreler, B hücreler ve geniş granüler hücreler (üçüncü popülasyon hücreleri) gibi lenfositleri içerir. Myeloid hücre grubu ise eritrositler, monositler/makrofajlar, polimorfonükleer granülositler (nötrofiller, bazofiller, eozinofiller), megakaryositler/plateletler ve mast hücreleri gibi nonlenfoid hücrelerden oluşurlar. Kemik iliği, bu hücre tiplerinin çoğunun matürasyonun gerçekleştiği bölgedir. Büyük bir istisna olarak; T hücreler, kemik iliğini terk ederler ve timus etkisinde olgunlaşırlar. İmmün sistemin hücre tiplerini ve fonksiyonlarını tartışmaya devam etmeden önce, immüniteyle ilintili olan 2 önemli konudan bahsedilecektir: majör histokompatibilite gen kompleksi (MHC) ve hücre belirteçleri.

### **2. MAJÖR HİSTOKOMPATİBİLİTE GEN KOMPLEKSİ**

Alloantijenler, tür içindeki bireyler arasında (intraspecies) değişkenlik gösteren antijenlerdir. Histokompatibilite antijenleri, allojenik doku greftlerinin reddinde rol oynayan alloantijenlerdir. Yüzey molekülleri, insan genomunda MHC içinde kodlanmıştır. Bu lokalize bir grup gen, immünite, tolerans ve greft reddinde önemli roller oynayan, hücre yüzeyindeki antijenleri kodlar. İnsan lökosit antijenleri (HLA), insan MHC'lerine verilen addır. HLA

bölgesi 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Buna ek olarak, genom boyunca kodlanmış olan ve immün cevaptaki rolü daha az açıklanabilmiş olan minör histokompatibilite antijenleri de kodlanmaktadır. MHC'nin gen ürünleri 3 temel sınıfa ayrılır (2).

**a. Klas I Moleküller**

Bu antijenler, T hücreler, B hücreler ve plateletler dahil olmak üzere hemen hemen bütün çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Ancak, olgun kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde bulunmazlar. HLA-A, HLA-B ve HLA-C'nin ürünleridir. Her birey, serolojik olarak belirlenmiş olan 6 adet HLA-A, HLA-B ve HLA-C antijeni taşır.

**b. Klas II Moleküller**

Bu antijenler, DR, DQ ve DP gibi alt bölgeleri de içeren, HLA-D bölgesinin ürünleridir. Klas II determinantları kodlayan HLA-D bölgesinin genleri immün cevap (Immun response-Ir) genleri olarak bilinir. Sıklıkla immünite ilişkili (Immun associated-Ia)antijenler olarak adlandırılan Klas II molekülleri, antijen sunan hücrelerin (monositler/makrofajlar, Langerhans hücreleri, dentritic hücreler), B lenfositlerin ve aktive edilmiş T lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilirler. İmmün supresör (Is) genler de ayrıca HLA-DQ bölgesinde bulunur.

**c. Klas III Moleküller**

Bu antijenler, kompleman komponentlerini C4, C2 ve faktör B'yi içerirler. HLA antijenleri direk olarak hastalığa neden olmamalarına rağmen, belirli HLA tiplerinin (HLA-B27 ve ankilozan spondilit), belirli otoimmün hastalıklara predispozisyonu arttırdığı bilinmektedir. Mekanizma açık olarak bilinmemekle beraber, immunolojik değişkenliklere neden olduğu bilinmektedir.

**d. Yüzey Belirteçleri**

Hücre yüzey molekülleri, spesifik monoklonal antikorlar sayesinde tanımlanabilirler. Standart bir bilimsel adlandırma için CD sistemi olarak adlandırılan bir sistem geliştirilmiştir. Yüzey belirteçleri, hücrelerin immün tiplendirmesi, matürasyon derecelendirmeleri ve immün aktivitelerini belirlemek için kullanılabilir bir sistemdir.

**e. T hücre belirteçleri**

T hücre belirteçleri CD2, CD5 ve CD7'dir. CD2'ler T hücrelerinin koyun eritrositlerine bağlanıp rozet formasyonu oluşturmalarından sorumludur; B hücreleri bunu yapamazlar. Bu, T hücrelerini ayırmayı sağlayan temel bir belirteçtir.

T hücre antijen reseptörü (TCR), kesin bir T hücre belirteçidir.<sup>3</sup> İki tipte TCR vardır, TCR1 ve TCR2. TCR2 en yaygın olarak kullanılanıdır; T hücrelerinin %95'inin yüzeyinde bulunur. TCR2, bir heterodimer oluşturacak şekilde birbirlerine bağlı olan, 2 peptid zincirinden, alfa ve beta, oluşur. Bu CD3 molekülüne eşlik ederek, TCR2 reseptör kompleksini oluşturur. TCR1 benzer yapıya sahiptir, ancak, gamma ve delta olarak adlandırılmış olan polipeptidler içerir.

TCR2 grubu, CD4 + (yardımcı T hücreler) ve CD8 + (supresör/sitotoksik T hücreler) olan 2 hücre grubuna ayrılabilir. Yardımcı T hücreler, klas II moleküllerinin eşlik ettiği antijenleri tanır. T ve B hücrelerin diferansiasyonu, supresör/sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonları, lenfokinlerin üretimleri CD4 + hücrelerin fonksiyonları arasında sayılabilir. Ayrıca eritropoezin regülasyonunda da rol oynarlar. CD 8 +'e eşlik eden TCR2 hücreler, supresör/sitotoksik T hücrelerdir. Bu hücreler, klas I moleküllerine eşlik eden antijenleri tanırlar ve sitotoksik hücreler olarak fonksiyon gösterirler. Ayrıca, T ve B hücre fonksiyonlarını baskırlar.

#### **f. B hücre belirteçleri**

Klasik B hücre belirteci, kendilerinin ürettikleri yüzey immunoglobulinleridir. Bu immunoglobulinler, antijenler için B hücre reseptörü olarak işlev görürler. Dolaşımdaki B hücrelerinin yüzeyindeki immunoglobulinler, IgM ve IgD molekülleridir. CD19, CD20 ve CD22, B hücrelerini tanımlamada yaygın olarak kullanılan belirteçlerdir (3). Diğer belirteçleri ise, T hücreleriyle kooperasyonda önemli olan MHC klas II antijenleri, kompleman reseptörleri CR1 (C3b için), CR2 (C3d için), CD5 (T hücrelerinin de yüzeyinde eksprese edilir) ve Ig G'nin Fc parçası için yüzey reseptörleridir.

### **3 İMMÜN SİSTEMİN HÜCRELERİ**

#### **a. Lenfositler**

T hücreler immün cevabı regüle ederler; hücre-aracılı immünitede ve B hücrelerinden indüklenmiş antikör üretiminde majör role sahiptirler. T hücre prekürsörleri, yolk sac'deki fetal karaciğerdeki kök hücrelerden (daha sonraki prenatal gelişimde ise kemik iliğinden) köken alırlar. Bu immatür hücreler, matürasyonun devam edeceği, timusa, göç ederler. Matür lenfositler dolaşım ile dalağa, lenf nodlarına, tonsillere ve kapsüllü olmayan lenfoid dokulara giderler. Daha sonra, mukoza-ilişkili lenfoid dokuya (mucosa-associated lymphoid tissue-MALT), bronşlara (BALT) ve konjonktivaya (CALT) göç ederler. Lenfositler, total dolaşımdaki lökositlerin %20'sini oluşturur. Matür T lenfositler ise

periferdeki kan lenfositlerinin %70-80'ini oluşturur. Lenf nodlarında, T hücreleri, B hücrelerinin germinal merkezleri etrafında, derin parakortikal alanlara ve dalağın beyaz pulpasındaki periarteriolar alanlara yerleşirler. T hücre havuzu, yıllar boyunca, antijen sürümü ile sayıları artan ve periferik lenfoid organlara yerleşmiş olan, uzun-ömürlü T hücreleri ile gelişerek devamlılığını korur. Temel olarak 2 T lenfosit alt tipi bulunur; yardımcı T hücreleri ve supresör/sitotoksik T hücreleri.

#### **b. Yardımcı T Hücreleri**

Yardımcı T hücreleri CD4<sup>+</sup> lenfositlerdir. Klas II sınırlıdır; makrofajlar gibi antijen-sunan hücreler (antigen-presenting cells-APC)'in yüzeyindeki klas II moleküllere bağlı olarak sunulan antijenlere karşı cevap üretirler. CD4 molekülleri, APC'lerin yüzeyindeki klas II (HLA-DR, -DQ, veya -DP) moleküllerine bağlanabilirler. Bu, TCR'nin antijenle sıkı olarak bağlanmasını sağlar. Yardımcı T hücreleri, regülatör/modülatör hücreler olarak fonksiyon gösterirler. Bu CD 4 + hücreler, T ve B hücrelerinin immün cevabını pozitif tonda indüklerler, yardımcı fonksiyon gösterirler ve CD 29 + 'dirler. Bu hücreler, B hücrelerinin antikor üretimini de indükler. CD 4 + hücrelerin bir kısmı, supresör-indükleyici fonksiyonu olan (B hücrelerinin antikor üretimini baskılayan, CD 8 + hücrelerinin, supresör/sitotoksik fonksiyonu indükleyen) CD 45R + 'dir (4).

#### **c. Supresör/Sitotoksik T Hücreleri**

Supresör/sitotoksik T hücreleri CD 8 + 'dirler ve klas I ile sınırlandırılmışlardır (sitotoksik T hücreleri, klas I eşliğinde [HLA-A, -B, -C] sunulan antijenleri tanır). CD 8 + hücreler, APC'lerin klas I moleküllerine bağlanırlar. Bu, APC'lerin yüzeyinde antijene bağlanmış olan TCR'yi stabilize eder. Bu durum oluşursa, hedef hücre lizise uğrar. Bu hücreler, intraselüler parazit ve virüslere karşı oldukça önemli rol oynarlar. Supresör hücreler, T ve B hücreler üzerine down-regülatör olarak rol oynarlar. Supresör/sitotoksik T hücreleri, CD 45 + olan T hücreleri tarafından aktive edilebilirler. Henüz, CD 8 + olan, supresör ve sitotoksik T hücrelerini ayıracı bir yüzey belirteci tespit edilememiştir. Yardımcı T hücreleri dolaşımdaki lenfositlerin %45'ini; supresör/sitotoksik T hücreleri ise dolaşımdaki lenfositlerin %25'ini oluşturur. Buna göre, normal T yardımcı hücrelerin, supresör T hücrelerine oranı ise 1,8 olarak karşımıza çıkar.

#### **d. B Lenfositler**

B hücreleri, humoral immüniteden (antikorlar aracılığıyla meydana gelen bağışıklık) sorumludurlar. B lenfositler, kemik iliğindeki prekürsör bir hücreden köken alırlar.

Kuşlarda ise Fabricius Bursa'sından köken aldıkları için “B hücreleri” denmiştir. Matür B hücreleri, antijenlere karşı reseptör gibi davranan yüzey immünglobülinleri eksprese ederler. Her B hücresi sadece tek bir tipte immünglobülinin ağır ve hafif zincirinin değişken bölgelerini üretir. Bu nedenle, her B hücresi sadece tek bir tipteki antijene spesifiktir.

B hücreleri dolaşımdaki lenfositlerin %10 ile %15'ini oluştururlar. Lenf nodlarında, B hücreleri, kortikal germinal merkezlerde medüller korda yerleşmişlerdir. B hücreleri, dalağın beyaz pulpasındaki primer ve sekonder germinal merkezlerde yerleşmişlerdir. Antijenle uyarıldığında, matür B hücreleri, antikor üreten plazma hücrelerine veya hafıza hücrelerine dönüşebilirler. Bu primer cevap olarak bilinir. Hafıza hücreleri, uzun süre yaşarlar ve aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında amplifiye edilmiş olarak sekonder cevap verirler. Hafıza hücreleri antijen reseptörlerine yüksek afinite gösterirler ve B hücrelerinden daha erken dönemde Ig G üretmeye eğilimlidirler (5). Plazma hücreleri, dokularda yerleşmiştir ve dolaşımda önemli bulunmazlar. Bu hücreler, kromatinin çembersi bir paternde yerleşmiş olduğu, eksantrik yuvarlak bir nukleusa sahiptirler. Sitoplazma bazofiliktir; endoplazmik retikulum, antikor sentezinde önemli rol oynayan RNA yönünden zengindir. Her plazma hücresi, belirli bir antijene spesifik olan, sadece belirli bir sınıf antikoru üretebilir.

#### **e. Üçüncü Popülasyon Hücreler**

Üçüncü popülasyon hücreleri periferik kan lenfositlerinin %5 ile %10'unu oluştururlar. Bu hücreler tipik olarak granüler bir morfolojiye sahiptir ve geniş granüllü lenfositler olarak adlandırılır. T ve B lenfositlerin sahip olduğu olağan lenfosit antijen reseptörlerinden (TCR ve immünoglobülin) yoksunlardır. Bu nedenle non-T ve non-B veya boş hücreler (null cells) olarak bilinirler (3). Bu hücre grubu için spesifik belirteç ise CD 16'dır. Üçüncü popülasyon hücreler, T hücreleri ile belli ortak belirteçlere (CD2, CD7) sahiptirler. Üçüncü popülasyon hücreler ayrıca interlökin-2 (IL-2) reseptörleri eksprese ederler ve dolayısıyla IL-2 tarafından aktive edilirler. Üçüncü popülasyon hücreler, olasılıkla kemik iliğinde gelişirler, fakat diferansiasyon basamakları kesin olarak belirlenmiş değildir.

Geniş granüler lenfositler, belli tümör hücrelerini ve virüs ile infekte hücreleri doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre aktivitesi ile öldürebilirler. Hedef hücreler, antikor-ilişkili hücre-aracılı sitotoksiste (K hücreleri) tarafından Ig G ile prime edilirler. Ayrıca, bu hücreler, immün sistem regülasyonu için önemli olan sitokinleri (interferon- $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) salabilirler.

#### **f. Doğal Öldürücü (Natural Killer-NK) Hücreler**

Doğal öldürücü aktivitesi, antikor aracılı olmayan, fagositik olmayan, daha önceden bir temas olmasını gerektirmeyen bir öldürmeyi tanımlar. NK'lar enfekte veya neoplazik hücre yüzeylerindeki değişiklikleri tanıyabilirler ve bu hücreler bağlanıp lizislerine neden olurlar (sitotoksiste). “Doğal öldürücü” terimi, özel bir hücre türünü değil bir fonksiyonu tanımlar. Geniş granüler lenfositler, en önemli NK hücreleridir; ayrıca antikor-ilişkili hücre-aracılı sitotoksiste fonksiyonu da bulunur. Diğer NK hücre tipleri ise makrofaj ve monositlerdir.

#### **g. Öldürücü (Killer-K) Hücreler**

K hücreleri, antikor-ilişkili hücre-aracılı sitotoksistede rol alırlar. K hücreleri, hedef hücrelerin yüzeyindeki Ig G'nin Fc kısmına bağlanmayı sağlayan, yüzeyel Fc reseptörlerine sahiptirler. Bağlanma sonucu ise hücre lizisidir.

#### **h. Monositler/Makrofajlar**

Monositler, monosit kolonize edici faktör (monocyte colony-stimulating factor [M-CSF]), granülosit/makrofaj kolonize edici faktör (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]) ve IL-3 (multi-CSF) etkisi ile kemik iliğindeki myeloid prekürsör hücrelerden köken alırlar.

Matür monositler kanda dolaşırlar (periferik kandaki lökositlerin %3 ile %8'ini oluşturur) ve makrofajlar olarak adlandırıldıkları periferik dokulara göç ederler. Doku makrofajlarının alışılmış yerleri arasında deri, bağ dokusu, perivasküler bağ dokusu, periton, plevra, sinovya, akciğer, dalak ve lenf nodları sayılabilir. Karaciğerde, Kupffer hücreleri olarak; kemikte, osteoklastlar olarak ve santral sinir sisteminde mikroglyalar olarak bilinirler. Makrofajlar immün cevapta oldukça önemli role sahiptirler. Fc reseptörleri aracılığıyla hedef hücreye bağlı olan antikorun Fc kısmına bağlanarak veya kompleman reseptörleri aracılığıyla hedef hücre üzerindeki komplemana bağlanarak veya opsonizasyon olmadan içlerine alarak fagositik bir hücre gibi davranabilirler (içlerine çeker ve yok ederler). Bu sitotoksiste değildir. Bu terim olarak bir sitotoksiste olayı değildir. Bununla birlikte, makrofajlarda NK aktivitesi de vardır. Makrofajlar, lenfositlere antijen sunma özellikleri yönünden önemlidirler. Ayrıca, monokin üretimde immünoregülatuar olarak da rol alırlar. En önemli örnek; makrofajlardan salınan IL-1 tarafından T hücre aktivasyonunun kontrol edilmesidir. Tümör nekrozis faktör (TNF), diğer önemli bir monokindir. Makrofajlar klas II yüzey moleküllerine sahiptirler; aktivasyonla bu moleküllerin ekspresyonu da artar. Fc reseptörlerine ve

kompleman reseptörlerine (CR1 ve CR3) ek olarak; makrofajlar, mirasyon inhibe edici faktör (migration inhibitory factor [MIF]) için ve makrofaj aktivasyonunda rol oynayan makrofaj aktive edici faktör (macrophage activation factor [MAF]), IFN- $\gamma$  ve diğer lenfokinler için yüzey reseptörlerine sahiptirler. IL 4 ve transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor- $\beta$  [TGF- $\beta$ ]) makrofaj aktivasyonunu antagonize ederler.

#### **i. Granülositler**

Granülositler, kemik iliğindeki prekürsör hücrelerden köken alırlar ve nötrofilleri, eozinofilleri ve bazofilleri içerirler. Granülositler, total kan lökositlerinin %60 ile %70'ini oluşturacak şekilde dolaşımda bulunurlar. Ayrıca ekstrasvasküler dokularda da bulunurlar.

#### **j. Nötrofiller**

Nötrofiller, granülosit popülasyonunun %90'ını oluştururlar. Nötrofiller dolaşımda oldukça kısa bir süre bulunurlar, yarılanma ömürleri 6 ile 7 saat kadardır. Ekstrasvasküler dokularda daha uzun süre kalırlar, 1 ile 4 gün sonra ölürler. Nötrofiller, C5a için ve diğer kemotaktik faktörler için reseptör eksprese ederler. Bu kemotaktik faktörler, nötrofillerin kandan ekstrasvasküler dokulara migrasyonunu (marjinasyon ve diapedez aracılığıyla) stimüle ederler. Nötrofiller ayrıca Ig G için Fc reseptörlerini ve C3b için reseptörler eksprese ederler. Bunlar mikroorganizmalara bağlanmayı ve fagositozu kolaylaştırırlar. Fagosit edilen mikroorganizmalar fagozom olarak adlandırılan vakuollerin içinde toplanırlar. Yabancı mikroorganizmalar, fagozomlarla lizozomların birleşmesiyle oluşan fagolizozomlarda sindirilir. Lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen tip 1 (Lymphocyte function-associated antigen type 1 [LFA-1]), bütün lökositlerin üzerinde olduğu gibi nötrofillerin üzerinde de bulunur. LFA-1, lökositler ve diğer hücreler arasındaki interselüler adezyonlarda aracılık eder (antijen spesifitesi olmadan). Nötrofiller, asit hidrolazlar, myeloperoksidaz, elastaz, lizozim (muramidaz) ve diğer enzimleri içeren primer granüllere (lizozomlar) sahiptirler. Aynı zamanda, laktoferrin, lizozim, kollajenaz gibi enzimleri içeren sekonder granüller de vardır. Nötrofiller tip III reaksiyonda önemlidirler; immün komplekslerin Fc kısmına bağlanırlar ve degranülasyon olayı bunu takip eder.

#### **k. Eozinofiller**

Eozinofiller, kandaki lökositlerin %2 ile %5'ini oluşturur. Bu granülositler iki loblu nükleusa ve çok miktarda asidofilik granüle sahiptirler. Eozinofillerin, histaminaz (histamini inaktive eder), arilsülfataz (anaflaksin yavaş etki eden maddesini [slow-reacting substance of anaphylaxis-SRS-A], inaktive eder) ve fosfolipaz D gibi anti-inflamatuvar

enzimler bulundurmaları nedeniyle, klasik olarak immün regülasyonun sınırlandırılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak bugün, eozinofillerin alerjik ve inflamatuvar süreçlerde daha aktif rol oynadıkları bilinmektedir.

Eozinofiller kompleman fragmanları için ve Ig G, Ig M ve Ig E'nin Fc kısmı için reseptörlere sahiptirler. Eozinofiller, platelet aktive edici faktör (PAF) ve anafilaksinin eozinofilik kemotaktik faktörü (ECF-A) için kemotaktiktir; bu iki faktör de mast hücreleri tarafından üretilir. Eozinofillerin fagositoz özelliğine sahip olmalarının yanı sıra (degranülasyon yaparak) sitotoksik aktiviteleri de vardır. Eozinofilik granüller, eozinofilik majör temel protein (eosinophilic major basic protein-EMBP), eozinofilik katyonik protein ve eozinofil peroksidaz gibi sitotoksik temel yüklü proteinler içerir. Bunlardan her biri, schistozomlar ve diğer parazitler için toksiktir. EMBP, özellikle astma ve vernal keratokonjonktivit gibi alerjik hastalıklarda mast hücrelerinin degranülasyonunu stimüle etmeleri ve bulundukları dokuyu hasara uğramaları nedeniyle önemlidir.<sup>6</sup> Eozinofiller, lipid derivesi olan mediatörler (lökotrien C4 ve PAF gibi) oluştururlar.

#### **l. Bazofiller**

Bazofiller dolaşımdaki lökositlerin %0.2'sinden daha azını oluştururlar. Ayrıca dokularda da bulunurlar ve mast hücreleri gibi alerjik mekanizmalarda ve kutanöz bazofil hipersensitivitesinde (Jones-Mote) rol oynarlar. Bazofillerin yüzeyindeki Ig E reseptörleri Ig E'leri bağlar. Antijen bağlanması, tıpkı mast hücrelerindeki gibi, inflamatuvar mediatörlerin salınmasını uyarır.

#### **m. Mast Hücreleri**

Doku mast hücreleri tip I hipersensitivite reaksiyonlarında majör role sahiptirler. Mast hücre membranında 500.000 kadar Ig E reseptörü (%10'u in vivo olarak doldurulmuş halde) bulunur (7). Ig E molekülünün Fc fraksiyonu, Fab kısmını antijenle bağlanmak için açıkta bırakacak şekilde, bu reseptörler bağlanır. Ardından antijen bağlanması, kalsiyum girişini takiben hemen sonra mast hücreleri preforme mediatörlerini (histamin, ECF-A, nötrofil kemotaktik faktör) salarlar. Buna ilave olarak, araşidonik asit yolu uyarılır, prostoglandinlerin ve lökotrienlerin de novo sentezi gerçekleşir. Güçlü bir eozinofilik kemotaktik faktör olan PAF da üretilir. Mast hücre degranülasyonunun, deri testlerinde erken evrede gerçekleşen akut-faz (wheal and flare response) cevabından; araşidonik asit metabolitlerinin de geç-faz cevabından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Negatif geri besleme mekanizmaları, reaksiyonların kontrol altında devam etmesini sağlar. Salınan histaminin, mast hücre yüzeyindeki histamin reseptörlerine bağlanması, ATP'yi siklik AMP'ye (cAMP) dönüştüren adenil siklazı aktive eder. Artmış cAMP, negatif geri besleme kontrolü oluşturur ve mast hücre degranülasyonunu durdurur.

Beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu ve belirli prostoglandinler de adenil siklazı aktive ederler ve cAMP seviyelerini arttırmırlar. Fosfodiesteraz enzimi cAMP'yi yıkar; teofilin gibi fosfodiesteraz inhibitörleri alerjik hastalıklarda cAMP'nin seviyelerini korumada etkili olur.

Alfa-adrenerjik reseptör uyarısı ise cAMP seviyelerini azaltır. Siklik GMP (cGMP) de, cAMP'nin zıt yönünde etki göstererek mast hücre cevabını modüle eder. Artmış cGMP seviyeleri mast hücre degranülasyonunu dolayısıyla mediatör salınımını uyarır. Kolinerjik uyarı cGMP'nin konsantrasyonunu arttırır.

#### **n. Antijen Sunan Hücreler**

T hücreleri serbest antijenleri tanıyamazlar. Supresör/sitotoksik T hücreleri, hedef hücrelerin yüzeyindeki MHC klas I molekülleri eşliğindeki antijenleri tanırlar. Yardımcı T hücreleri ise APC'lerin yüzeyindeki MHC klas II molekülleri ile sunulmuş olan antijenleri tanırlar.

APC'ler, işlendikten sonra, HLA klas II molekülleri eşliğinde sunulacak olan antijenleri toplarlar. Bu, yardımcı T hücrelerinin antijene bağlanıp aktive olmalarıyla sonuçlanır. Fagositler (monositler/makrofajlar), B hücreleri ve dendritik hücreler (langerhans hücreleri) klas II ile sınırlı yardımcı T hücrelerine antijen sunabilir. Buna ilave olarak, normalde klas II MHC antijenini eksprese etmeyen hücreler, IFN- $\gamma$  ve TNH gibi mediatörler tarafından indüklenerek, yüzeylerinde klas II MCH molekülleri eksprese edebilirler ve T hücrelerine antijen sunar hale gelirler. Bu durum otoimmün hastalıklarda rol oynar.

Langerhans hücreleri, kemik iliğinden köken alan hücrelerdir, normalde epidermis, konjonktiva ve korneal limbusta bulunurlar. Karakteristik olarak sitoplazmalarında Birbeck granüllerine sahiptirler. Bu hücreler afferent lenfatikler yoluyla lokal lenf nodlarına göç ederler; buralarda parakortikal bölgelerde toplanırlar, T hücreleriyle interdigitasyon yaparlar (interdigitating dendritic cells). Böylece, drene olan lenf nodlarında, T hücrelerine antijen sunulmuş olur. Langerhans hücreleri klas II MHC molekülleri yönünden oldukça zengindir ve bu nedenle CD 4 + hücrelere antijen sunumu yapmakla görevlidirler.

#### 4. LENFOSİT AKTİVASYONU

T ve B lenfositlerin aktivasyonu için anahtar nokta antijenin bağlanmasıdır. Antijen, APC'ler tarafından işlenir ve antijenik peptid (epitop) halinde yüzeylerindeki klas II MHC molekülleri eşliğinde sunulurlar. Bu yardımcı T hücre reseptörü tarafından tanınır (ilk sinyal), yardımcı T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu ile sonuçlanır. Bu süreç makrofajlar tarafından üretilen IL-1 (ikinci sinyal) tarafından güçlendirilir. Yardımcı T hücrelerinin sayısının ve fonksiyonlarının artması, sitotoksik T hücrelerini, diğer efektör hücreleri ve B hücre diferansiasyonunu indükler. Ayrıca, B hücreleri (T hücreleri yokken) direk olarak serbest antijenleri ve APC'ler üzerinde yüzey immünglobülinleri ile sunulan antijenleri tanır. Bununla birlikte, T hücreleri, tam bir B hücre cevabı için gereklidir ki bunun sonucunda da B hücre stimülasyonu, plazma hücre diferansiasyonu, antikor üretimi ve hafıza hücreleri oluşur. Yüzeylerinde spesifik antijen reseptörleri bulunan T ve B lenfositler, ilk uyarı geldiğinde hem proliferer olurlar ve hem de diğer efektör hücrelere (B hücrelerden plazma hücrelerine ve T hücrelerden de yardımcı ve/veya supresör/sitotoksik hücrelere) ve hafıza hücrelerine (hafıza B hücreleri, hafıza T hücreleri) diferansiye olurlar. Başlangıçtaki bu cevap, primer cevap olarak adlandırılır. Hafıza hücreleri, uzun süre yaşarlar ve aynı antijen ile karşılaşıldığında cevap oluştururlar. Hafıza hücreleri tekrar aynı belirli bir antijenle karşılaştıklarında, daha etkili ve güçlü bir cevap oluşturabilirler ki buna da sekonder cevap denir. Efektör ve hafıza hücreleri öncekine göre çok daha fazla sayıda olmak üzere, tekrar üretilir. Sekonder cevapta antikorlar da (ağırlıklı olarak Ig G) daha hızlı bir biçimde üretilirler, yüksek titrelere erişirler; primer cevaptakine göre antijene daha fazla afinite gösterirler.

Aktivasyon yüzey belirteçlerinde değişiklikler neden olur. IL-2 reseptörleri ve klas II (HLA-DR) molekülleri T hücre aktivasyonu ile eksprese edilirler ve bu aktivasyon için majör belirteçlerdir. B hücre aktivasyon belirteçleri ise; IL-2, -3, -4, -5, -6 reseptörleri ile transferin ve HLA-DR (klas II) molekülleridir.

#### 5. HÜCRE-ARACILI İMMÜNİTE

Hücre-aracılı immünite (cell-mediated immunity-CMI) terimi, antikorların da rol aldığı ancak ağırlıklı olarak hücresel ilişkilerin esas olduğu mekanizmaları işaret eder. Hücre-aracılı immünite de anahtar oyuncu, yardımcı T hücreleridir. Spesifik bir antijenle aktive edildiklerinde, bir çok immün hücrenin aktivitesini modüle ederler. B hücreler, antikor üretmeleri için uyarılır; sitotoksik T hücreleri, NK hücreleri, K hücreleri, makrofajlar ve granülositler yardımcı T hücreler tarafından etkilenir ve hücre-aracılı cevaba katılırlar. Bu

hücreler tarafından üretilen sitokinler, immün süreçleri etkilerler. Supresör T hücre fonksiyonları B hücre aktivitelerini ve diğer T hücrelerin fonksiyonlarını azaltırlar. CMI'nin majör komponentleri, antijen sunumu, lenfosit aktivasyonu, hücre-aracılı sitotoksiste, makrofaj aktivasyonu ve sitokin üretimini içerir.

**a. Hücre-Aracılı Sitotoksiste**

Lenfoid ve bazı miyeloid hücreler, hedef hücelere bağlanıp lizise uğratırlar (fagositoz değil). Sitotoksiste, üç temel mekanizma ile oluşur; sitotoksik T hücre aktivasyonu, antikor-bağımlı hücre-aracılı sitotoksiste ve doğal öldürücü aktivitesi (natural killer-NK activity).

**b. Sitotoksik T Hücre Aktivitesi**

Sitotoksik T hücreleri, T hücre reseptörleri aracılığıyla, hedef hücrelerin yüzeyindeki klas I MHC molekülüne bağlı antijenleri tanırlar; sonuçta hedef hücre lizise uğrar. Sitotoksik hücrelerin hemen tamamı yakını CD 8 + olmasına rağmen, %10'unda da CD 4 +'dir, yani klas II sınırlıdır. Sitotoksik T hücrelerinin önemli görevi virüs ile infekte hücrelerin eliminasyonudur.

**c. Antikor-Bağımlı Hücre-Aracılı Sitotoksiste**

Sitotoksistenin bu formunda yüzeylerinde Fc reseptörleri bulunan K hücreleri bulunur. K hücrelerinin Fc reseptörü, hedef hücrenin yüzeyinde bulunan antijene bağlı olan Ig G'nin açığındaki Fc kısmına bağlanır, olay lizis ile sonlanır. Fc reseptörleri, makrofajların, nötrofillerin ve geniş granüler lenfositlerin (large granular lymphocytes-LGL)üzerinde bulunur.

**d. Doğal Öldürücü Aktivitesi (Natural Killer-NK Activity)**

Çoğu NK hücresi LGL'dir. Bunlar, hedef hücre yüzeyinde bulunan nonspesifik ve MHC'lerle sunulmamış olan determinantları tanır ve lizisi indüklerler. Lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücreler (Lymphokine-activated killer cells-LAK), IL-2'nin yüksek konsantrasyonlarında aktive edilirler; bu hücrelerde ayrıca NK aktivitesi de görülür. K ve NK aktivitesi bu tür bazı hücrelerin önemli bir özelliğidir.

**e. CMI'da Makrofaj Fonksiyonları**

Makrofajlar, işlenmiş antijenlerin sunulması ve IL-1 üretimi ile lenfosit aktivasyonunun başlatılmasında rol alır. Makrofajlar ayrıca efektör hücrelerdir. Aktive edilmiş yardımcı T hücreleri, makrofaj stimülasyonu ile sonuçlanan, makrofaj aktive edici faktör (IFN- $\gamma$ ) ve migrasyon inhibe edici faktör gibi lenfokinleri salarlar. Makrofajların

efektör fonksiyonları oldukça fazladır. Makrofajlar, inflamasyon ve ateşte, mikrobisidal ve tümorisidal aktivitede, doku hasarı ve tamirinde rol oynarlar. Bu fonksiyonlar, fagositoz, NK aktivitesi, monokinler (IL-1, TNF gibi), enzimler (asit hidrolaz, proteaz, lizozim, elastaz, hyaluronidaz, kollajenaz), oksidatif mekanizma ürünleri ( $H_2O_2$ ), kompleman ve prostoglandinler gibi çok çeşitli mekanizmalar ve araçlarla gerçekleşir.

#### **f. Sitokinler**

Sitokinler (8), lenfokin ve monokinleri içerir; sırasıyla lenfositler (primer olarak T lenfositler ve B lenfositler) ve makrofajlar tarafından üretilirler. Sitokiler, ayrıca, diğer hücreler (NK, LGL) tarafından salınan mediatörleri de içerirler. Bu çözünebilen moleküller, interselüler mediatörlerdir ve immün cevabı oluşturan hücrelerin aksiyon ve interaksyonu yönlendirici ortak fonksiyonlar üstlenirler. Sitokinler yalnız veya diğer sitokinlerle ortak çalışabilirler. Bazı önemli sitokinlerden aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

İnterlökin-1 primer olarak makrofajlar olmak üzere LGL ve B hücreleri tarafından üretilirler. IL-1, B hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu (lenfosit aktive edici faktör) indüklerken; yardımcı T hücre aktivasyonunu, lenfokin salınımını ve IL-2 ekspresyonunu da indükler. IL-1 makrofaj kemotaksisini güçlendirir, sitosidal aktiviteye ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivasyonu ve kemotaksisine neden olur ve NK aktivitesini artırır. Ateşi indüklediği için lökositik pirojen olarak adlandırılır.

İnterlökin-2, T hücreleri tarafından üretilir; T ve B hücre proliferasyonu ve matürasyonunda anahtar rol oynar. Sitotoksik T hücrelerinin, NK ve LAK hücrelerinin aktivasyonunu güçlendirir.

İnterlökin-3, T hücreleri tarafından üretilir ve hemopoetik prekürsörlerin diferansiasyonunu uyarır; multi koloni stimüle edici faktör (multi-CSF) olarak adlandırılır. IL-4, aktive T hücreleri tarafından üretilir; B ve T hücre proliferasyonunu indükler. IL-4, B hücrelerinden Ig E sekresyonunu artırır. IL-5, B hücrelerinin ve eozinofillerin büyüme ve diferansiasyonunu artırır. IL-3, -4 ve -5, alerjik ve antiparazitik inflamatuvar cevapta rol oynar (9). IL-6, makrofajlar, T ve B hücreleri tarafından üretilir ve B hücre büyüme ve diferansiasyonunu sağlar. Ayrıca hepatositlerden akut faz proteinlerinin üretimini indükler. IL-7, kemik iliğindeki stromal hücreler tarafından üretilir; T ve B hücre prekürsörlerinin büyümelerini indükler. IL-8, kemotaktiktir, PMNL'in vasküler endotelyuma adezyonundan sorumludurlar.

Tümör nekrozis faktörler (TNF), lenfosit ve makrofajlar tarafından üretilir; makrofaj, granülosit ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonunu yapar. TNF, MHC ekspresyonunu ve antijen sunumunu artırır. TNF, monositlerin tümörosidal aktivitelerini ve mikroorganizmalara karşı koruyucu faktörleri artırır. TNF, dolaşım kollapsına ve septisemide görülen doku nekrozuna aracılık eder. Interferon- $\alpha$  ve - $\beta$ , MHC klas I uyarımını ve antiviral savunmayı artırır.

IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ , infeksiyonun erken evrelerinde virüs ile infekte hücrelerce üretilirler ve infekte olmayan hücrelerin virüse karşı olan dirençlerini artırırlar. IFN- $\gamma$ , T hücrelerden ve LGL'lerden salınır, makrofaj aktive edici faktör olarak bilinir. Normalde HLA-DR molekülü eksprese etmeyen, vasküler endotelial hücreler gibi birçok hücre tipinin yüzeyinde klas II reseptörlerin ekspresyonunu indüklerler. Böylece bu hücreler immün süreçlere dahil olmuş olurlar. IFN- $\gamma$ , ayrıca, makrofaj aktivasyonunu, NK aktivitesini ve B hücre proliferasyonunu uyarır.

Migrasyon uyarıcı faktör, T hücreler tarafından üretilir; makrofajların inflamasyonun olduğu bölgede kalmalarını sağlarlar. Koloni stimüle edici faktörler (M-CSF, G-CSF ve GM-CSF) kök hücrelerini ve diferansiasyonlarını uyarırlar.

## 6. HÜMORAL İMMÜNİTE

Hüморal immünite (antikor aracılı immünite), antijen uyarısıyla (antigen = *antibody generator*) tetiklenen, topikal (Ig A) veya sistemik antikor üretimini içerir. Antikorum temel fonksiyonu, antijene bağlanmaktır. Antijenik hedefler, ekstraselüler bakteri ve virüsler, alerjenler, toksinler ve diğer yabancı proteinler, infekte hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen viral antijenler, değişime uğramış otolog selüler veya çözünmüş protein veya karbohidratlardır. İmmünglobulinler opsonizasyonda, immün kompleks oluşumunda, kompleman aktivasyonunda, antikor-bağımlı sitotoksistide, tip I hipersensitivitede ve otoimmünitede rol oynarlar. İmmün cevabın oluşumu ve devam etme süreci boyunca, antijenin aynı spesifitesi devam ederken, Ig M'den Ig G'ye dönüşüm fenomeni, T hücre kontrolünde gerçekleşen bir olay olarak, "isotip değişimi (isotype switching)" olarak bilinir. Serbest serum antikorları, yarı ömrü 25 gün olan kısa dönemli spesifik cevap oluştururlar; esasen sonraki bir yıl boyunca yokturlar.

### a. Yapı

Her immünglobülin molekülü, disülfid ile bağlanmış olarak, iki tanısal ağır zincir ve iki tanısal hafif zincir içerir. Ağır zincir tipleri (alfa, delta, gamma, mu, epsilon),

immüoglobülinin izotiplerini veya sınıflarını (sırasıyla, Ig A, Ig D, Ig G, Ig M, Ig E) belirler. Hafif zincirler iki tiptedir; kappa ve lambda. Ig G, dört alt gruba ayrılır; Ig G1, Ig G2, Ig G3 ve Ig G4. Ig A'nın, iki alt grubu vardır; Ig A1, Ig A2. Diferansiasyon, ağır zincir üzerindeki, spesifik antijenik determinanta bağlı olarak gelişir. Diferansiye olmuş her bir B hücresi/plazma hücresi, tanısal bir ağır ve hafif zinciri olan, sadece tek bir tipte antikor üretir.

İmmüoglobülin süpergen ailesi konsepti olarak, immün süreçte yer alan çok çeşitli moleküller, ağır ve hafif zincirlerin (HLA, CD2, CD4, CD8, TCR) dizilimine göre, aminoasitlerin yapısına benzer bir yapı gösterirler.

Her ağır ve hafif zincir, sabit (constant-C) ve değişken (variable-V) bölgelerden (domain) oluşur. Hafif zincirler sadece tek bir V ve tek bir C bölgesine sahiptirler, sırasıyla VL ve CL olarak. Ağır zincirler, immüoglobülin sınıfına bağlı olarak değişkenlik gösteren, tek bir değişken (VH) ve üç veya dört sabit (CH) bölgeye sahiptirler. Sabit bölgeler, aynı izotip ve subklasda bulunan her immüoglobülin molekülünde, ortak yapıya sahiptirler.

Sabit bölgeler, Ig M ve Ig G'de komplemana bağlanması veya makrofaj, LGL, B hücre, nötrofil ve eozinofillerin Fc reseptörlerinin Ig G'ye veya komplemana bağlanması şeklindedirler. İmmüoglobülinin Fc (Fc = crystallizable fragment) bölgesi, karboksi ucundaki CH bölgesidir. Değişken bölgeler (VL, VH) ise, molekülün amino ucundaki bölgelerdir. Değişken bölgeler, antijenle bağlanmadan sorumlu bölgelerdir ve molekülün Fab (ab = antigen) bölgesi olarak bilinirler. Her monomerde toplam iki adet antijen bağlama bölgesi bulunur. VL ve VH bölgelerinde, amino asit diziliminin immüoglobülin molekülüne özgün olduğu, belirli bir antijene spesifik olarak bağlanan, hipervariable bölgeler vardır. Bu antijen bağlama bölgesini oluşturur.

Her antikor, kendi değişken bölgelerinde, idiotop olarak adlandırılan ve idiotipini belirleyen, özgün bir antijenik determinanta sahiptir. İkincil antikorlar, idiotipe göre üretilirler ve anti-idiotip antikorlar olarak adlandırılırlar. Bunlar, ilk antijene karşı oluşan cevabı regüle etmek için, ilk oluşan antikoron üretimini suprese veya stimüle ederler.

## **7. İMMÜNGLOBULİNLER**

### **a. Ig G**

Ig G bir monomerdir ve serum immüoglobülinlerinin %75'ini oluşturur. İntravasküler ve ekstrasvasküler havuzlarda eşit olarak dağılır. Dört alt grubu vardır ve görülme sıklıklarına göre sırasıyla; Ig G1, Ig G2, Ig G3 ve Ig G4'dür. Ig G, antijenle ikincil karşılaşmada üretilen majör immüoglobülinidir. Ig G, makrofaj, nötrofil, eozinofil, LGL ve B

hücrelerinin Fc reseptörüne bağlanır ve opsonin gibi davranır. Ig G1, -G2 ve -G3 (Ig G4 değil) komplemanı CH2 domainleri ile aktive edebilir. Bloke edici antikorlar Ig G tipindedir. Plasental bariyerden geçebilen tek immünglobülin de Ig G'dir.

#### **d. IgM**

Ig M primer olarak intravasküler yerleşimlidir ve immünglobülin havuzunun %10'unu oluşturur. Dolaşımdaki Ig M molekülleri yıldız-şekli pentamerlerdir; beş adet Ig M monomerinden oluşur ve birbirlerine J-zinciri olarak bilinen molekül aracılığı ile bağlanırlar. Monomer olarak Ig M, matür B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen majör antijen reseptörüdür. Antijene karşı oluşan primer immün cevaptan sorumlu olan temel immünoglobülinidir. Partiküllü antijenlerin etkili bir aglütinasyonudur. Potent bir kompleman aktivatörüdür; CH4 aracılığıyla C1'e bağlanır. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili bir savunma oluştururlar. Ig M, immün kompleks oluşturabilmeleri (romatoid faktör Ig G'ye karşı oluşmuş olan Ig M'dir) yönünden, otoimmün hastalık etiyolojilerinde önemli rol alır. Büyük boyutlu olması membranlardan (plasenta gibi) geçişlerini önler.

#### **d. IgA**

Ig A, total serum immünoglobülinlerinin %15'ini oluşturur. Yaklaşık %80'i monomerik formdadır; dimerik formu da mevcuttur. Gözyaşı, tükürük, süt, respiratuar ve gastrointestinal (Gİ) traktustaki sekresyonlarda (sekretuar Ig A) bulunan immünoglobülinlerin majör sınıfını oluşturur. Sekretuar Ig A, iki Ig A monomerinden oluşan bir dimerdir. Monomerler birbirlerine sekretuar parça olarak adlandırılan glikoprotein eşlik ettiği J-zincirleriyle bağlanmıştır. Sekretuar parça, Ig A'nın mukozal yüzey boyunca taşınmasını sağlar ve Ig A molekülünü eksternal sekresyonlarda bulunan proteolitik enzimlere karşı daha dirençli yapar. Ig A'nın iki alttipi vardır; Ig A1 çoğunlukla serumda bulunurken Ig A2 çoğunlukla sekresyonlarda bulunur. Ig A alternatif tol aracılığıyla komplemanı fiske eder. Ig A, respiratuar ve Gİ epitelial hücrelere virüsün bağlanmasını engelleyen, güçlü antiviral aktiviteye sahiptir. Sekretuar Ig A, gözyaşındaki temel immünglobülinidir ve birçok konjonktivit tipinde, konjonktival epitelin yüzeyel bölgelerinde bulunur (10).

#### **d. IgD**

Ig D, serumda oldukça az miktarda bulunur. Ig M gibi, B hücrelerinin yüzeyinde antijenler için majör reseptör olarak rol alır.

#### e. IgE

Ig E, serumda az miktarda bulunur. Bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyine Fc bölgeleriyle bağlanırlar ve antijen bağlanma bölgesi gibi davranırlar. Yüzey Ig E'lerinin çapraz bağları, antijenik uyarı ile mast hücre mediatörlerinin salınımını (tip I hipersensitivite reaksiyonu) artırır. Ig E alerjik ve helmintlere karşı oluşan immünitede önemli role sahiptir.

### 8. KOMPLEMAN

Kompleman sistemi, serumda çözülmüş olarak bulunan yaklaşık 25 proteinin zincirleme reaksiyonlarından oluşur. Her biri, bir önceki protein (enzim) için substrat olarak rol aldıktan sonra, bir sonraki adımda protein (enzim) olarak davranır. Temel olarak 2 önemli yol vardır; klasik ve alternatif.

Klasik yolda, daha hızlı ve etkili olan, Ig G- ve Ig M- ile bağlı haldeki antijenin oluşturduğu antijen-antikor kompleksi, reaksiyonlar zincirinin başlamasını sağlayan C1'i aktive eder; ardından sırasıyla; C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 ve C9 aktive olur. Alternatif yol, endotoksin gibi mikrobiyal ürünlerle, properdin ve/veya Ig A- veya Ig D- ile bağlı immün komplekslerin C3'ün aktive edildiği, daha yavaş bir yoldur. C3 aktivasyonu ile reaksiyonlar, klasik yoldakine benzer biçimde ilerler.

Kompleman sisteminin fonksiyonları, opsonizasyon, kemotaksis, anaflatoksin aktivitesi ve sitotoksitedir. Opsonizasyon, C3b'nin (veya antikorun) mikroorganizma ile bağlanmasını işaret eder; C3b reseptörü bulunan (veya Fc reseptörü) makrofajlar ve nötrofillerin fagositozunu kolaylaştırır. Nötrofil kemotaksisi, C5a ile geliştirilir. C3a, C4a ve C5a mast hücresi ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilir; degranülasyonu ve histaminin yanı sıra diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımlarını artırır. Komplemanın sitotoksik fonksiyonu, membran atak kompleksi (C5b-C9) ile olur. Bu kompleks, hedef hücrenin transmembran kanallarında oluşur, osmotik lizise neden olur.

### 9. KLASİK HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

Hipersensitivite reaksiyonlarının Gell-Coombs sınıflandırmasında (11), immün cevabın majör mekanizmalarının anlaşılması için organize bir yaklaşım sergilenmiştir. Bununla birlikte, reaksiyonların tek başlarına olmaları oldukça nadir görülen bir durumdur. Sıklıkla, herhangi bir immün reaksiyonda, birden fazla mekanizma rol oynar ve oldukça büyük oranda etkileşim ve overlap görülür.

**a. Tip I: İmmEDIATE, Hipersensitivite (Anafilaksi)**

Tip I hipersensitivitede, antijen mast hücresi yüzeyindeki Ig E'ye bağlanır. Bu mast hücre degranülasyonunu stimüle eder ve preforme granüller (histamin gibi) salınır. Buna ilave olarak, inflamatuvar mediatörlerin (prostoglandinler, lökotrienler ve PAF) de novo sentezi de meydana gelir. Bunu takiben düz kas kontraksiyonu olur, vasküler permeabilite artar ve vazodilatasyon olur. Bu asıl olarak alerjik reaksiyonlarda görülen baskın mekanizmadır.

**b. Tip II: Antikor-İlişkili Sitotoksiste**

Tip II reaksiyonlarda kompleman fiksasyonu yapan antikorlar (Ig M, Ig G1, Ig G2, Ig G3 gibi) hedef hücreye bağlanırlar. Kompleman antikora bağlanınca, klasik yol aktive olur. Sonuç olarak hücre lizisi görülür. Bu Goodpasture sendromunda ve kan transfüzyon reaksiyonlarında olan hemolizde görülen mekanizmadır. Pemfigoid, pemfigus, Mooren ülseri ve tiroid-ilişkili orbitopati de bu reaksiyona örnek olabilecek hastalıklardır. Hücre-aracılı immünite ile de ciddi olarak ilişkili olmasına rağmen, antikor-ilişkili hücre-aracılı sitotoksiste (K-hücre aktivitesi) de aynı zamanda tip II reaksiyonlar altında kategorize edilir.

**c. Tip III: İmmün Kompleks-Aracılı Hipersensitivite (Arthus Reaksiyonu)**

Normal bireylerde, antikorlarla antijenlerin bağlanmasıyla ortaya çıkmış olan immün kompleksler düşük düzeylerde bulunurlar; bu kompleksler retikuloendotelial sistemin hücreleri tarafından temizlenirler. Bu süreç normal bir metabolizmanın etkili bir savunma mekanizmasıdır. Bununla birlikte, belirli faktörlere (immün kompleksin büyüklüğü, immünglobulin sınıfı, antijen karakteristikleri, hemodinamik türbülans) bağlı olarak, immün kompleksler vasküler duvar ve renal glomerül gibi dokularda birikebilirler. Eğer bu kompleksler Ig M veya IgG1-3 içeriyorsa, kemotaktik faktörlerin, nötrofillerin toplanmasıyla ve takibeden degranülasyon ve enzim salınımıyla kompleman reaksiyonları aktive olur; bu lokal doku hasarıyla sonuçlanır. Bu mekanizma vaskülit ve glomerülo nefrit gibi hastalıklardan sorumludur. Korneal immün halka oluşumu, immün kompleks birikimine bağlı bir durumdur. İmmün kompleks birikiminin klasik olarak, non-infeksiyöz üveitte majör bir role sahip olduğu düşünülüyordu; ancak şimdilerde bu çok rol çok belirgin değildir. Örneğin, Behçet hastalığının immün kompleks-ilişkili hastalıkların prototipi olduğu düşünülüyordu; ancak, T hücre-aracılı mekanizmaların da katkıda bulunduğu önesürülmektedir (12).

**d. Tip IV: Hücre-aracılı Hipersensitivite (Gecikmiş Hipersensitivite)**

Tip IV hipersensitivite, önceleri, gelişmesi 12 saatten fazla süren reaksiyonlar için, gecikmiş hipersensitivite olarak tarifleniyordu. Bu reaksiyonların, non-immün bireye lenfoid hücrelerle (serumla değil) taşınabiliyor olması, bu tip hipersensitivitenin hücre-aracılı olduğunu gösterir. Klasik olarak, antijene karşı gelişen cilt reaksiyonlarına göre, dört farklı tip IV gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu tanımlanmıştır. Bu tipler, Jones-Mote reaksiyonu, kontakt hipersensitivite, tüberkülin-tip hipersensitivite ve granülomatöz inflamasyondur. Yine de, sadece bir tipe uymayıp, birbiriyle üst üste olan durumlar da vardır.

Genel olarak, tip IV hücre-aracılı hipersensitivite, Langerhans hücrelerinin veya makrofajların klas II antijen sunumu sonucu; ve yardımcı T hücre uyarımı ile birlikte lenfokin salınımına da yol açan IL-1 üretimi sonucu gelişen bir reaksiyon grubudur. Bu, B hücrelerinin, sitotoksik T hücrelerinin, makrofajların ve az da olsa nötrofillerin katılımının görüldüğü, daha kompleks hücrel reaksiyonların tetiğini çeker. Hasar mekanizması, hücre-aracılı sitotoksisite, fagositoz, enzimatik süreçler ve persistan bir antijenin bulunduğu hallerde, epiteloid ve dev hüce formasyonunu ( granülomatöz inflamasyon gibi) içerir. Tip IV reaksiyon, viral infeksiyonlarda, tüberkülozda, leprada ve fungal infeksiyonlarda majör rol oynar. Sempatik oftalmi ve Vogt-Koyanagi Harada sendromu, korneal greft reddi, filiktenülosis ve kontakt alerji de tip IV reaksiyon olarak sınıflandırılır.

Lones-Mote reaksiyonu, ayrıca, kutanöz bazofil hipersensitivitesi olarak da bilinir. Bu, bazofilik baskınlığın görüldüğü, Tip IV reaksiyonun özgün bir formu olarak bilinir. Kontakt ve tüberkülin reaksiyonunun aksine (48-72 saatte pik düzeye ulaşır), bu formda 24 saatte hipersensitivite reaksiyonu pik yapar. Vernal keratokonjonktivitte ve kontakt lens-ilişkili dev papiller konjonktivitte rol oynar.

**e. Tip V: Uyarılmış Antikor**

Tip V hipersensitivite, normalde başka bir molekül ile bağlanan hücre duvarı reseptörlerine otoantikorların bağlandığı, antikor-aracılı bir reaksiyondur. Bu, hedef hücrelerde uyarılmaya yol açar (Graves' hastalığında olduğu gibi).

**10. ALERJİK GÖZ HASTALIKLARI**

Genel popülasyonun yaklaşık %20'sinin alerjik semptomlardan birine yada diğerine sahip olduğu görülür. Bunların ise yaklaşık olarak 1/3'ü de oküler semptomlardır. Etkilenen bireylerin çoğunda, gözde hafif bir etkilenme olur. Bunların büyük çoğunluğu da semptomları tolere eder veya reçetesiz olarak satılan ilaçlarla rahatlama elde eder ve doktora

başvurmaz. Yine de bazı göz alerjileri oldukça ciddi semptomlara neden olur ve ciddi göz hastalığıyla sonuçlanır. Oküler alerjik hastalıkların sınıflandırılması aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Alerjik göz hastalıklarının sınıflandırılması

1. Alerjik konjonktivit

- Alerjik rinokonjonktivit
  - Mevsimsel (fay fever)
  - Perenial
- Akut anaflaksi

2. Dev papiller konjonktivit

- Vernal keratokonjonktivit
- Atopik keratokonjonktivit
- Kontakt lens-ilişkili dev papiller konjonktivit
- Protez ve sütürlere reaksiyon

3. Kontakt dermatokonjonktivit/keratit

4. Mikrobiyoalerjik hastalık

**a. Alerjik rinokonjonktivit (Hay Fever)**

Alerjik rinokonjonktivit, en yaygın alerjik göz hastalığıdır (13). Bu durum genellikle yaşamın ilk yıllarında görülür. Sıklıkla ailede alerji öyküsü vardır. Bireyin kendisinde de başka alerjik hastalıklar olabilir (astma gibi).

**i. Patofizyoloji**

Alerjiye yatkın bireylerde, havada varolan antijenler (alerjenler) konjonktivaya ve/veya nazal mukozaya temas ederek, tip 1 hipersensitivite reaksiyonunu (lokal anaflaksi) stimüle ederler. Mast hücreleri ve bazofiller, Ig E'nin Fc parçasına oldukça yüksek afinite gösteren yüzey reseptörlerine sahiptirler; Ig E'ler bu hücrelerin yüzeylerine yapışırlar. Alerjen, bazofil ve mast hücrelerinin üzerindeki yüzey Ig E'lerine bağlanırlar. Antijenin yüzey Ig E'lerine bağlanmasıyla, membran geçirgenliğinin değişmesine ve  $Ca^{+2}$  girişine yol açan, köprüleşme meydana gelir. Bunu degranülasyon takip eder. Sekretuar granüllerden, proteoglikanlar (heparin), proteazlar (triptaz) ve histamin gibi preforme mediatörler salınır. Mast hücrelerinden de salınan, anaflaksinin eozinofilik kemotaktik faktörü (ECF-A),

eozinofillerin ortama gelmelerini sağlar. Bunun yanı sıra, inflamatuvar mediatörlerin, de novo sentezi de gerçekleşir. Kalsiyum girişi, membrana bağlı fosfolipidlerden araşidonik asit salınımını sağlayan, fosfolipaz A2'yi aktive eder. Bu da, sikloksigenaz yoluyla prostoglandin gibi eikozanoidlerin; ve lipoksigenaz yolu ile de lökotrienlerin oluşumu ile sonuçlanır. Platelet aktive edici faktör, modifiye fosfolipidlerden üretilir.

Histamin, mast hücre granüllerinin ağırlığının %10'unu oluşturan ve ortamda en bol bulunan mediatördür (14). Histamin, histamin reseptörleri aracılığı ile, damar geçirgenliğinin artmasına, vazodilatasyona ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Histaminin her iki reseptörü de (H1 ve H2) göz yüzeyinde bulunmaktadır. SRS-A, aslen lökotrien C4, D4 ve E4'ün kombinasyonudur ve damar geçirgenliğini arttırmada ve bronkokonstrüksiyon oluşturmada histaminden 1000 kat daha güçlü olduğuna inanılmaktadır (15). ECF-A'nın aktivitesinin, lökotrien B4 (LTB4)'ün de dahil olduğu, lipoksigenaz ürünlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (16). Prostoglandin D2, mast hücreleri tarafından üretilen ve konjonktival mikrovasküler geçirgenliği arttıran majör prostoglandindir. Histaminden 10 kat daha güçlü olduğu sanılmaktadır (15). PAF, eozinofiller için kemotaktiktir ve ECF-A ve LTB4'ten 100 kat daha etkili olduğuna inanılmaktadır. Ek olarak, PAF vazodilatasyona, damar geçirgenliğinde artışa ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Bunların yanı sıra prostasiklin, tromboksan ve otokoidlerin (kinin) bu süreçlerde rol oynamaktadır. Bütün bu mediatörler, alerjik göz hastalıklarında görülen, kızarıklık, kemozis, mukus üretimi ve kaşıntıdan sorumludurlar.

Daha ciddi alerjik reaksiyonlar, geç-faz reaksiyonuna yol açabilirler. Bunlar, daha güçlenmiş reaksiyonlar veya antijen uyarısından 4-11 saat sonra oluşan ikincil cevaplardır. Bu tür reaksiyonlarda prostoglandinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Geç-faz cevabın önemi, henüz, yeterince açıklanabilmiş değildir; ancak, vernal konjonktivitte olduğu gibi, hafif ve self-limited bir alerjik hastalığın, kronik bir sürece değişim göstermesine katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülmüştür (17).

Neden atopik bireylerin alerjenlerden etkilendiği ve diğer kişilerin, alerjene maruz kalmalarına rağmen, semptomatik olmamaları kesin olarak aydınlatılamamıştır. Genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Artmış mukozal geçirgenlik veya opsonizasyon ve fagositoz gibi lokal savunma mekanizmalarının yetersiz olması, alerjenin penetrasyonunu artırıyor olabilir. Alerjik bireylerde, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyinde, Ig E'nin yapışmış olduğu reseptörlerin oranı fazladır; bu bir faktör olabilir (18).

## **ii. Klinik Özellikler**

Alerjik durumlarda, kaşıntı, gözlerde sulanma, hafif kızarıklık gibi semptomlar görülür. Bunların içinde en önemli semptom kaşıntıdır; kaşıntı yoksa büyük olasılıkla alerjik komponent yoktur. Göz semptomları, rinore, aksırık, burun tıkanıklığı, kaşıntı gibi nazal semptomlara eşlik edebilir. Hafiften orta dereceye değişebilen kapak ödemi, konjonktival damarlarda dilatasyon ve yine hafiften orta dereceye değişebilen konjonktival kemozis gibi oküler bulgular görülür. İnferior forniksteki konjonktiva ödemi tipik olarak sütsü bir görünüme sahiptir. Az miktarda mukus görülebilir. Üst göz kapağı altında küçük papillalar izlenebilir; ancak hiçbir zaman geniş papilla veya folikül görünümünde olmaz. Kapak ödeme, daha koyu bir görünüme neden olan ve “alerjik parıltı” (allergic shiner) olarak adlandırılan venöz konjesyon eşlik edebilir. Alt göz kapağı derisinde “Dennie çizgisi” (Dennie’s line) olarak adlandırılan tipik horizontal bir katlantı olabilir. Kornea nadiren etkilenir ve görme keskinliğinde belirgin bir değişiklik beklenmez. Papilla, üst tarsal konjonktivanın yarıklı lamba muayenesinde, merkezinde vaskülarizasyonun izlendiği tümsek görünümünde bir elevasyon olarak izlenir. Histopatolojik olarak, santraldeki damarı, inflamatuvar hücreler ve ödem çevrelemiştir. Papilla küçük (0.3 mm’den küçük) veya büyük (0.3-1 mm makropapilla; 1 mm’den büyük dev papilla) olabilir. Foliküller de yine tümseksi bir görünümde olur ve çevreleri taç şeklinde damarlarla sarılmıştır; santral damar yoktur. Histopatolojik olarak, merkezde lenfositler (lenf nodu gibi) kümelenir. Büyüklükleri (küçükten büyüğe) değişkenlik gösterir. Sıklıkla viral veya klamidyal konjonktivitlerde görülürler.

## **iii. Mevsimsel vs Perenial Alerjik rinokonjonktivit**

Mevsimsel alerjik konjonktivitler tipik olarak Mayıs-Haziran aylarında (ağaç ve otların polenleri) ve yazın son dönemleri ile sonbaharda (yabani otlar) ortaya çıkarlar. Ot ve yabani otlar gözün yanı sıra burun ve akciğerlerdeki alerjik reaksiyonların baş sorumlularıdır. Mayalar ve mantarlar da yaygın sorumlu ajanlar arasında sayılır. Ev tozları, akarlar, endüstriyel kimyasallar da alerjen olabilir. Besin alerjisi (çukolata, çilek, deniz ürünleri gibi) de bazı olgularda rol oynuyor olabilir.

Perenial alerjik rinokonjonktivit, mevsimsel alerjik rinokonjonktivitinin bir varyantıdır. Semptomlar çoğunlukla aynıdır; ancak daha hafiftir ve yıl boyunca görülebilir. Objektif bulgular sıklıkla minimaldir ve konjonktival enjeksiyonu içerir. Konjonktivanın inferior forniksinde sütsü görünümde ödem ve süperior tarsal konjonktivada küçük papillalar

belirgin olarak izlenir. Korneal tutulum beklenmez. Rinit oküler bulgulara eşlik edebilir. Konjonktival mast hücreleri, aktivasyonun devam eden dönemlerinde yıl boyunca mediatör salarak yer alır. Havadaki alerjenler ( akarlar, ev tozları, kuş tüyleri...) (%70 sıklıkla) etiyolojik olarak en sık karşılaşılan provakatif ajanlardır (19). Bu hastalar daha iç ortamlarda ve kış dönemlerinde semptomatik olurlar.

#### iv. Tanı

Alerjik konjonktivit tanısı genellikle semptom ve bulgular temel alınarak konur. Bunun ötesinde en önemli klinik ipucu “kaşıntı” olmasıdır. Çoğu olguda, laboratuvar yeterince yardımcı değildir. Yine de, tedaviye cevap vermeyen ve şikayetlerin kronik olarak devam ettiği hastalarda laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Sitoloji için konjonktival smear, kronik olgularda eozinofilleri gösterebilir; akut olgularda ise eozinofil görülmesi oldukça nadirdir. Normal insan konjonktivasında eozinofiller görülmez; bir tane bile eozinofil veya eozinofilik granül görülmesi alerjik bir sürecin varolduğunu işaret eder. Bununla birlikte, eozinofillerin konjonktivanın derin bölgelerinde lokalize olmaları nedeniyle, konjonktival sürüntü örneği yanlış negatif sonuç verebilir. Dolayısıyla konjonktival sürüntü örneğinden alınan sürüntü örneğinde eozinofillerin görülmemesi, alerjik bir sürecin varlığını ekarte ettirmez (20).

Prick deri testi, sensitiviteyi belirleyerek alerjen göstermede yararlı olabilir. Deri testinden 15-20 dakika sonra kızarıklık sensitiviteyi gösterir. Havadaki alerjenlere karşı zayıf deri testi reaksiyonu, lokalize göz alerjisi için karakteristiktir; güçlü bir deri testi reaksiyonu ise sıklıkla oküler alerjinin yanı sıra nazal, respiratuvar ve kutanöz alerjilerin de varlığını işaret eder (19). Negatif veya şüpheli deri testlerinde, intradermal enjeksiyon, daha dilüe edilerek hazırlanmış alerjen ile yapılabilir (18). Konjonktival provakasyon (ocular challenge) testleri, spesifik antijenin az miktarda uygulanmasıyla yapılabilir. Pozitif oküler provakasyon testleri (kaşıntı ve kızarıklık oluşturmuş olan) ile hastanın oküler alerjisine neden olan spesifik alerjen belirlenebilir. Ayrıca, deri testleri negatif iken bile oküler provakasyon testleri pozitif olabilir (21). Önemli olabilecek bir ayrıntı ise, deri testleri yapılırken, antianflaksi kiti bulunması gerektiğidir.

Serum ve göz yaşı Ig E seviyeleri, alerjik konjonktivitte yükselir; ancak çok belirgin bir artış göstermemiş olabilir. Ig E'ye spesifik alerjenler (toz, polenler) radioallergosorbent testi (RAST) ile belirlenebilir. Ancak, özellikle göz pratiğinde Ig E seviyelerini belirlemek için yapılan testler klinik olarak çok sık uygulanabilir testler değildir. Triptaz seviyeleri, mast hücre ürünü ve aktivite belirteci olarak, mevsimsel alerjik

konjonktivitte, gözyaşında yüksek bulunur ve oküler alerjik hastalığı göstermek için yararlı olabilir (22). Bakteriyel kültürler, kronik blefariti veya konjonktiviti ekarte etmek için kullanılabilir. Schirmer testi de hastanın kuru göz problemi olup olmadığı konusunda yardımcı olur.

#### **v. Tedavi**

Alerjen maruziyeti mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. Bunu için, mevsimsel alerjik konjonktivitte, polenlerin fazla olduğu dönem boyunca dış ortama çıkmayı azaltmak gerekir. Yine mevsimsel ve perenial alerjik konjonktiviti olanlar, hava filtreleri veya klimalar kullanırlarsa alerjen maruziyeti azaltılmış olur. Özellikle perenial semptomları olanlar için, temiz, polenlerden arındırılmış bir ev ortamı gereklidir. Evcil hayvanlardan ve sigaradan, özellikle uzak durulmalıdır. Kuru gözü olan hastalar, suni göz yaşlarından fayda görürler, özellikle prezervatif içermeyenler (Refresh gibi) göz yaşı film tabakasının devamlılığını sağlar ve alerjenleri göz dışına atmada yardımcı olur. Eş zamanlı oluşmuş olan, hafif kronik blefarit için, bebek şampuanları ile veya ticari olarak elde edilebilen hazır preparatlarla (Eye-Scrub gibi), yatmadan önce kirpik dibi temizliği yapılması hastaları rahatlatacaktır.

Alerjik konjonktivitin akut alevlenmeleri için soğuk kompres ve prezervansız suni göz yaşları kullanılabilir. Nafzolin gibi (Vasocon, Naphcon, Albalon) topikal vazokonstriktörler veya nafzolin ile feniramin veya antazolin gibi (Vasocon-A, Naphcon-A, Albalon-A) vazokonstriktör-antihistaminik kombinasyonları, ihtiyaca göre, günde 3 veya 4 kez, kaşıntı ve kızarıklığı azaltmak için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu ilaçlar rebound hiperemi ve toksik foliküler konjonktivite yol açabileceği için kronik kullanımlarından kaçınmak gerekir. Oral antihistaminikler (H1-reseptör blokörleri), akut dönemlerde, daha az semptomu olan hastalarda kullanılabilir; ancak bunların, sedasyon yapıcı ve sistemik antikolinergik yan etkilerinden dolayı hastaları uyarmak gerekir. Astemizol (Hismanal) ve terfenadin (Seldane) gibi bazı yeni oral antihistaminiklerin daha az yan etkiye sahiptirler. Topikal antihistaminik olarak, etkisi kanıtlanmış bir H1-reseptör blokörü olan levokabastin (Livostin) kullanılabilir (23-25). Topikal olarak kullanılan selektif H2-reseptör blokörü yoktur; ancak bu ajanlar, özellikle H1-reseptör blokörleri ile kombine kullanıldığında teorik olarak etkilidir (17).

Topikal sikloksigenaz inhibitörleri diğer bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Topikal flurbiprofen (Ocufen), topikal olarak antijen provakasyonuna uğratılmış alerjik gözlerde etkili olduğu gösterilmiştir (26). Yine topikal ketorolak (27,28) tedavisinin

mevsimsel alerjik konjonktivitte etkili olduğu gösterilmiştir. Topikal ketorolak (Acular) ve diklofenak (Voltaren), Amerika Birleşik Devletleri'nde, alerjik konjonktivit tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.

Topikal kromolin sodyum 2% veya 4% (Opticrom), bir mast hücre stabilizanıdır. Alerjik konjonktivit tedavisinde, mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek, önleyici ve uzun dönem idame tedavisinde tercih edilebilir bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, sodyum kromoglikatın klinik olarak etki etmesi için en az 2 hafta gerekmektedir. Topikal kromolin alerjik belirtiler başladığında mümkün olduğuunca kısa sürede başlanabilir; fakat kromolinin etkisi başlayıncayakadar, topikal dekonjestanlar, suni göz yaşları veya non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ajanlar kullanılmalıdır. Mevsimsel alerjik konjonktivit hastaları, alerji sezonları başladığında, semptom ve bulgular henüz başlamadan günde 4 kez topikal kromolin başlayabilirler; ve sezon sonuna kadar, alevlenmeleri önlemek için, kullanabilirler. Perenial alerjik konjonktivit hastalarının ise yıl boyunca, günde 2 ile 4 kez kullanmaları gerekir. Neyse ki uzun dönem kullanımında da yan etkileri (hafif batma, damlattıktan hemen sonra hafif yanma) çok fazla değildir. Daha yeni bir mast hücre stabilizatörü, lodoksamid %0.1 (Alomide), kromolin sodyuma bir alternatif olarak sunulmuştur (29,30). Nedokromil sodyum, kimyasal olarak kromolinden farklıdır; daha yeni bir mast hücre inhibitörüdür ve mevsimsel alerjik konjonktivitte faydalı etkileri gösterilmiştir (31,32).

Prednizolon asetat veya fosfat %0.1 (Pred Mild, Inflamase Mild) gibi topikal kortikosteroidler (33) ve %1 (Pred Forte, Inflamase Forte) veya fluometalon %0.1 (FML Liquifilm) semptomları yatıştırma da oldukça etkilidir. Alerjik konjonktivit benign bir hastalıktır, çok önemli bir oküler probleme yol açmaz; bununla birlikte kortikosteroidler, glokoma, katarakta ve herpetik oküler hastalıkta alevlenmelere neden olabilir. Bu nedenle kortikosteroidlerin kullanımı, kısa periyotlar halinde ve belirgin semptomları olan hastalarla sınırlanmalıdır.

Desensitizasyon için immünoterapi, bazı hastalarda etkili olabilir. Ancak; alerjik konjonktivitte desensitizasyon, alerjik rinitte olduğu kadar etkili değildir. Etki mekanizmalarının, Ig G sınıfı blokör antikorların üretiminin ve Ig E üretimini inhibe eden supresör T hücrelerinin üretiminin stimüle edilmesi olduğu öne sürölmektedir (34).

Desensitizasyon, semptomlarda başarılı bir biçimde azalmanın sağlandığı periyotlarda uygulanan devam dozları elde edilinceye kadar, ardışık dozlarda alerjen

enjeksiyonunu içermektedir. Birkaç hafta içinde gelişim gözlenir. Devam dozları 1-6 haftada bir, gerekirse 3-5 yıl boyunca devam edebilir. Bazı hastalarda, enjeksiyonlar kesildikten sonra relaps görülebilir. Anaflaksi riski göz önünde bulundurulmalıdır (35).

#### **b. Akut Anaflaktik Reaksiyon**

Gözün alerjenle karşılaşması sonucu, hızlı başlangıçlı ciddi kapak ödemi, konjonktival kızarıklık ve kemozis görülebilir. Topikal medikasyonlar, havyan tüyleri, polenler, küfler, böcek ısırıkları, arı sokmaları yaygın ajanlardır. Ayrıca, alerjik reaksiyonlar vücudun diğer bölgelerinde (rinit, ürtiker) de olabilir. Anaflaksin ciddi manifestasyonları (anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon) da görülebilir. Tedavi seçenekleri arasında soğuk kompres, topikal vazokonstriktör-antihistaminikler, topikal kortikosteroidler, oral veya daha ciddi ise difenidramin 50 mg (Benadryl) gibi parenteral antihistaminikler yer alır. Anaflaksin ciddi sistemik manifestasyonlarıyla karşılaşıldığında ise subkutan epinefrin (erişkin dozu 1/1000'lik solüsyonda 0.3-0.5 mL), intravenöz teofilin, inhale bronkodilatatörler, intravenöz kortikosteroidler, intravenöz sıvılar, oksijen ve gerekli olduğu durumlarda havayolunun açıklığını sağlamak için entübasyon gerekli olabilir.

#### **c. Dev Papiller Konjonktivit**

Bu başlık altında birden fazla olguyu barındırır; vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit, oküler protezlere, ekspozite naylon sütürlere, siyanoakrilata, ekspozite skleral çöktürme materyalleri ve kontakt lenslere karşı gelişen reaksiyon. Buna ek olarak, dev papiller konjonktivit terimi sıklıkla, spesifik bir antite olarak kontakt lens kullanıcılarındaki alerjik cevaba adanmış bir terimdir (kontakt lens-ilişkili dev papiller konjonktivit).

#### **d. Vernal Keratokonjonktivit**

Vernal keratokonjonktivit tipik olarak, çocuklarda puberte öncesi başlar ve ikinci ve üçüncü dekatlarda azalma eğilimi gösterir. Genellikle başlangıç yaşı 10 yaş öncesidir. Nadiren, erişkinlerde de tanı konur. Puberte öncesinde erkeklerde, kızlara göre iki-üç kat daha sık etkilenme görülür. Puberte sonrası ise bayanlarda görülme sıklığı artar ve 20 yaşından sonra erkeklerle eşitlenir. Vernal çoğunlukla, ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan kişilerde görülür. Genellikle mevsimsel olur, ilkbahar ve yaz aylarında görülmesinin yanı sıra; bazı kişilerde yıl boyunca etkilenme görülebilir. Bu hastalık sıcak iklimlerde yaygındır, Akdeniz, Orta Doğu, Batı Afrika, Hindistan, Meksika ve Güneybatı Amerika'da sık görülür. Kuzey

Amerika ve Kanada’da da görülür ancak daha nadirdir. Mevsimsel profiline rağmen, özellikle tropikal bölgelerde yıl boyunca devam edebilir.

En önemli oküler semptom kaşıntıdır ve sıklıkla ciddidir. Yanma, fotofobi, sulanma ve çapakalanma da görülebilir. Etkilenen bireyler, gözlerini güçlü bir biçimde kaşırlar ve blefarospazm olaya eşlik eder.

Vernal bilateral bir hastalıktır, asimetrik de olabilir. İki konjunktival formu bulunur, palpebral ve limbal. Palpebral form, erken dönemde renksiz, soluk, kalınlaşmış bir tarsal konjunktiva ile karakterizedir. Sonuçta, süperior tarsal konjunktivada birkaç adet küçük papilla olabileceği gibi, kaldırımataşı görünümünde dev, multiple papillalar da görülebilir. Bu papillaların üzerini sıklıkla bol ve inatçı mukus örter. Mekanik ptozis eşlik edebilir. Alt tarsal konjunktiva ise sıklıkla hafif bir reaksiyon izlenir. Üst kapak ters çevrildiğinde psödomembran formasyonu izlenebilir ve sıcaklık hissi olur buna Maxwell-Lyons bulgusu adı verilir.

Limbal formda ise, papillalar, bulbar konjunktivada, korneal limbusta yerleşmiştir, genellikle üst tarafı etkilemekle beraber limbusun her yerini etkileyebilir. Bu papillalar genellikle jelatinöz görünümündedir; birleşerek limbus boyunca kenar oluştururlar. Mikropannus formasyonuna eşlik ederler. Limbusta, küçük, ince, beyaz noktalar görülebilir; bunlar Horner-Trantas noktalarıdır ve eozinofillerin fokal reaksiyonunu işaret eder. Horner-Trantas noktaları genellikle limbusun üst bölgelerinde yer almakla beraber limbusun herhangi bir yerinde hatta bulbar ve tarsal konjunktivada bile bulunabilir. Limbal ve palpebral formları bir arada görülebilir. Siyah ırkta, limbal form daha sık görülür.

Konjunktival vernalin her iki formu da korneanın üst kısmında, mikropannus oluşumuna ve küçük gri-beyaz görünümlü opasitelerin (un tozu) eşlik ettiği, farinaseöz epitelyal keratopatiye (Tobgy’nin vernal epitelyal keratiti) neden olabilir. Punktat epitelyal keratit, epitelyal makroerozyona gönüşebilir. Bu makroerozyonlar da shield ülserlere dönüşebilir. Bu, kalın, kenarları opak görünümde, mukus, fibrin ve inflamatuvar debrilerin plak görünümünde depositler oluşturduğu, oval şekilli, yüzeysel bir ülserasyondur. Bu depozitler re-epitelizasyonu önler. Shield ülserler genellikle üst korneayı etkiler, alt bölgeleri de etkileyebilir. Düzeldikten sonra da süperficial stromada, oval veya ring şeklinde skarlaşma kalabilir. Vernalin diğer bir tipik korneal bulgusu ise korneanın perifeinde yer alan, ne olduğu tam olarak bilinmeyen, yay şeklinde veya anüler tarzda bir depozisyon olan psödogerontoksondur. Vernal koratokonjunktivitinin, keratokonusla birlikteliği vardır (36).

Pellusid marjinal dejenerasyon, keratoglobus ve Terrien'in marjinal dejenerasyonunun da eşlik ettiği bildirilmiştir (37,38).

#### **i. Patofizyoloji**

Vernal keratokonjoktivit, tip 1 ve tip 4 (kutanöz bazofil hipersensitiviteyi de içerir) hipersensitivite mekanizmalarını içerir (39). Konjoktival sürüntü örneğinde eozinofillerin ve serbest eozinofilik granüllerin görülmesi karakteristiktir. Göz yaşı Ig E ve/veya Ig G seviyeleri, histamin, triptaz, eozinofilik majör temel protein, Charcot-Leyden kristal proteinleri (eozinofiller fragmente olurken görünürler) (40), prostoglandinler ve lökotrienler izlenir.

Histopatolojik olarak, konjoktival epitel kalınlaşmıştır ve mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller görülür; bunların hiçbiri normal konjoktivada görülmez. Substansia propriada bağ dokusu hiperplazisi ve mast hücre, eozinofil, bazofil, plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Eozinofiller ve bazofiller normalda substansia propriada bulunmaz. Konjoktivada, bol miktarda mast hücresi bulunur, daha yüzeyde yerleşmişlerdir ve degranüle olan mast hücrelerinin sayısı kontrol grubuna göre artmıştır (39,41). Bunlar, tip 1 ve tip 4 reaksiyon olduğunu gösterir bulgulardır.

Eski görüşlerin aksine; eozinofiller, alerjik reaksiylarda aktif rol oynarlar ve doku hasarına katkıda bulunurlar. Eozinofilik majör temel proteinin, mast hücre degranülasyonunu stimüle ettiği bilinmektedir; bu durum, vernal keratokonjoktivitte, güçlü ve aşırı mast hücre degranülasyonu görülmesini açıklayabilir (ve kontakt lens-bağımlı dev papiller konjoktivitte) (42).

Vernalin korneal epitelyal manifestasyonları, tarsal konjoktivadaki papillaların mekanik etkisi dolayısıyla olabilmektedir. Daha büyük olasılıkla, korneal epitelyal hasar, mast hücreleri ve eozinofillerden kimyasal mediatörlerin, özellikle eozinofilik majör temel protein salınımıyla olur. Eozinofilik majör temel protein, sitotoksik kapasiteye sahiptir (43,44) ve epitelyal iyileşmeyi engeller (45). Eozinofilik majör temel protein, vernal lserlerdeki inflamatuvar debrilerde bulunur (46). Alttaki inflamatuvar süreç başarılı biçimde tedavi edilmedikçe ve bazı olgularda cerrahi olarak çıkarılmadıkça, iyileşme olmayacaktır; korneal epitel iyileşmesi gerçekleşmezse, eozinofilik majör protein ortamdan uzaklaşmaz.

## ii. Tedavi

Genel prensip, toz ve diğer alerjen maruziyetinden korunmak için, klimatoterapi (daha serin ve nemli bir yere taşınmak), nemli, klimalı-hava filtreli ortamlarda bulunmak gibi önlemleri almaktır. Soğuk kompres kaşıntı için oldukça yararlıdır. Kapama da yararlı olabilir.

Medikal tedavinin dönüm noktası mast hücre stabilizatörleridir. Topikal kromolin sodyum %2 veya %4 (Opticrom) günde dört kez uygulanır, ciddi olgularda günde altı kez de verilebilir. Hasta, mevsimsel alevlenmeler tarifliyorsa, semptomların başlayacağını tahmin ettiği dönemden bir ay kadar önce tedaviye başlayabilir; bazı hastalar, günde iki-dört kez, idame tedavisi olarak, kromoline yıl boyunca ihtiyaç duyarlar. Daha önce de bahsedildiği gibi, bu ilacın iyi tolere edilebilien birkaç yan etkisi vardır (47). Klinik cevabın alınması 1-2 haftayı bulabilmektedir. Hafif olgular suni göz yaşlarıyla, topikal vazokonstriktörlerle, antihistaminiklerle veya topikal sikloksigenaz inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Topikal lodoksamid %0.1, yeni mast hücre stabilizörü, vernalde etkili olduğu gösterilmiştir; kromolin sodyuma göre daha erken ve daha etkili bir cevap vermektedir (29). Oral antihistaminikler de faydalı olabilir. Topikal levokabastinin (H1-reseptör blokörü) de yardımcı tedavi olarak etkili olacağı görülmektedir. Topikal mukolitik ajanlar (asetilsistein) da nadiren etkili olabilmektedir.

Daha ciddi olgularda (semptomların belirgin olduğu veya korneal etkilenmenin olduğu) günde dört veya daha fazla, birkaç hafta boyunca, kromolin etkisi başlayıncaya kadar, topikal steroid tedavisi gerekir. Daha sonra, topikal kortikosteroidler rebound oluşumunu önlemek için azaltılmalı ve yan etkiler nedeniyle de kesilmelidir. Topikal steroidlerin birkaç hafta uygulanmaları yeterlidir, fakat bazı hastalarda, düşük dozlarda devamlı kullanmak gerekli olabilir. Çok ciddi olgularda ise, özellikle tedaviye cevap vermeyen olgularda, oral kortikosteroidler bile başlanabilir. Refraktif olgulara topikal siklosporin etkili olabilmektedir (48,49). Tedavideki yeni yön sikloksigenaz inhibitörlerinin kullanılmasıdır. Oral aspirinin vernalin remisyona girmesinde etkili olduğu rapor edilmiştir (50-52). Ancak astımlı kişilerde asetilsalisilik asit kullanımı konusunda dikkatli olmak gerekir (53). İndometazin, tolmetin, suprofen gibi diğer NSAİ ajanların topikal olarak kullanımlarında etkili oldukları gösterilmiştir (54-56).

Desensitizasyon, sık kullanılan bir yöntem değildir; etkisi hastaya bağlıdır. Tarsal yüzeye kriyoterapi uygulanması kısa dönemli rahatlık sağlamak için etkili bir yöntemdir; etki mekanizmasının mast hücrelerinin mekanik degranülasyonu olduğu

düşünülmektedir (57). Daha önce tartışıldığı gibi, shield ülserlerinde, yüzeysel keratektomi ile kornea plağının cerrahi olarak uzaklaştırılması iyileşme için bazen gerekli olabilmektedir (58).

### **iii. Prognoz**

Neyse ki, vernal keratokonjonktivit self-limited bir hastalıktır ve yaş ilerledikçe semptomlar azalır. Atopik keratokonjonktivitlerin aksine, vernal tipik olarak konjonktival skatrizan değişikliklere neden olmaz. Bununla birlikte, shield ülserleri, korneada iz bırakabilir. Bazı hastalarda, vernal rezolve olmaz ve erişkin atopik keratokonjonktivitine dönüşür (57).

#### **e. Kontakt Lens-Bağımlı Dev Papiller Konjonktivit**

Dev papiller konjonktivit, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 30 milyon kontakt lens kullanıcısından yaklaşık %1-5'ini etkiler (59). Dev papiller konjonktivit, sert, yarı-sert ve yumuşak hidrojel lens kullanıcılarında ortaya çıkmakla beraber; en sık yumuşak lens kullanıcıları bu durumdan etkilenir.

#### **i. Klinik Özellikler**

En erken semptomlar, lens çıkarırken kaşıntı ve hafif mukus formasyonudur. Daha sonra, hasta lens taktığı zamanlarda, iritasyon, kaşıntı, kızarıklık, sulanma, mukoid akıntı ve bulanık görme gibi kontakt lens intoleransını işaret eden şikayetlerle başvurur. Semptomlar genellikle bulgulardan önce görülür (60). Genellikle semptom ve bulgular beraber ilerleme gösterir; ancak bazı hastalarda çok az objektif bulgular bile ciddi semptomlara neden olabilir; diğer yandan ciddi objektif değişikliklerin eşlik ettiği hastalar ise minimal semptomlarla gelebilirler. Muayenede erken dönemde, bulbar ve palpebral konjonktival hiperemi; bazen mukus uzantıları görülebilir. İlerleyen dönemlerde, translüsensi azalır ve konjonktival kalınlaşma meydana gelir. Üst tarsal konjonktivada makropapillalar (0.3-1 mm) veya dev papillalar (1 mm'den büyük) görülür. Papilla sayısı çok değişken olabilir. Kantuslarda, fornikslerde ve papillaların üzerinde mukus uzantıları görülür. Papillalar sıklıkla, beyaz-sarı renkli fibrotik tepeleri olan, küreler görünümündedir. Horner-Trantas noktaları grülebilir. Papillaların flöresan ile boyanmasında, konjonktiva yüzeyinde ülserasyonlar görülebilir; bu kliniğin ciddiyetini yansıtır. Bunun yanı sıra korneal boyanma da olabilir. Psödoptozis bazı ciddi olgularda görülebilir. Kontakt lens yüzeyinde belirgin depozit oluşumları görülebilir.

## **ii. Patogenez**

Patogeneizde bir çok faktör rol oynayabilir. Kontakt lensin oluşturduğu mekanik iritasyon (özellikle miyoplarda kalın kenarlı lenslerle), rol oynuyor olabilir. Lens yüzeyinde protein, lipid ve minerallerin kümelenmesiyle oluşan depozitler, konjonktivayı sensitize eden alerjenler gibi etki oluşturabilirler. Lensin neden olduğu, kronik mikrotravmalar da konjonktival epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantıları bozabilir ve alerjenin penetre olmasına neden olabilir. Konjonktival epitel hücrelerindeki hasar ve depozitler, nötrofil kemotaktik faktörlerin üretimini stimüle ederler ve inflamatuvar cevapta rol oynarlar (61-63).

Belirli lens polimerleri (hidrojeller gibi) depozit toplanmasına daha eğilimlidirler. Daha geniş lensler depozit birikimi için daha geniş bir yüzey alanı sağlarlar; bu konjonktivayla temas eden daha geniş bir yüzey demektir. Uzun dönem lens takıldığı zaman bu da konjonktivayla daha uzun süre antijen teması demektir. Meibomian gland disfonksiyonu varlığı da depozit birikimine yol açabilir ve kontakt lens intoleransına neden olabilir (64-66).

Dev papiller konjonktivitteki alerjik mekanizma; olasılıkla Ig E aracılı (tip 1) hümmoral komponentin de eşlik ettiği, bazofilden zengin gecikmiş tip (tip 4) hipersensitivite reaksiyonudur (60,67). İnflamatuvar hücrelerin anormal dağılımı görülür. Konjonktiva epitelyumunda mast hücreler (normalde görülmez) görülür; ayrıca substansia propriadaki mast hücrelerinin de sayısı artmış olarak bulunur. Bazofiller ve/veya eozinofiller, normal konjonktivada görülmezler, epitelyum ve substansia propriada artmış olarak bulunurlar (60). Göz yaşı histamin seviyeleri normal olmakla beraber, göz yaşı immünglobulin seviyeleri artmıştır (68,69). Vernalde olduğu gibi, mast hücre degranülasyonunu stimüle eden ve konjonktivadaki reaksiyonu güçlendirici sitotoksik etkilere sahip olan, eozinofilik majör temel protein, konjonktivada oldukça fazla miktarda bulunur (vernaldeki durumun aksine göz yaşında bulunmaz); ancak gerçekten etkisinin olup olmadığı çok net değildir (42). Dev papiller konjonktivitte, göz yaşı triptaz seviyeleri, mast hücre degranülasyonu ölçüm, bu hastalık için tanı koyulurken erken belirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır (70).

## **iii. Tedavi**

Sadece bulguların izlendiği asemptomatik hastaların veya semptom ve bulguların çok az olduğu hastaların, lens hijyenini iyi olarak devam ettirdikleri sürece lens kullanmaya ara vermeleri gerekmez. Bu hastalar kontakt lensleri gözlerindeyken, topikal kromolin %2 veya %4 q.i.d. kullanabilirler.

Semptomatik hastalar için başlangıç olarak, kontakt lens kullanımına ara vermek gerekir. Oküler lubrikanlar bu süreçte yardımcıdır. Semptomlar 2-3 gün içinde geriler; ancak mukus, kızarıklık ve iritasyon kaybolana kadar, yaklaşık 1 hafta kadar, lensler takılmamalıdır. Papillalar kaybolmamış olsa bile, flöresan ile boyanma yoksa lens kullanmaya tekrar devam edilebilir. Genellikle lens kullanımına ara verildiğinde, topikal kromolin sodyum veya kortikosteroidlere gerek kalmaz; ancak daha ciddi hastalarda faydalı olabilir. Suprofen (NSAI ajan) kullanımının dev papiller konjonktivitte etkili olduğu gösterilmiştir (71).

Kontakt lensler takılmaya devam edildiği sürece uygun lens hijyeni şarttır. Bu özellikle, dev papiller konjonktivit hastaları için oldukça önemlidir. Hidrojen peroksitli temizleme sistemleri (tercihen preservansızlar) ve preservansız salin çözeltileri dev papiller konjonktivitlei hastalar için oldukça faydalıdır. Soğuk dezenfeksiyon sistemlerinden, antijen maruziyeti riski fazla olduğu için uzak durulmalıdır. Termal dezenfeksiyon sistemleri de, depozitler fırınlanmış olduğu için, dev papiller konjonktiviti olan hastalar için çok uygun değildir. Enzimatik temizleme sistemlerinden özellikle papain, surfaktan temizliğine göre üstündür (60). Genellikle kontakt lens kullanıcıları enzimatik sistemleri haftada bir; surfaktanlıları ise günlük olarak kullanırlarken; dev papiller konjonktiviti olan hastalar, enzimatik temizliği haftada birkaç kez hatta bazı olgularda günlük olarak yapmaları gerekir. Bu kişilerin lensi daha kısa süreli takmaları da rahatlama sağlar. Farklı maddelerden yapılmış kontakt lensler kullanmaları gerekebilir; özellikle non-iyonik, düşük su içerikli polimerler idealdir. Diğer bir yöntem de kullan-at tipi kontakt lensler (Acuvue gibi) kullanmak olabilir; yine hijyen kurallarına göre düzenli olarak bakım gerekir ve en fazla 1-2 hafta kullandıktan sonra atılır (72).

Tekrar lens kullanımına başladıktan sonra, benzer problemler tekrar ederse, bir veya tercihen üç ay boyunca lens takmaya ara vermek gerekir. Yine farklı polimerler denenebilir veya bu hastalar için gaz geçirgen yarı-sert lenslere geçiş yapılabilir. Bazı hastalar, rekürrensini önlenmesi için, kontakt lensi takmaya devam ederken, günde dört kez verilecek olan %2 veya %3'lük topikal kromolinden fayda görebilirler.

#### **f. Atopik Keratokonjonktivit**

Bu duruma, genellikle ailesinde veya kendisinde, atopik dermatit, astma, perenial rinit, ürtiker veya besin alerjisi gibi atopik hastalık öyküsü olan hastalarda rastlanır. Astma ve atopik dermatit, atopik keratokonjonktivitli hastalarda en sık görülen atopik hastalık tipleridir (73). Atopik dermatitli hastaların %25'inde atopik keratokonjonktivit görülür (74). Eş zamanlı

görülen atopik dermatit varlığında, perioküler veya başka bölgede etkilenme görülebilir. Bu hastaların, yenidoğan ve çocukluk dönemlerinde egzama öyküsü olabilir. Atopik dermatit ve atopik keratokonjonktivit, hipergamaglobulinemi E sendromu ile birlikte görülebilir (75).

Atopik keratokonjonktivit, genellikle bilateral ve simetrik bir hastalıktır. Çocukluk döneminin erken dönemlerinde ortaya çıkabilir, ama sıklıkla ergenliğin geç dönemlerinde ve yirmili yaşların başlarında ortaya çıkar. İnsidansının zirve yaptığı yaşlar ise 30-50 yaşlar arasındır. Başlangıcı tipik olarak atopik dermatitin görülmesinden hemen sonra olur; vernal keratokonjonktivitten de sonra görülür. Atopik keratokonjonktivit genellikle son tablo olarak oturur ve ilerleyerek ciddi bir tabloya dönüşür.

Alevlenmelerin olduğu belirli bir mevsim olmamasına rağmen, hastaların üçte birinde mevsimsel alevlenmeler olabilir (73,76). Semptomlar perenial olabilir. Hastalarda reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olan, belirli alerjenler tespit edilebilir. Hayvanlar, toz ve besin alerjileri sıklıkla eşlik eder.

Genellikle semptomlar, kaşınma, kızarıklık, sulanma, fotofobi ve ağrıdır. Bulgu olarak ise göz kapaklarında egzamatöz değişiklikler şeklinde karşımıza çıkar. Blefarit ve meibomionit de eşlik edebilir. Atopik keratokonjonktivitte, konjonktival etkilenme genellikle alt bölgelerde olur. Konjonktiva genellikle soluk ve kalın görünür; ataklarda hiperemik ve kemotik olabilir. Palpebral konjonktivada geniş papillalar görülebilir; bununla birlikte, genellikle vernaldekiler kadar dikkat çekici değildir. Konjonktival skarlaşma görülür. Mukus ipikçikleri görülebilir. Limbal papillalar da görülebilir. Vernal ve kontakt lens ilişkili dev papiller konjonktivitte olduğu gibi, Horner-Trantas' noktaları görülebilir. Süperior fibrozis ve semblefaron formasyonu ile birlikte olan, konjonktival skarlaşma tipik olarak görülür. Punktal ektropion, epiforaya neden olabilir. Vaskülarizasyon, shield ülserleri ile hemen akabinde ön stromal skarlaşma ve punktat keratiti (özellikle alt üçte birlik bölümü tutan) de içeren korneal değişiklikler görülür. Keratokonus ve katarakt gibi eşlik eden oküler durumlar da izlenebilir. Bu hastalarda sıklıkla yetersiz immünregülasyon ve baskılanmış T hücre fonksiyonları görülür. Sonuç olarak, bu hastalar stafilokokkal blefarit ve herpetik keratite eğilimlidirler.

Atopik dermatitli hastalarda serum Ig E seviyeleri artmıştır ve büyük çoğunluğunda prick deri testi pozitif olarak görülür (73,76). Yine de, spesifik alerjen nadir olarak tespit edilir.

## **i. Histopatoloji/İmmunopatoloji**

Atopik keratokonjonktivit ile ilgili olarak, Foster ve ark. (77) mükemmel bir histopatolojik ve immunopatolojik tarifleme yapmışlardır. Konjonktivanın histopatolojik muayenesinde mast hücrelerinin ve eozinofillerin epiteli invaze ettiği, goblet hücrelerinin proliferasyonu, epitelyal psödotübüler oluşumlar, ve substansia propriada, eozinofiller ve mononükleer hücrelerin sayılarının arttığı ve degranülasyonun değişik aşamalarındaki mast hücrelerinin sayılarının artmış olduğu görülür. Frank granülomu oluşumu ve perivaskülit görülebilir.

Epitelyumun mononükleer hücre popülasyonunda, T hücrelerinin, yardımcı T hücrelerinin, aktive edilmiş T hücrelerinin (IL-2 reseptörünün pozitif olduğu), makrofajların ve Langerhans hücrelerinin arttığı görülür. Yardımcı T hücreleri / supresör T hücreleri oranı artmıştır. Bunun yanı sıra, konjonktival epitelyumda MHC klas II ekspresyonu artmıştır. Substansia propriada, artmış CD4/CD8 oranı ile birlikte, yardımcı T hücrelerinin sayısı ve supresör T hücrelerinin sayısı artmıştır. T hücrelerinin %50'si aktive olmuş haldedir. B hücreleri ve antijen sunan hücreler (makrofajlar ve Langerhans hücreleri) de substansia propriada sayıca artmış olarak görülürler. Vasküler endotel ve fibroblastların üzerinde MHC klas II antijenlerinin ekspresyonu artmıştır (77). Bu bulgular, tip 1 ve tip reaksiyonların her ikisinin de bir arada bulunduğu, kompleks immunolojik mekanizmalar ile birlikte görülürler.

Daha önce bahsedildiği gibi, atopik dermatitli (78) hastalarda, azalmış gecikmiş tip hipersensitivite cevabı bulunması, bu hastaları herpes simpleks virüsü (HSV) keratitine ve stafilokokkal infeksiyonuna daha eğilimli hale getirir. HSV keratiti sıklıkla bilateral ve geniş korneal epitelyal ülserasyonla birliktedir (79-82). Bu hastalar, egzama herpetikuma eğilimlidirler.

## **ii. Tedavi**

Hastalar, daha önceden belirlenmiş alerjenlerle temastan kaçınmalıdırlar. Hiposensitizasyon yararlı olabilir. Emolliyenler ve non-fluorine edilmiş kortikosteroid kremler veya merhemler (%0.5-%1 hidrokortizon ve %0,05 dezonid) kapak egzamasının tedavisi için kullanılır. Stafilokokkal blefarit ve meibomiyonit için kapak hijyeni ve topikal antibiyotik uygulaması ve/veya düşük doz sistemik tetrasiklin gereklidir. Soğuk kompres, topikal vazokonstriktörler, topikal antihistaminikler (levokabastin) ve oral antihistaminikler (terfenadin, astemizol veya hidoksizin) kaşıntıyı kontrol etmek için kullanılabilirler. Özellikle pezervansız suni göz yaşları semptomatik rahatlama sağlarlar. Mast hücre

stabilizatörleri (%2-%4 kromolin sodyum q.i.d.) idame tedavisi olarak kullanılabilir. Topikal lodoksamid ve nedokromil sodyum, kromolin sodyuma alternatif olarak kullanılabilirler. Topikal steroidler, mümkün olduğunca alevlenmeler için kullanılmalıdır. Ancak bazı hastaların, devamlı olarak topikal steroid kullanmaları gerekebilir. Devamlı steroid kullanılacaksa, mümkün olduğu kadar düşük dozlarda olmalıdır. Ciddi alevlenmelerde ise sistemik prednisolon da gerekli olabilir. Aslen, bu hastaların çoğu, astma veya egzamaları nedeniyle, sistemik kortikosteroidlere devam etmektedirler. Ayrıca, topikal siklosporin kullanılabilir (76). Plazmaferezin de ciddi olgularda yardımcı olduğu bildirilmiştir (75,76).

#### **g. Kontakt Alerji**

Gözün kontakt alerjisi göz kapaklarını, konjonktivayı veya korneayı etkileyebilir. Alerjik veya non-alerjik mekanizmalara (iritan/toksik) katılabilir.

Kontakt alerjik reaksiyonlar, deriden emilen sensitize edici maddelere maruziyet varsa gerçekleşir. Bu maddeler, genellikle dermal proteinlere bağlanan, düşük molekül ağırlıklı haptenlerden (kısmi antijenler) oluşur. Hücrel immün sistem duyarlılaşmasıyla sonuçlanır. Antijenle tekrar karşılaşıldığında, tip 4 hipersensitivite reaksiyonu oluşur. Hümorale mekanizmalar tipik olarak olaya karışmaz. Haptenin duyarlılaştırma kabiliyetine göre, daha önceki göz hastalıklarına göre, kişisel farklılıklara göre değişkenlik olabileceği için; duyarlılaşmanın olması için haftalar veya yıllar gerekebilir. Tekrar uyarılmaya bağlı olarak, tip 4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun devam etmesiyle, duyarlılaşmış kişilerde 48-72 saat içinde kontakt alerjik reaksiyon görülebilir.

Non-alerjik mekanizmalar, kontakt iritasyonu (toksikite) içerir. Kontakt inflamasyon, doku üzerindeki direk kimyasal reaksiyona bağlı olarak meydana gelir ki sonuçta ortaya çıkan reaksiyon alerjik kökenli olmaz. Cildin üzerinde fazla nemli bir yüzey olması da rol oynayabilir (83). Toksik reaksiyonlar, topikal ilaç reaksiyonların yaklaşık olarak %90'ını oluşturur, alerjik olanlardan daha yaygın olarak görülür. Papiller konjonktivit, foliiküler konjonktivit, keratit, psödopemfigoid ve psödoptrahom gibi toksik reaksiyonlar görülebilir. Alerjik kontakt dermatokonjonktivit ise ikinci en sık görülen ilaç reaksiyonudur; topikal oftalmik ilaçlarla meydana gelmiş reaksiyonların %10'unu oluşturur (84,85).

Göz ve başka yerdeki kontakt reaksiyonlar, iritan ve alerjik mekanizmalar da eş zamanlı olarak görülebilir. Klinik olarak, her ikisini ayırmak zordur. Klasik olarak, kontakt alerjik reaksiyon, tip 4 hipersensitivite reaksiyonu olarak, 48-72 saat içinde başlayabilir. İritan

bir reaksiyon, temastan sonra birkaç saat içinde başlayabilir veya uzun süreli topikal medikasyon kullanımına bağlı olarak görülebilir.

Bazen sorumlu ajan belirgin olmasına rağmen, sıklıkla tanı zordur. Kapama testi etkeni belirlemede yardımcı olabilir. Gerçek alerjik cevap 48-72 saat içinde ortaya çıkabilir. İritan, genellikle birkaç saat içinde pozitif bir reaksiyon oluşturacaktır.

Kontakt alerjik dermatitin/blefaritin akut lezyonları, eritemli, veziküler, ödemli, sulanmış ve kabuksu görünümde bir akut egzamaya benzer. Kronik fazda ise ciltte kuruluk, kabuklanma, fissürlenme ve kalınlaşma görülebilir. Kontakt alerjik konjonktivitte, konjonktival enjeksiyon ve kemozis görülür; papiller cevap ve ciddi mukoid akıntı görülebilir. Başlangıç olarak, alt konjonktiva ve göz kapağı genellikle daha çok etkilenmiştir; daha sonraları ise, bütün konjonktivada ve üst göz kapağında tutulum olur. Yüzeyel punktat değişiklikler, subepitelyal opasiteler, marjinal infiltrasyonlar ve ülserleşme, erozyon ve stromal ödemin eşlik ettiği keratit tablosu da görülebilir. Kaşıntı baskın olarak görülebilir.

Aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin ve neomisin), sulfonamidler, atropin ve deriveleri, topikal antiviral ajanlar (idoksiüridin, trifluridin), topika anestetikler, ekotiofan, epinefrin ve fenilefrin ve preservan maddeler (timerosal, benzalkolyum klorid, EDTA) gibi birçok topikal oküler ilaç, duyarlılaştırıcı olarak davranabilir.

Lanolin ve parabens (kozmetikler, cilt kremleri ve losyonlar), nikel sülfat (mücevher), kromatlar (mücevher, deri ürünleri, endüstriyel kimyasallar) ve fenilenediamin (saç spreyleri, giysiler, ayakkabılar) gibi diğer sensitize edici ajanlar da alerji yaratabilir. Eller sabunlu, deterjanlı veya kimyasal maddelerle bulaşık iken gözü ovuşturmak, lokalize oküler ve daha geniş etkilenmelerde ise perioküler reaksiyonlara neden olabilir (86). Göz kapağı derisinin inceliği ve alerjene karşı konjonktivanın geçirgenliği şüphesiz ki önemli rol oynamaktadır.

## **i. Tedavi**

Tedavi, sorumlu ajanın uzaklaştırılmasını içerir. Koruyucu gözlükler, çalışma elbiseleri kullanılabilir. Perioküler kontakt dermatitin akut fazında, soğuk kompres ve topikal non-florinli kortikosteroidler (hidrokortizon, dezonid) kullanılabilir. Bazı olgularda, özellikle tedaviye cevapsız olan ciddi olgularda ve kutanöz ülserasyonların eşlik ettiği olgularda, sekonder infektif egzamatöz dermatitleri (genellikle stafilokokal ve streptokokal) ekarte etmek için kültür alınmalıdır. Kronik perioküler dermatitte, cildin nemli tutulması ve topikal kortikosteroidlerin kullanılması gerekmektedir. Bazı olgularda ise (akut-ciddi veya kronik

cevapsız hastalarda) oral prednizolon kullanılabilir. Kontakt konjonktivit/keratit olgularında prezervansız suni göz yaşları tabloyu yatıştırabilir. Topikal kortikosteroidlerin kısa dönemli kullanılması, iyileşmeyi hızlandırır; ancak tekrar sensitize olması veya steroidin kendisinin sensitizasyon yaratması ihtimalini göz önünde bulundurmak gerekir.

#### **h. Mikrobiyoalerjik Hastalık**

##### **i. Kataral İnfiltratlar ve Ülserler**

Kataral infiltratlar tipik olarak kronik stafilokokal blefarokonjonktivit olgularında, periferik korneada yerleşik olarak izlenir; limbus ile sağlıklı görünen bir aralık ile ayrılır. Genellikle, göz kapakları ile periferik korneanın kesişim noktalarında, yani saat 2, 4, 8 ve 10 hizalarında, yerleşik olarak izlenirler. Bu infiltratlar, gri-beyaz retili, tek veya çok, daha çok periferik yerleşimli, parsiyel ringler oluşturacak şekilde izlenirler. Sıklıkla üzerlerinde yüzeysel bir ülserasyon gelişir. Konjonktival enjeksiyon veya ön kamara reaksiyonu eşlik edebilir. İritasyon, sulanma, ağrı, fotofobi gibi semptomlar görülür. Kataral ülserler çocuklara oranla erişkinlerde (flitkenülozis ile karşılaştırılacak olursa) daha sık görülür. Kataral infiltratlar genellikle stafilokokal blefarokonjonktivit zemininde oluşmalarına rağmen, kataral lezyonlardan alınan kültür sonuçları genellikle negatif olarak gelir. Mekanizma, direkt enfeksiyondan ziyade, stafilokokal hücre duvarı antijenlerine, özellikle ribitol teikoik aside, karşı oluşan duyarlılık aracılığıdır. Periferik korneada, kompleman aktivasyonu ve nötrofil infiltrasyonu ile birlikte antijen-antikor reaksiyonu ve immün kompleks birikimi olur (87). Aslen, Ig ve C3 kataral infiltratlarda gösterilmiştir (88).

Bu lezyonlar, direkt korneal stromaya stafilokokal infiltrasyon nedeniyle olan enfekte korneal ülserle karışmazlar. Genellikle, travmayı takiben, santral yerleşimli ve bakteriyel kültür yönünden pozitif olan lezyonlardır.

Kataral ülserler, akut beta-hemolitik streptokokal konjonktivit ile kronik dakriyosistit (Morax'ın lakrimal konjonktiviti) varlığında da tanımlanmışlardır. Bazı araştırmacılar (89) direkt enfeksiyonun neden olduğunu savunsalar da; mekanizma olasılıkla, streptokokal antijenlere karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonudur (90). Kataral infiltratlardakine benzer biçimde, lezyonların diğer etkenleri; herpes simpleks, Chlamydia, Haemophilus aegyptius, Moraxella lacunata, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, lenfogranüloma, aktinomiçesler ve ilaç alerjileridir. Kontakt lens kullanımına bağlı olarak görülen steril infiltratlar kataral infiltratlarla karışabilir.

Stafilokokal veya daha az olasılıkla diğer organizmalarla oluşan blefarokonjonktivit varlığını göstermek için konjonktiva ve göz kapaklarından kültür alınmalıdır. Tedavide, hijyen kurallarına uyulması, bebek şampuanları ile veya ticari olarak elde edilebilen hazır preparatlarla (Eye-Scrub gibi) yatmadan önce kirpik dibi temizliği yapılması, sıcak kompresler ve topikal antibiyotikler (basitrasin, eritromisin) kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler hızlıca bir iyilik hali oluşturur ancak dikkatli kullanılmalıdır. Steroidler, stafilokokları azaltmak için kullanılması gereken topikal antibiyotikler ve kirpik dibi temizliği olmadan kullanılmaması gereken ajanlardır. Santral yerleşimli direk bakteriyel invazyon şüphesi varlığında kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Yine, herpes simpleks keratiti de zaman zaman stafilokokal marjinal keratiti taklit edebilir. Herpetik göz hastalığını düşündürecek bir öykü olup olmadığını (ağrılı, tekrarlayan cilt vezikülleri veya dendritik keratit) sorgulamak akıllıca olacaktır. Korneal duyarlılık kontrol edilmelidir ve/veya HSV için mikrobijolojik testler yapılabilir. Herhangi bir şüphe varsa kortikosteroid kullanımı ertelenmelidir.

#### **i. Filiktenüler Keratokonjonktivit**

Filiktenüler, kornea ve konjonktivanın nodüler lezyonlarıdır, sıklıkla çocuklarda görülürler. Konjonktival filiktenülozisin semptomları, hafiften orta şiddetliye kadar değişkenlik gösteren, kaşıntı, sulanma ve iritasyondur. Korneal filiktenüler ise fotofobi, yabancı cisim hissi ve sulanma gibi daha ciddi semptomlarla gelebilirler.

Filiktenüler genellikle korneal limbusta bulunan küçük, kırmızı, yuvarlak elevasyonlardır. Birden fazla sayıda görülebilirler. Lezyonlar tipik olarak sarı-beyaz merkezleri olan infiltratlar olarak karşımıza çıkarlar ve takiben ülserasyon gelişir. Genellikle 2 hafta içinde spontan rezolüsyon olur; ancak lezyon daha uzun süre görülebilir. Limbal filiktenülerin uzun aksları limbusa perpendikülerdir ve ülser ile limbus arasında sağlıklı bir alan yoktur; ancak ülserle olurlarsa, limbal filiktenüler, marjinal kataral ülserlerle karışabilirler. Limbal filiktenüler, tabanı limbusta olan üçgen skarlar bırakırlar. Filiktenüler, pannus kenarlarında önceki atağın rezidüel formu olarak tekrarlayabilirler. Filiktenüler korneanın üzerinde “belli bir amacı olmadan” yerleşebilir. İleri kısmı aktif iken; kuyruk kısmı ise sıklıkla vasküler bir kuyruk şeklinde (fascicular keratit gibi) iyileşmiş halde bulunur. Bu durum HSV keratiti ile benzer bir görünüm alabilir. Ara sıra korneal lezyonlar limbustan uzak yerlerde başlayıp non-vasküler skarlar bırakabilir. Daha çok tüberkülozis filiktenülozisinde (stafilokokakal infeksiyonunda da) korneal perforasyonlar görülebilir. Önceki filiktenülozis

tablosu Salzmann's nodüler dejenerasyonuna neden olabilir. Daha nadir olamla birlikte, konjonktival filiktenüler de olabilir. Konjonktival filiktenüler, tipik olarak küçük pembemsi-beyaz renkli nodüller olarak, interpalpebral limbus yakınında, dilate damarlarla çevrelenmiş olarak, bulbar konjonktivada görülürler. Filiktenüler, ayrıca tarsal konjonktivada da olabilirler. Miliyer filiktenüloziste, multiple, küçük lezyonlar, limbus ve kornea üzerinde bulunurlar.

Filiktenüler, lökositlerden (mökrofajlar, PMNL'ler, lenfositler ve plazma hücreleri) ve kan damarlarından oluşmuş subepitelyal inflamatuvar nodüllerdir. Yardımcı T hücreleri, supresör T hücreleri, matür B hücreleri bulunur (91). İmmünopatogenez klasik olarak, tip 4 hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.

Son zamanlarda, en sık neden, stafilokokal antijenlere karşı olan hipersensitivite cevabıdır. Mondino (87) tavşanlarda, stafilokokal duvar antijenleri (ribitol teikoik asit) ile filiktenüler lezyon oluşturmuştur; bu çalışma, ribitol teikoik asidin, stafilokokal-ilişkili filiktenüloziste anahtar etken olduğunu düşündürmektedir. Tarihsel olarak ise tuberküloproteine karşı olan hipersensitivite en sık nedendi. Diğer nedenler içinde ise Candida, Coccidioides immitis, nematodlar, lenfogranüloma venerum, adenovirüs ve HSV sayılabilir. Filiktenülozis, ayrıca, oküler rosacea ile birliktelik gösterir; bu durum, büyük olasılıkla oküler rosaceada, stafilokokal blefaritin sık görünmesi nedeniyledir.

Etiyolojik ajanı tanımlamak için, kapak ve konjonktiva kültürleri yapılmalıdır. Eskiye göre daha nadir olması nedeniyle, sistemik tüberkülozis için araştırma yapmaya gerek yoktur; ancak endemik bölgelerde, başka etyoloji tanımlanamamışsa, araştırılmalıdır. Etkene bağlı olarak, tedavi, topikal ve/veya sistemik antibiyotikleri içerir. Filiktenüler genellikle topikal steroidlere oldukça duyarlıdırlar. Tekrarladığı durumlarda ise sistemik tetrasikline cevap verebilir.

## **B. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmaya 8-12 haftalık 12 erkek Balb/c fare dahil edildi. Fareler Adnan Menderes Üniversitesi Farmakoloji Departmanı'ndan temin edildi. Bütün farelere, araştırmalarda kullanılacak deney hayvanları ile ilgili olarak, Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) kurallarına uygun biçimde davranıldı ve bakım verildi. Fareler; alerji grubu (pozitif kontrol) ve negatif kontrol grubu olmak üzere, sırasıyla Grup 1 ve 2 olarak adlandırılarak 2 gruba ayrıldı. Her grupta 6 fare bulunmaktaydı.

Deneyisel alerjik konjonktivit fare modeli, aşağıdaki tabloda görüldüğü şekilde oluşturuldu (Tablo 2).

| Tablo 2. Duyarlılaştırma, gruplar için antijen uyarımı (challenge) protokolü.                                                                                  |                                                   |       |                                        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                | SS <sup>*</sup> +OVA <sup>†</sup> IP <sup>‡</sup> | SS IP | HBSS <sup>#</sup> +OVA T <sup>**</sup> | HBSS T |
| Grup 1 (n=6)                                                                                                                                                   | +                                                 | –     | +                                      | –      |
| Grup 2 (n=6)                                                                                                                                                   | –                                                 | +     | –                                      | +      |
| <sup>*</sup> – Salin solüsyonu; <sup>†</sup> – Ovalbümin; <sup>‡</sup> – İntraperitoneal; <sup>#</sup> - Human Balanced Salt Solution; <sup>**</sup> – Topikal |                                                   |       |                                        |        |

### Duyarlılaştırma

Tablo 2’de anlatıldığı gibi; duyarlılaştırma için, Grup 1’deki farelere, birinci ve sekizinci günlerde 5mg/ml ovalbümin (OVA) ve 15mg/ml aliminyum hidroksit karışımının 0.2 ml’lik solüsyonu intraperitoneal olarak enjekte edildi (Resim 1).



Resim 1. Duyarlılaştırma için yapılan intraperitoneal OVA enjeksiyonunda farenin pozisyonu ve uygulama yöntemi görülmektedir.

Grup 2’deki farelere ise 0.2 ml’lik salin solüsyonu intraperitoneal olarak enjekte edildi.

### Antijen Uyarımı

Deneyisel alerjik konjonktiviti indüklemek için, Grup 1’deki farelerin gözlerine OVA solüsyonu (5mg/ml) ile 15. ve 18. günlerde antijen uyarımı (challenge) yapıldı (Resim 2).



A



B



C

Resim 2. A, Antijen uyarımı için göze OVA damlatılması için farenin tutuş pozisyonu; B, damlatılması; C, damlatıldıktan sonra farenin gözünün ıslak olduğu ve gözünü kısıtđı görölmektedir.

Grup 2'deki farelerin gözlerine ise Human Balanced Salt Solution (HBSS) uygulandı.

### **Klinik Değerlendirme**

Antijen uyarımından 20 dakika sonra, farelerin hangi gruplarda olduğunu bilmeyen bir gözlemci tarafından, farelerin klinik durumları değerlendirildi ve konjonktivit olup olmamalarına bakıldı. Klinik olarak; konjonktival ödem, palpebral ödem, konjonktival hiperemi ve sulanma olmak üzere dört ana kriter değerlendirildi.

### **Histopatolojik İnceleme**

Histopatolojik incelemeler tek kör olarak gerçekleştirildi. Farelerin gözlerine 18. günde uygulanan son doz OVA solüsyonu damlatıldıktan 12 saat sonra, tiyopentotan sodyum (Pentothal Sodium; Abbott Laboratories Inc.) ile sakrifikasyonu takiben bütün gruplardaki farelerin göz küreleri, göz kapakları ve lakrimal glandları çıkarıldı. Her farenin bir gözü histopatolojik değerlendirme için; diğer gözü ise moleküler biyolojik inceleme için kullanıldı.

Bütün örnekler, doku laboratuvarının olağan akışına uygun olarak, %10'luk nötral tamponize formol ile sabitlendi ve parafine gömüldü. Hematoksilen-Eozin (HE) ve Toluidin Blue (TB) işlemlerine ek olarak Mast-hücre triptaz boyaması için kullanıma hazır olan 4-µm kalınlığındaki yapışkanlı cam slaytların (MicroSlides Snowcoat X-tra; Surgipath, Richmond, IL, USA) üzerine yerleştirildi.

İmmünohistokimyasal incelemeye, labeled Streptavidin-Biotin (LSAB) amplifikasyon yöntemini ve kromojen (Histostain-Plus kits, cat.no. 85-9643; Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, USA) olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) kullanan ticari olarak elde edilebilir bir tarama kiti ile devam edildi.

Kesitler, Mast-hücre triptaza karşı oluşturulmuş olan fare anti-insan monoklonal antikoları kullanılarak incelendi. Kesitler ksilen içinde deparafinize ve derecelenmiş etanol solüsyon serilerinde dehidrate edildikten sonra 0.01 M sodyum sitrat tamponunda 20 dakika mikrodalga antijen gerilimine tabi tutuldu. Endojen peroksidaz aktivitesi, 15 dakikalık %3'lük hidrojen peroksit ile inhibe edildi. Tris-buffered salin (TBS; pH 7.6) içinde yıkandıktan sonra, kullanıma hazır solüsyon kiti ile 10 dakika serum blokajı gerçekleştirildi. Kesitler, 1 saat boyunca, primer antikor ile inkübe edildi, TBS içinde yıkandı; biotinlenmiş sekonder antikor ile 10 dakika inkübe edildi ve tekrar TBS ile yıkandı. DAB ile ve hematoksilen ile hafif zıt boyanmaya uğrayan kesitlerin inkübasyonu ile bağlanma görünür hale getirildi.

HE, TB ve immünohistokimyasal boyanan örneklerin hepsi ışık mikroskobu (Olympus BX50, Olympus Optical Co., Ltd, Tokyo, Japan) altında incelendi. Subkonjonktival

doku, mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler ve vasküler yoğunluk açısından 40x güç altında, 50 farklı bölgede basit mikrometrik 10x10 grid disk kullanılarak incelendi.

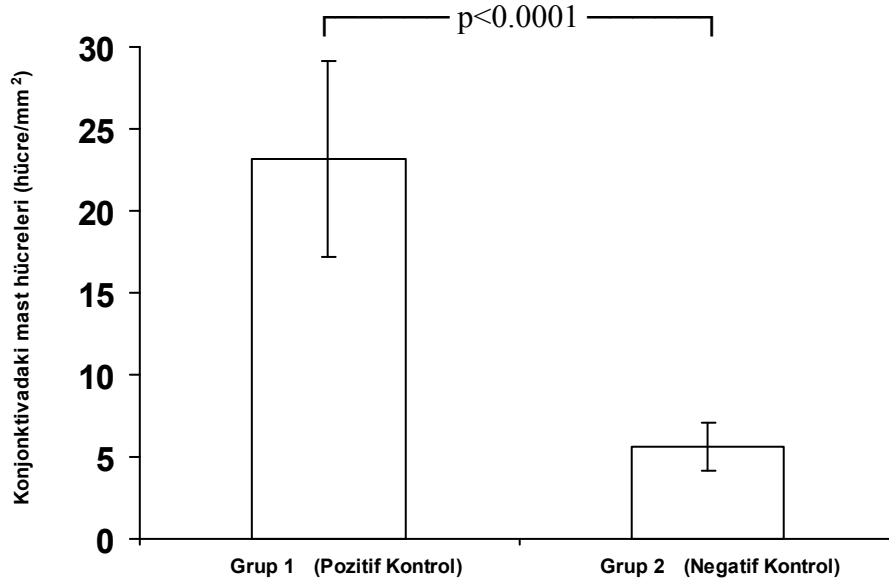
### İstatistiksel Analiz

Farklı gruptaki hücre yoğunluklarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. 0.05’den küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### C. BULGULAR

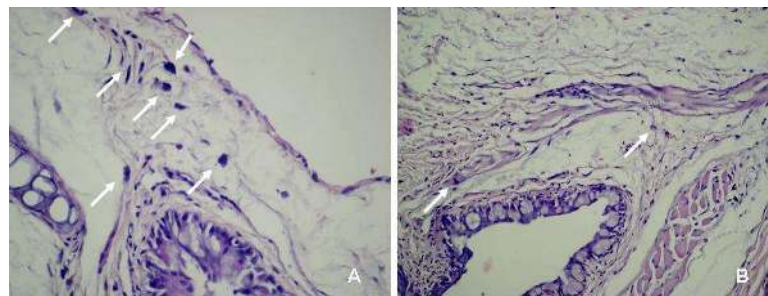
Duyarlılaştırma ve antijen uyarımı sonrasında, klinik açıdan da incelenen farelerin gözlerini ovuşturdukları gözlemlendi. Ayrıca, Grup 2 ile karşılaştırıldığında, Grup 1’deki farelerde belirgin olarak palpebral ve konjonktival ödem olduğu, oküler sekresyon ve konjonktival hiperemi ortaya çıktığı gözlemlendi. Grup 2’deki farelerde ise bu bulguların hiç biri yoktu.

Grup 1 ile karşılaştırıldığında ( $23.2 \pm 7.5$  hücre/mm<sup>2</sup>), subkonjonktival dokuyu infiltrate eden ortalama mast hücre yoğunluğu Grup 2’den ( $5.6 \pm 3.1$  hücre/mm<sup>2</sup>) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. ( $p<0.0001$ ), (Şekil 1, Tablo 3, Resimler 3, 4 ve 5).

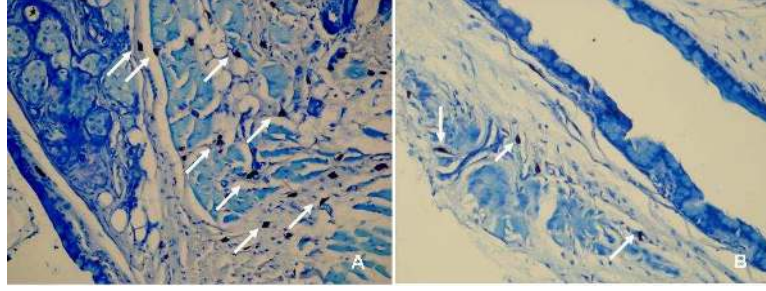


Şekil 1. Konjonktival dokularda, mast hücre infiltrasyonu. Grup 1 (pozitif kontrol) ve Grup 2 (negatif kontrol) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Mann-Whitney U test,  $p<0.0001$ ). Çubuklar standart deviasyonu gösteriyor.

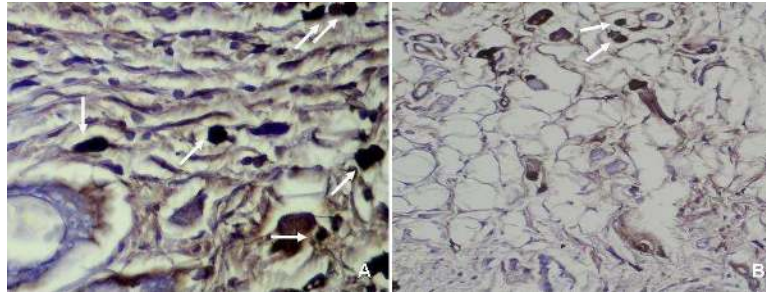
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |                   |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------|----|
| Tablo 3. Subkonjonktival dokuyu infiltre eden ortalama mast hücre yoğunluğu Grup 1 (pozitif kontrol) ile karşılaştırıldığında ( $23.2 \pm 7.5$ hücre/mm <sup>2</sup> ), Grup 2 (negatif kontrol)’de ( $5.6 \pm 3.1$ hücre/mm <sup>2</sup> ) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Mann-Whitney U test, p<0.0001). |    |                   |    |
| Grup 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    | Grup 2            |    |
| Fareler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    | Fareler           |    |
| (Pozitif kontrol)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    | (Negatif kontrol) |    |
| 1. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 28 | 7. fare OD        | 5  |
| 1. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26 | 7. fare OS        | 2  |
| 2. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 28 | 8. fare OD        | 3  |
| 2. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 32 | 8. fare OS        | 2  |
| 3. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11 | 9. fare OD        | 8  |
| 3. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12 | 9. fare OS        | 8  |
| 4. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 | 10. fare OD       | 9  |
| 4. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30 | 10. fare OS       | 12 |
| 5. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 29 | 11. fare OD       | 6  |
| 5. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27 | 11. fare OS       | 4  |
| 6. fare OD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 18 | 12. fare OD       | 5  |
| 6. fare OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 14 | 12. fare OS       | 3  |
| 23.2 ± 7.5*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    | 5.6 ± 3.1*        |    |
| * – Ortalama ± Standart Deviasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |                   |    |



Resim 3. Konjonktivanın histopatolojik kesitlerinde (HE, x40) subkonjonktival dokuda mast hücreleri (oklar) izleniyor. Grup 1 (pozitif kontrol), A; Grup 2 (negatif kontrol), B.



Resim 4. Konjonktivanın histopatolojik kesitlerinde (TB, x40) subkonjonktival dokuda mast hücreleri (oklar) izleniyor. Grup 1 (pozitif kontrol), A; Grup 2 (negatif kontrol), B.



Resim 5. Konjonktiva dokusunun Mast-hücre triptaz (oklar) ile immünohistokimyasal boyanması (x40). Grup 1 (pozitif kontrol), A; Grup 2 (negatif kontrol), B.

Hiçbir grupta, subkonjonktival dokuda eozinofil ve lenfosit sayısında ve vasküler yoğunlukta artış izlenmedi.

Deney, her grup için 4'er fare kullanılarak ikinci kez tekrar edildi ve benzer sonuçlar elde edildi.

#### D. TARTIŞMA

Akut ve kronik alerjik konjonktivitlerin her ikisi de dünya genelinde oldukça yaygındır (92). Alışılmış tıbbi yaklaşım, ilk aşama olarak topikal anti-histaminik ilaç kullanmak; gerekirse topikal kortikosteroid eklemektir. Ancak, kortikosteroidlerin özellikle kronik kullanımı, katarakt ve glokom gibi iyi bilinen yan etkilerin gelişmesine neden olabilir.

Alerjik göz hastalığında alınan konjonktival biyopsi çok sayıda metakromatik olarak boyanmış mast hücresi ile karakterizedir (93). Doku mast hücreleri, Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunda majör rolü oynamaktadır. İmmünohistokimyasal işaretleyici olarak kullanılan nötral proteaz ve triptaz varlığında, bütün alerjik hastalık tiplerinde, Ig E aracılı mast hücre aktivasyonunu işaret eden bir durum olarak, mast hücre sayılarının artmış olduğu görülür (94-96). Mast hücresi, akut reaksiyonun tetikleyicisi olarak ve aktivasyonun

geç faz cevabı ile devam etmesini sağlayarak, alerjik göz hastalığı mekanizmasının merkezinde yer alır. Buna ek olarak, mast hücreleri, alerjik göz hastalığındaki multifonksiyonel rolleri olan sitokinlerin önemli bir kaynağıdır; bu da mast hücrelerinin alerji mekanizmalarında merkezi bir göreve sahip olduklarını işaret eder. Mast hücrelerinin degranülasyonları sadece “mevsimsel alerjik konjonktivitın ani semptomlarından sorumlu olmayıp, aynı zamanda oküler alerjinin bütün tiplerindeki konjonktival inflamasyonun hızlı bir şekilde up-regüle edilmesini de sağlayan depolanmış sitokinlerin Ig E aracılı salınımlarına da” öncülük eder (97).

Eozinofil, gözdeki alerjik hastalık sürecine katkıda bulunan diğer bir hücredir. Shoji ve ark. (98) deneysel fare alerjik konjonktivit modelinde, topikal deksametazon ve FK506 tedavilerinin her ikisinin de, eozinofillerin ve lenfositlerin subkonjonktival dokuya infiltrasyonu suprese etmede etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Oysa, bahsedilen çalışmada oluşturulan akut alerji modelinde geç dönemde arttıkları bilinen eozinofillerin ve lenfositleri artması zaten beklenen bir sonuç değildir.

Akut alerjik konjonktival hastalık, bizim çalışmamızda olduğu gibi, mast hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir, eozinofillerin veya lenfositlerin değil (99-102). Ancak, mast hücrelerinin varlığı, alerjik göz hastalığının güçlü bir belirteci olmasına rağmen; konjonktival sürüntü sitolojisinde olmamaları alerjik hastalığı ekarte ettirmez (103). Atopik olmayan bireylerin normal konjonktiva epitelinde eozinofiller bulunmaz (103), ancak vernal keratokonjonktivit olarak bilinen kronik alerjik göz hastalığında konjonktiva epitelinde, subepitelinde ve gözyaşında sayıları çok yüksek değerlere ulaşabilir (104). Mast hücreler tarafından üretilen, platelet aktive edici faktör ve anafleksinin eozinofilik kemotaktik faktörü, her ikisi de, mast hücrelerinden daha sonra sürece katılacak olan eozinofiller için kemotaktiktir. Bu nedenle, eozinofillerin akut fazda görülmesi beklenmez; daha çok alerjik konjonktivitın kronik fazında görülmeleri beklenir. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da, eozinofillerde, lenfositlerde veya subkonjonktival dokudaki vaskülarizasyonda artış gözlenmemiştir.

Histaminin konjonktiva üzerindeki, IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminin, ve intraselüler adezyon molekülü-1'in ekspresyonunun indüklenmesiyle oluşturduğu, proinflamatuvar etkisinin, histamin salınımının inhibisyonu ile devam etmesi engellenir (105). Mast hücrelerin sekresyonu üzerine topikal steroidlerin az bir etkisi varken; heparin, mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ederek, reaksiyon zincirini baştan durdurur. Heparin, histaminin

yanı sıra diğer pro-inflamatuar mediatörlerin de mast hücrelerinden salınımı üzerine negatif geribildirim oluşturabilen endojen bir mediatör gibi davranır.

Friedlaender'ın (106) da çalışmasında tariflediği gibi; alerjik sürecin akut fazı ile ilintili olarak görülen klinik durumlardan, farelerin gözlerini ovuşturduklarını, palpebral ve konjonktival ödem oluştuğunu, oküler sekresyon ve konjonktival hiperemi ortaya çıktığını gözlemledik.

Histopatolojik olarak ise tıpkı insanlarda olduğu gibi; subkonjonktival dokuyu infiltrate eden ortalama mast hücre yoğunluğunda artış oldu. Bonini ve ark.'nın (107) rapor ettiği gibi geç dönemde görülmesi gereken subkonjonktival dokuda eozinofil ve lenfosit sayısında ve vasküler yoğunlukta artış izlenmedi.

Farelerde oluşturduğumuz deneysel akut alerjik göz hastalığı modelinin insanlarda görülen alerjik göz hastalığı ile klinik ve patofizyolojik açıdan aynı cevapları verdiği görülmektedir. Üniversitemizde ve diğer araştırma merkezlerinde gelecekte yapılacak olan alerjik konjonktivit çalışmalarında rahatlıkla ve güvenle kullanılabilecek bir model niteliğindedir. Alerjik hastalıkların fizyopatolojilerinin daha iyi ve detaylı olarak anlaşılması amacıyla ve/veya tedavilerinde kullanılabilecek yeni ajanların geliştirilmesi amacıyla yapılacak ileri çalışmalarda kullanılabilecek, oldukça basit, kısa sürede oluşturulabilen ve tekrarlandığında aynı sonuçların elde edilebildiği bir modeldir.

## **E. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu çalışma, alerjik hastalıkların fizyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçların geliştirilmesi için yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere, insandaki alerjik konjonktiviti simüle eden bir hayvan modeli geliştirmek amacıyla yapılmış, prospektif, randomize tek kör olarak gerçekleştirilmiş, deneysel bir çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, insanlardaki alerjik konjonktivitte görülen klinik ve patogenez ile oldukça benzerlik göstermesi ve tekrarlandığında aynı sonuçların alınması ile, modelimizin, etkin, güvenilir ve ekonomik bir model olduğunu göstermektedir. Modelimizin ileride yapılacak olan alerjik konjonktivit çalışmalarına önemli bir temel oluşturacağına inanmaktayız. Alerjik hastalıkların patogenezinin tüm detaylarıyla aydınlatılabilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya gerek vardır.

## F. ÖZET

### FARELERDE DENEYSEL ALERJİK KONJONKTİVİT MODELİ OLUŞTURULMASI

**Amaç:** Alerjik hastalıkların fizyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçların geliştirilmesi için yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere insandaki alerjik konjonktiviti simüle eden bir hayvan modeli geliştirmek.

**Yöntem:** 12 erkek Balb/c fare, her birinde 6 fare bulunan 2 gruba ayrıldı. Duyarlılaştırma için, Grup 1'deki farelere, birinci ve sekizinci günlerde, 5mg/ml ovalbümin (OVA) ve 15mg/ml aliminyum hidroksit karışımının 0.2 ml'lik solüsyonu; Grup 2'deki farelere ise 0.2 ml'lik salin solüsyonu intraperitoneal olarak enjekte edildi. Deneysel alerjik konjonktiviti indüklemek için, Grup 1'deki farelerin gözlerine OVA solüsyonu (5mg/ml) ile 15. ve 18. günlerde antijen uyarımı (challenge) yapılırken; Grup 2'deki farelerin gözlerine ise Human Balanced Salt Solution damlatıldı. Klinik inceleme için konjonktival ödem, palpebral ödem, konjonktival hiperemi ve sulanma değerlendirildi. Histopatolojik inceleme için eksize edilen göz küreleri, göz kapakları ve lakrimal glandları, doku laboratuvarının olağan akışına uygun olarak hazırlandı. Hematoksilen-Eozin ve Toluidin Blue boyamalarına ek olarak Mast-hücre triptaz ile Labeled Streptavidin-Biotin amplifikasyon yöntemi ve 3,3'-diaminobenzidine kullanılarak immünohistokimyasal değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Grup 1'deki farelerin gözlerinde belirgin olarak palpebral ve konjonktival ödem olduğu, sulanma ve konjonktival hiperemi ortaya çıktığı gözlemlendi. Grup 2 ( $5.6 \pm 3.1$  hücre/mm<sup>2</sup>) ile karşılaştırıldığında, subkonjonktival dokuyu infiltrate eden ortalama mast hücre yoğunluğunun anlamlı olarak Grup 1'de (alerji grubu,  $23.2 \pm 7.5$  hücre/mm<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ) daha yüksek olduğu bulundu. Her iki grupta da subkonjonktival dokuda eozinofil ve lenfosit sayısında ve vasküler yoğunlukta artış izlenmedi.

**Sonuç:** Geliştirilen fare modeli insanlardaki alerjik konjonktivite klinik ve patofizyolojik açıdan benzerlik göstermektedir ve yapılacak yeni çalışmalara temel oluşturacak niteliktedir.

**Anahtar kelimeler:** alerjik konjonktivit, fare modeli, ovalbümin (OVA)

**İletişim adresi:** [tolgakocaturk@yahoo.com](mailto:tolgakocaturk@yahoo.com)

## G. İNGİLİZCE İSİM ve ÖZET

### DEVELOPMENT of an EXPERIMENTAL ALLERGIC CONJUNCTIVITIS MODEL in MICE

**Purpose:** To develop an animal model that simulates human allergic conjunctivitis to understand the physiopathogenesis of allergic diseases and for developing novel therapeutic interventions.

**Methods:** BALB/c mice (12 males) were divided into two groups each comprised of six mice. For sensitization, on the 1<sup>st</sup> and 8<sup>th</sup> days, a 0.2 ml mixed solution, adjusted to a concentration to 5mg/ml of ovalbumin (OVA) and 15mg/ml of aluminium hydroxide, was administered intraperitoneally to the mice in Group 1 and 0.2 ml saline solution to the mice in Group 2. To induce experimental allergic conjunctivitis, an antigen challenge was made on days 15 and 18, using an OVA solution (5mg/ml) instilled into both eyes of the mice in Group 1; while the mice in Group 2 received Human Balanced Salt Solution instead of OVA. For the clinical evaluation, the occurrence of conjunctival and palpebral oedema, conjunctival hyperaemia, and lacrimation were observed. For the histological examination, eyeballs, eyelids and lacrimal glands were removed and prepared according to the routine processing method of the tissue laboratory. Immunohistochemical examination was made with Mast cell tryptase using the labeled Streptavidin–Biotin amplification method and 3,3'-diaminobenzidine, in addition to Hematoxylin-Eosin (HE), and Toluidine Blue (TB) staining.

**Results:** Evident conjunctival oedema, palpebral oedema, conjunctival hyperaemia, and lacrimation were observed in Group 1. Mean mast cell density infiltrating the subconjunctival tissue was significantly higher in Group 1 (allergy group,  $23.2 \pm 7.5$  cells/mm<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ) when compared to Group 2 ( $5.6 \pm 3.1$  cells/mm<sup>2</sup>). There was no increase in eosinophil and lymphocyte counts as well as vascular intensity in the subconjunctival tissue in any group.

**Conclusion:** The murine model developed is similar to the human allergic conjunctivitis both clinically and histopathologically and as a template for future studies.

**Key words:** allergic conjunctivitis, mouse model, ovalbumin (OVA)

**Communication adress:** [tolgakocaturk@yahoo.com](mailto:tolgakocaturk@yahoo.com)

## H. KAYNAKLAR

1. Foster CS: Basic ocular immunology. In Kaufman HE et al (eds): The Cornea, New York, Churchill-Livingstone, 1988: 85-7.
2. Carpenter CB: The major histocompatibility gene complex. In Wilson JD et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw-Hill, 1991: 86-92.
3. Lydyard P, Grossic C: Cells involved in the immune response. In Roitt I, Brostoff J, Male D (eds): Immunology, St. Louis, CV Mosby, 1989: 2.1-2.18.
4. David J: Organs and cells of the immune system. In Rubenstein E, Federman DD (eds): Scientific American Medicine, Section 6, Immunology, Part I, New York, Scientific American, 1990: 2-14.
5. Feldman M, Male D: Cell cooperation in the antibody response. In Roitt I, Brostoff J, Male D (eds): Immunology, St. Louis, CV Mosby, 1989: 8.1-8.2.
6. Rothenberg ME, Owen WF, Stevens RL: Mast cells and eosinophils. Int Ophthalmol Clin 1988; 28: 267-74.
7. Metzger H, Bach MK: The receptor for IgE on mast cells and basophils: Studies on IgE binding and on the structure of the receptor. In Bach MK (ed): Immediate Hypersensitivity: Modern Concepts and Developments, New York, Marcel Dekker, 1978: 561-88.
8. Male D, Champion B, Cooke A et al: Cytokines. In: Advanced Immunology, New York, Gower, 1991: 11.1-11.17.
9. Williams LT: Growth factors. In Wilson JD et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw-Hill, 1991: 63
10. Hoang-Xuan T, Rodriguez A, Zaltas MM et al: Ocular rosacea: A histologic and immunopathologic study. Ophthalmology 1990; 97: 1468-75.
11. James DG, Graham E, Hamblin A: Immunology of multisystem ocular disease. Surv Ophthalmol 1985; 30: 155-67.
12. Rocha G, Baines MG, Deschenes J: The immunology of the eye and its systemic interactions. Crit Rev Immunol 1992; 12: 81-100.
13. Friedlaender MH, Okumoto M, Kelley J: Diagnosis of allergic conjunctivitis. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1198-9.
14. Riley JF, West GB: The presence of histamine in tissue mast cells. J Physiol (Lond) 1953; 120: 528-37.

15. Rothenberg ME, Owen WF, Stevens RL: Mast cells and eosinophils. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 267-74.
16. Sehmi R, Cromwell O, Taylor GW et al: Identification of guinea pig eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis as leukotriene B<sub>4</sub> and 8(S),15(S)-dihydroxy-5,9,11,13 (Z,E,Z,E)-eicosatetraenoic acid. *J Immunol* 1991; 147: 2276-83.
17. Abelson MB, Schaefer K: Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 (suppl): 115-27.
18. Friedlaender MH: Allergic and multisystem diseases. In: *Allergy and Immunology of the Eye*, New York, Raven Press 1993: 260.
19. Bloch-Michel E: Chronic allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 321-3.
20. Abelson MB, Udell IJ, Weston JH: Conjunctival eosinophils in compound 48/80 rabbit model. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 631-3.
21. Friedlaender MH, Sweet J: Conjunctival provocation tests and naturally occurring allergic conjunctivitis in clinical trials. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 338-9.
22. Butrus SI, Ochsner KI, Abelson MB et al: The level of tryptase in human tears: An indicator of activation of conjunctival mast cells. *Ophthalmology* 1990; 97: 1678-83.
23. Abelson MB, Smith LM: Levocabastine: Evaluation in the histamine and compound 48/80 models of ocular allergy in humans. *Ophthalmology* 1988; 95: 1494-7.
24. Odelram H, Bjorksten B, Af Klercker T et al: Topical levocabastine versus sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis. *Allergy* 1989; 44: 432-6.
25. Pipkorn U, Bende M, Hender J et al: A double-blind evaluation of topical levocabastine, a new specific H<sub>1</sub> antagonist in patients with allergic conjunctivitis. *Allergy* 1985; 40: 491-6.
26. Bishop K, Abelson M, Cheetham J et al: Evaluation of flurbiprofen in the treatment of antigen-induced allergic conjunctivitis (abstr). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31 (suppl): 487.
27. Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H et al: Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolactromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 (suppl): 133-40.

28. Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG et al: Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 (suppl): 141-8.
29. Caldwell DR, Verin P, Hartwich-Young R et al: Efficacy and safety of lodoxamide 0.1% vs. cromolyn sodium 4% in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 632-7.
30. Collum LMT: A three-month clinical evaluation of topical lodoxamide tromethamine for control of allergic conjunctivitis. 26th International Congress of Ophthalmology Abstracts 1990; SP: 177
31. Blumenthal M, Casale T, Dockhorn R et al: Efficacy and safety of nedocromil sodium ophthalmic solution in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 56-63.
32. Leino M, Carlson C, Jaanio E et al: Double-blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Ann Allergy* 1990; 64: 398-402.
33. Donshik PC: Allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 294-302.
34. Rocklin RE, Sheffer AL, Greineder DK et al: Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N Engl J Med* 1980; 302: 1213-9.
35. Christiansen SC: Evaluation and treatment of the allergic patient. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 282-93.
36. Khan MD, Kundi N, Saeed N et al: Incidence of keratoconus in spring catarrh. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 41-3.
37. Kremer I: Letter to the editor: Terrien's marginal degeneration associated with vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 517-8.
38. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA: Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989; 96: 1615-23.
39. Allansmith MR, Baird RS, Greiner JV: Vernal conjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis compared and contrasted. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 544-55.
40. Udell IJ, Gleich GJ, Allansmith MR et al: Eosinophil granule major basic protein and Charcot-Leyden crystal protein in human tears. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 824-8.

41. Allansmith MR, Baird RS: Percentage of degranulated mast cells in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 71-5.
42. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR et al: Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 57-63.
43. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA et al: Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123: 2925-7.
44. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ: Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1980; 42: 35-43.
45. Trocme SD, Gleich GJ, Zieske JD: Eosinophil granule major basic protein inhibits corneal epithelial wound healing in vitro (abstr). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991 32(suppl): 1161.
46. Trocme SD, Kephart GM, Bourne WM et al: Eosinophil granule major basic protein in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 640-3.
47. Foster CS, The Cromolyn Sodium Collaborative Study Group: Evaluation of topical cromolyn sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1988; 95: 194-201.
48. BenEzra D, Matamoros N, Cohen E: Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporin A eyedrops. *Transplant Proc* 1988; 20(suppl) 2: 644-9.
49. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A: Topical use of cyclosporin in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 641-5.
50. Meyer E, Kraus E, Zonis S: Efficacy of antiprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 497-9.
51. Abelson MB, Butrus SI, Weston JH: Aspirin therapy in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 502-5.
52. Chaudhary KP: Evaluation of combined systemic aspirin and cromolyn sodium in intractable vernal catarrh. *Ann Ophthalmol* 1990; 22: 314-8.
53. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM et al: Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989; 2: 127-129.

54. Gupta S, Khurana AK, Ahluwalia BK et al: Topical indomethacin for vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 1991; 69: 95-98.
55. Syrbopoulos S, Gilbert D, Easty DL: Double-blind comparison of a steroid (prednisolone) and a nonsteroid (tolmetin) in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 1986; 5: 35-9.
56. Buckley DC, Caldwell DR, Reaves TA: Treatment of vernal conjunctivitis with suprofen, a topical non-steroidal anti-inflammatory agent (abstr). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27(suppl): 29.
57. Buckley RJ: Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 303-308.
58. Buckley RJ: Vernal keratopathy and its management. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981; 101: 234-8.
59. Allansmith MR, Korb DR, Greiner JV et al: Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 697-708.
60. Allansmith MR, Ross RN: Giant papillary conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 309-16.
61. Ehlers WH, Donshik PC, Gillies C et al: The induction of an inflammatory reaction (similar to giant papillary conjunctivitis) by chemotactic factors derived from conjunctival cells (abstr). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(suppl): 241.
62. Elgebaly SA, Donshik PC, Rahhal F et al: Neutrophil chemotactic factors in the tears of giant papillary conjunctivitis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 208-13.
63. Ehlers WH, Fishman JB, Donshik PC et al: Neutrophil chemotactic factors derived from conjunctival epithelial cells: Preliminary biochemical characterization. *CLAO J* 1991; 17: 65-68.
64. Mathers WD, Billborough M: Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 188-92.
65. Henriquez AS, Korb DR: Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 108-11.
66. Robin JB, Nobe JR, Suarez E et al: Meibomian gland evaluation in patients with extended wear soft contact lens deposits. *CLAO J* 1986; 12: 95-8.
67. Allansmith MR, Baird RS, Askenase PW: Conjunctival basophil hypersensitivity: A model of vernal conjunctivitis (abstr). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 148.

68. Abelson MB, Mediowale N, Weston JH: Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1984; 10: 555-6.
69. Donshik PC, Ballow M: Tear immunoglobulins in giant papillary conjunctivitis induced by contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 460-6.
70. Butrus SI, Laby DM, Zacharia JS et al: Tryptase in tears: A marker for mast cell activation in giant papillary conjunctivitis (GPC) (abstr). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32 (suppl): 740.
71. Wood TS, Stewart RH, Bowman RW et al: Suprofen treatment of contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Ophthalmology* 1988; 95: 822-6.
72. Bucci FA, Lopatynsky MO, Jenkins PL et al: Comparison of the clinical performance of the Acuvue disposable contact lens and CSI lens in patients with giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 454-9.
73. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JKG et al: Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 150-8.
74. Allansmith MR, Ross R: Ocular allergy and contact lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 1989; 2: 235
75. Aswad MI, Tauber J, Baum J: Plasmapheresis treatment in patients with severe atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1988; 95: 444-7.
76. Foster CS, Calonge M: Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1990; 97: 992-1000.
77. Foster CS, Rice BA, Dutt JE: Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 1190-6.
78. McGeadey SJ, Buckley RH: Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 393-406.
79. Garrity JA, Liesegang TJ: Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984; 19: 21-4.
80. Easty D, Entwistle C, Funk A et al: Herpes simplex keratitis and keratoconus in the atopic patient. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 95: 267-76.
81. Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR: Bilateral herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 385-7.
82. Margolis TP, Ostler HB: Treatment of ocular disease in eczema herpeticum. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 274-9.

83. Dahl MV: Chronic, irritant contact dermatitis: Mechanisms, variables, and differentiation from other forms of contact dermatitis. *Adv Dermatol* 1988; 3: 261-75.
84. Wilson FM: Toxic and allergic reactions to topical ophthalmic medications. In Arffa RC: *Grayson's Diseases of the Cornea*, Boston, Mosby Year Book, 1991: 632.
85. Wilson FM II: Adverse external ocular effects of topical ophthalmic therapy: An epidemiologic, laboratory, and clinical study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 854-965.
86. Friedlaender MH: Contact allergy and toxicity in the eye. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 317-20.
87. Mondino BJ: Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology* 1988; 95: 463-72.
88. Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS: Role of complement in corneal inflammation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 363
89. Kim H, Ostler HB: Marginal corneal ulcer due to beta-streptococcus. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 454-5.
90. Cohn H, Mondino BJ, Brown SI et al: Marginal corneal ulcers with acute beta hemolytic streptococcal conjunctivitis and chronic dacryocystitis. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 541-3.
91. Abu-el-Asrar AM, Geboes K, Maudgal PC et al: Immunocytologic study of phlyctenular eye disease. *Int Ophthalmol* 1987; 10: 33-9.
92. Trocme SD, Sra KK. Spectrum of ocular allergy *Curr Opin Allergy Immunol*. 2002; 2: 423-7.
93. Allansmith MR, Ross RN. Ocular allergy. *Clinical Allergy* 1988; 18: 1-13.
94. Baddeley SM, Bacon, McGill JI, *et al*. Mast cell distribution and neutral protease expression in acute and chronic allergic conjunctivitis. *Clin ExpAllergy* 1995; 25: 41-5.
95. Morgan SJ, Williams JH, Walls AF, *et al*. Mast cell numbers and staining characteristics in the normal and allergic human conjunctiva. *J Allergy ClinImmunol* 1991; 87: 111-6.
96. Morgan SJ, Williams JH, Walls AF, *et al*. Mast cell hyperplasia in atopic keratoconjunctivitis. An immunohistochemical study. *Eye* 1991; 5: 729-35.
97. MacLeod JDA, Anderson DF, Holgate ST, *et al*. Immunolocalisation of mast cell cytokines to mast cells in normal and allergic conjunctiva. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1328-34.

98. Shoji J, Sakimoto T, Muromoto K, et al. Comparison of topical dexamethasone and topical FK506 treatment for the experimental allergic conjunctivitis model in BALB/c mice. *Jpn J Ophthalmol*. 2005 May-Jun; 49(3): 205-10.
99. McGill JJ, Holgate ST, Church MK, *et al*. Allergic eye disease mechanisms. *Br. J. Ophthalmol*. 1998; 82: 1203-14.
100. Ocular Pathology by Myron Yanoff and Ben S. Fine, 5th ed, chapter 7, Mosby, St. Louis, 2002: 223-4. (ISBN: 0-323-01403-8)
101. Anderson DF, MacLeod JD, Baddeley SM, et al. Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leucocyte infiltration. *Clin Exp Allergy*. 1997 Sep; 27(9): 1060-6.
102. Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, et al. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991 Nov; 10(6): 525–531.
103. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 250–9.
104. Abelson MB, Madiwale N, Weston JH. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 555–6.
105. Leonardi A, DeFranchis G, De Paoli M, et al. Histamine-induced cytokine production and ICAM-1 expression in human conjunctival fibroblasts. *Current Eye Research*. 2002 Sep; 25(3): 189-96.
106. Friedlaender MH. Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 105–14.
107. Bonini S, Vecchione A, Naim DM, et al. Inflammatory changes in conjunctival scrapings after allergen provocation in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 462–9.