

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRAHOMA BAĞLI DOKU HASARI VE GÖZYAŞI FONKSİYON
BOZUKLUKLARINDA İMMÜNOMODÜLASYONUN YERİ VE ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.CÜNEYT KARAASLAN

GAZIANTEP - 1994

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. TARİHÇE	3
2. ETKEN	4
3. EPİDEMİYOLOJİ	5
4. SINIFLANDIRMA	6
5. KLİNİK TANI	10
6. LABORATUAR BULGULARI	13
7. AYIRICI TANI	16
8. TEDAVİ	16
9. İMMÜNOLOJİ	17
III. MATERYAL VE METOD	23
IV. OLGULAR VE BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇLAR	50
VII. ÖZET	52
VIII. KAYNAKLAR	53

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Trahom, klamidya trahomatisin neden olduğu, epizodlar halinde tekrarlıyabilen, genellikle bilateral, sıklıkla çocuklarda ve genç yetişkinlerde aktif bir konjonktivit, sonraları skarlaşma, daha ileri yaşlarda ise komplikasyonları ile görme kaybıyla sonuçlanabilen kronik, bulaşıcı bir göz hastalığıdır (1,2).

Çeşitli araştırmalar trahomun, günümüzde dahi özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermiştir (3).

Çok yönlü olan bu çalışmamızın amaçlarını şu şekilde sıralıyabiliriz.

1. WHO (Dünya Sağlık Teşkilatı) verilerine göre trahomun endemik yayılımına uygun bir yerleşim merkezi olan Öncüpınar köyünde (Kilis/Gaziantep) trahomun ve komplikasyonlarının epidemiyolojik özelliklerini gözden geçirmek,

2. Adı geçen yerleşim merkezinde yaşayan olgulardan alınan serum, gözyaşı ve konjonktiva biyopsi örneklerinin çeşitli immünohistokimyasal

yöntemlerle incelenerek trahomda nasıl bir immünitinin söz konusu olduğunu araştırmak,

3. Bu immünitinin ön segmentte gelişen yoğun doku hasarı ve gözyaşı fonksiyon bozukluklarından ne şekilde ve ne derece sorumlu olduğunu ortaya çıkartmaktır.

II.GENEL BİLGİLER

1.TARİHÇE:

İnsanlık tarihi incelendiğinde trahom bilinen en eski hastalıklardan birisi olarak karsımıza çıkar. M.Ö. 27. yy'da Çin de trahom kökenli trikiyazisin tedavi edildiğine dair belgeler ortaya çıkartılmıştır. Ayrıca M.Ö.15 yy'a ait bir mezar taşında ve Eber papirusunda eski Mısırlıların trahoma yer verdiği görülmüştür (4).

Eski Yunanistan Asya ile komşuluğu ve Mısır'la ilişkileri nedeniyle M.Ö.5 yy'dan itibaren bu hastalıkla tanışmış ve ilk defa Hipokrat döneminde Yunanca da "pürüzlü" anlamına gelen "Trachoma" adı kullanılmaya başlanmıştır (5).

Uygarlık tarihi boyunca bütün insan ırklarının trahomdan etkilendiği görülür. Ancak en şiddetli şekilde Orta Asya (Hindistan'dan Anadolu'ya kadar), Afrika (özellikle Mısır), Akdeniz sahilleri ve en az Amerika ile Kanada'nın etkilendiği görülür (6).

Avrupa trahomla özellikle ve en şiddetli olarak I. Dünya Savaşı sırasında karşılaşmıştır (7).

1970'li yıllarda WHO (Dünya Sağlık Teşkilatı) trahomu körlüğü önleme programına dahil etmiştir. Son 30 yılda trahomun dünyadaki insidansı ve ciddiyeti dramatik olarak azalmışsa da halen Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Asya'nın bir bölümünde önlenemez körlüklerin en sık nedenleri arasındadır (8).

2.ETKEN:

Chlamydiales takımının Chlamydiaceae ailesinden Chlamydia cinsine aittir. Chlamydia trachomatis 0.2-1.5 mikron çapında zorunlu hücre içi parazittir (9,10). Hücre içinde gösterdiği değişik gelişme evrelerine göre iki şekilde görülebilir.

1. Elementer cisimcikler: 0.2-0.4 mikron çapında, nükleüs ve ribozomu bulunan, 3 katlı bir çeperle çevrili eşit oranda RNA/DNA içeren enfeksiyöz cisimciklerdir.

2. Retiküler (inisiyal) cisimcikler: 0.8-1.5 mikron çapında yoğun RNA içeren çoğalma yeteneğine sahip nonenfeksiyöz cisimciklerdir (11,12,13).

Trahoma spesifik bu intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri ilk defa 1907 yılında Halberstaedler Von Prowazek tarafından gösterildiği için bu isimle anılmaktadırlar (14).

3.EPIDEMİYOLOJİ:

Trahomun Şu anda tüm dünya yüzeyinde önlenebilir krlge yol açan en yaygın göz enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu gün için dünyada yaklaşık 500 milyon trahomlu olduğu ve bunlarında yaklaşık 5 milyonunun komplikasyonlar nedeniyle görmesini kaybettiği bilinmektedir (15,16,17,18).

Aktif trahom sıklıkla 0-6 yaŐlarında başlar, hiperendemik yerleşim bölgelerinde ise 2-3 aylık bebekler dahi hastalığa yakalanabilir (19,20).

WHO verilerine göre böyle bir yerleşim merkezi:

1. Kötü hijyen ve yetersiz sanitasyon,
2. Sıcak ve kuru bir iklim (ekvatora yakın),
3. Tozlu ve rüzgarlı bir ortam,
4. Çok yaŐlı yetiŐkinlerle çok küçük çocukların bir arada yaŐadığı büyük ailelerin olması,
5. Ortak bir su kaynağından (kuyu gibi) faydalanılması gibi özelliklere sahiptir (21,22)

Bulaşma yolları çevresel faktörlerle de yakından iliŐkilidir. Aynı mendil, havlu, yatak takımının kullanılması yada nadir de olsa burun, boğaz sekresyonları ile gözün teması, tozlu sıcak ve kuru ortamlarda rüzgarlı havalarda bulaşma yolları arasında sayılabilir. Ayrıca endemik bölgelerde Musca

domestica ve Musca sorbens türü sinekler göz yaşı ile beslendikleri için oldukça önemli bulaştırma vektörleridir (23,24,25).

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde trahomun en önemli bulaşma şekli veneryan yollardır. Buradaki reenfeksiyonun başlıca nedeni seksüel partnerin antiklamidyal bir ajanla tedavi olmayıp her cinsel ilişkide tekrar bulaştırmasıdır. Bu şekilde gelişen klinik tabloda konjonktival skarlaşma, kapak distorsiyonu çok nadirdir ancak uzun süreli topikal steroid kullanımından sonra gelişebilir ve tüm komplikasyonlar çok daha hafiftir (26,27,28).

Trahom küçük yaşlarda her iki cinsiyette eşit oranda ciddiyet ve prevelans gösterir, yetişkinlerde ise kadınlarda daha ciddi ve sıktır. Bu durum doğurganlık dönemindeki kadınların aktif trahomlu bebek ve çocuklarla yakın teması ile ilgilidir (29).

4.SINIFLANDIRMA:

1907'den günümüze kadar trahom klinik seyrini esas alan McCallan sınıflandırmasına göre incelenmektedir (30).

Buna göre özetle dört ayrı evre söz konusudur.

Evre I:

Başlangıç dönem trahomudur. İmmatür foliküller ve erken korneal

değişikliklerle seyreder.

Evre II:

Florid yada yerleşmiş dönem trahomdur. Matür foliküller, papiller hipertrofi, pannus, limbal foliküller yada Herbert çukurcukları vardır.

Evre III:

Skatrizan trahomdur. Evre I ve II deki aktif inflamasyon bulgularına ek olarak konjonktival skarlaşma görülür.

Evre IV:

İnaktif trahomdur. Aktif inflamasyon bulguları olmaksızın konjonktival skatrizasyon ve çeşitli komplikasyonlar söz konusudur.

Ayrıca trahoma dubium veya prototrahom denilen bir tablo da tanımlanmıştır ki burada trahom tanısını kesin olarak koyduracak klinik bulgular yoktur fakat klamidyal ajana ait bir enfeksiyonun laboratuvar bulguları vardır (31,32).

Daha sonraları McCallan sınıflandırması, görme kaybı yapacak komplikasyonların değerlendirilmesinde ve saha taramalarında yetersiz bulunmuştur.

Bu noktadan hareketle Dawson, Darougar ve Jones 1976'da trahomdaki inflamasyonun şiddetini ve görme kaybına yol açan komplikasyonları skorlandırarak şöyle bir sınıflandırma önermişlerdir (33,34).

a) İnflamasyon şiddetine göre:

P : papiller reaksiyon = $P_0 - P_3$,

F : foliküler reaksiyon = $F_0 - F_4$,

P_0 : papiller reaksiyon yoktur.

P_1 : papiller reaksiyon var fakat derin subkonjonktival damarlar rahatça seçilir.

P_2 : damarlar net olarak görülmez.

P_3 : normal tarsal damarların yarısından fazlası kalınlaşmış ve opak konjonktivadan dolayı görülmez.

F_0 : foliküler reaksiyon yoktur.

F_1 : foliküller lokalize ve sayısı 5 den az

F_2 : foliküller yaygın fakat sayıları 5 den az

F_3 : foliküller yaygın ve sayıları 5 den fazla

F_4 : foliküller deprese olmuş renkleri sararmıştır.

b) Görme Kaybına yol açan Komplikasyonlara göre Skorlama

Görme kaybına yol açabilecek konjonktival skarlaşma, trikiyazis, entropiyon ve korneal skarlaşma şiddetine göre yapılır.

S : konjonktival skarlaşma = $S_0 - S_3$

S_0 : skar yok.

S_1 : yaygın ince skarlaşma

S_2 : üst tarsta daha ciddi skarlaşma

S_3 : üst tarsta kılma ve distorsiyon

T : trikiyazis

E : entropiyon = $E_0 - E_2$

T/ E_0 : trikiyazis veya entropiyon yok

T/ E_1 : kirpikler göze doğru dönmüştür fakat korneaya temas yoktur.

T/ E_2 : kirpikler bulber konjonktiva ve korneaya temas etmektedir.

CS : korneal skarlaşma = $CS_0 - CS_3$

CS_0 : korneal skar yok

CS_1 : santral korneada skar yada opasite yok

CS_2 : skar yada opasite pupiller kenara yaklaşmış

CS_3 : skar yada opasite pupiler alanı kapatmış

1987'de WHO bu karmaşık skorlar yerine daha kapsamlı ve kolay bir sınıflandırma önerdi (35).

Buna göre,

1. Trahomatöz inflamasyon

A) Trahomatöz İnflamasyon - Foliküler (TF): Üst tarsal konjonktivada beyaz, gri yada sarı renkte çapı en az 0.5 mm olan 5 veya daha fazla sayıda foliküller vardır.

B) Trahomatöz İnflamasyon - Intens (TI): Kalınlaşmış tarsal konjonktivada, normalde görülen derin tarsal damarların yarısından fazlası örtülmüştür.

2. Trahomatöz Skarlaşma (TS): Tarsal konjonktivada beyaz renkte çizgi, bant yada tabaka tarzında parlak, fibröz bir skar dokusu vardır.

3. Trahomatöz Trikiyazis (TT): En azından bir kirpik göze temas etmektedir.

4. Korneal Opasite (CO): korneada pupil alanına uyan bölgede görmeyi 0.3 ün altına düşürecek bir opasifikasyon vardır.

5.KLİNİK TANI:

Etken vücuda alındıktan yaklaşık 5-14 gün sonra karakteristik klinik

bulgular ortaya çıkmaya başlar (36).

Şu temel 5 bulgudan 2 si trahom tanısını koydurur (37).

1. Üst tarsal konjonktivada lenfoid foliküller,
2. Üst limbal foliküller,
3. Üst limbal vasküler ağ kökenli pannus,
4. Üst tarsal konjonktivada nekroz ve skarlaşma,
5. Üst limbal foliküllerde nekroz (Herbert çukurcukları),

Trahomun klinik bulguları onun süresi ve seyri ile yakından ilgilidir (38).

Trahomda en erken bulgu üst tarsal konjonktivadaki vertikal yerleşimli kan damarlarının belirgin hiperemi nedeni ile maskelenmesidir. Çok şiddetli olgularda gelişen inflamatuvar eksuda ve ödemin etkisi ile üst kapak ağırlaşır ve geçici bir trahomatöz pitozis gelişebilir (Başlangıç dönem trahom).

Bu arada tipik olarak saat 12 hizasında limbal vasküler ağdan köken alan mikrovasküler infiltrasyon, epitelin altında seyrederek küçük bir inflamatuvar eksuda ile sonlanır. Şiddetli inflamasyona bağlı vazodilatasyonla birlikte gelişen bu vasküler yanıt birçok kan hücresinin özellikle de plazma hücresi ve lenfositlerin, subepitelyal lenf foliküllerini doldurup şişirmesine ve üst kapak tarsında sarımsı, toplu iğne başı büyüklüğünde trahomatöz foliküllerin oluşmasına yol açar (TF: foliküler dönem).

Artık iyice şişen vasküler yatak kökenli papiller oluşumlar bir kadife gibi foliküllerin üzerini dahi örtebilir. Kalınlaşan, kırmızı ve kaba tarsal konjonktiva derin tarsal damarların yarısından fazlasını kapatır (TI:intensif dönem). Bu arada mikrovasküler pannus büyüyerek kornea üzerinden ilerlemeye başlar aynı sırada korneada epitelyal keratit ve küçük ülserasyonlar görülebilir.

Hastalık ilerledikçe matür foliküller yerini nekroz ve skar dokusuna bırakmaya başlar. Üst tarsal konjonktivanın skarlaşması karakteristik olarak çizgi (Arlt çizgisi) veya yıldız şeklindedir (Trahomatöz skatrizasyon:TS).

Derin subkonjonktival skatrizasyon oluşurken artık hastalık inaktif bir hal alır ve aktif inflamasyonun belirtiler kaybolur. Üst tarsal konjonktivadaki şiddetli skarlaşma, büzüşmeye ve kapağın içe dönmesine (entropiyon) yol açabilir. Bir süre sonra kirpiklerin korneaya teması sonucunda korneal erezyonlar ve ülserasyonlar gelişebilir. Bunlarda zamanla yerini korneal opasifikasyonlara bırakabilir hatta pupil alanına uyan korneal bölgeyi ve görmeyi belirgin bir şekilde etkileyerek görme keskinliğini 0.3 ün altına düşürebilir (Korneal Opasifikasyon:CO) (39,40,41).

Bu latent peryoddan sonra trahom özellikle endemik bölgelerde sıcak ve kuru mevsimlerde epizodlar halinde yineleyebilir (42,43). Bu yüzden bir gözde aynı anda hem eski skar dokusu ve hem de yeni gelişmekte olan foliküller aynı

anda görülebilir. Yineleyen yoğun inflamasyonlar sonucunda artan doku kaybı çeşitli komplikasyonlara yol açar (44,45). Bunlar;

1. Göz kapaklarına ait komplikasyonlar:

Entropiyon, Ektropiyon, Trikiyazis, Pitozis, kapak torsiyonları

2. Konjonktivaya ait komplikasyonlar:

Arlt çizgisi, Sembefaron, Kserozis

3. Lakrimal sisteme ait komplikasyonlar:

Kronik dakriyosistit, aksesuar ve esas lakrimal bez atrofileri, punktum eversiyon ve inversiyonları.

4. Kornea komplikasyonları:

Pannus, epitelyal keratit, subepitelyal punktat keratopati, korneal ülser, korneal opasite, Herbert çukurcukları, Salzman nodüler dejenerasyonu ve korneal kurvatur değişiklikleridir (46,47,48,49).

6.LABORATUAR BULGULARI:

Trahomun, klasik klinik bulgular ortaya çıkmadan tanınması ve tedavisi, ilerde gelişebilecek geri dönüşümsüz komplikasyonların ve körlüğün önlenmesinde hayati önem taşır. Bu da ancak hızlı ve güvenilir sonuçlar verebilen laboratuvar testleri ile mümkün olmaktadır (50,51).

Trahom teşhisinde Şu laboratuvar yöntemlerinden faydalanılabılır.

1. Üst tarsal konjonktiva kazıntı veya biyopsi örneklerinin;

a) Giemsa ile boyanarak incelenmesi:

Mavi boyanan epitel hücrelerinin stoplazmasında nklesa yakın yerleşimli, elementer dönemde kırmızı pembe, retiküler dönemde mavi mor görünen inklüzyon (Halberstadler Von Prowazek) cisimcikleri tanı koydurucudur. Bu cisimciklerin özellikle inaktif dönemde tesbiti oldukça zordur, dolayısı ile testin sensitivitesi çok düŐüktür. Inklzyon cisimciklerinin immnflresans yöntemi ile boyanması sensitiviteyi %8-10 lara çıkarır (52,53).

b) Direkt flreseın antikör yöntemi ile incelenmesi:

Tre spesifik klamidyal MOMP (major outer membran proteini) antijenine karşı daha önceden elde edilmiş ve flreseınle iŐaretili antikrların kullanılması esasına dayanır. Ayrıca bu yöntemle serotiplendirme de yapılabilir. Buna göre klamidya trahomatisin 15 serotipi vardır. İlk 3 suŐ A,B,C trahomun, D-K oklogenital enfeksiyonların, L 1,2,3 ise Lenfogradloma venereumun etkenidir. Spesivite %80-99, sensitivite ise %81-99 dur (54,55).

2. Klamidya trahomatisin McCoy veya HLA 229 hücre kültürlerinde üretilmesi:

Alınan örneklerin diğer mikroorganizmalardan arınması için öncelikle sikloheksimid ile muamele edilmesi, daha sonra 35°C de 48-72 saatlik bir inkübasyon periyodu için kültür medyasına dikkatlice inoküle edilmesi gerekir. Spesivitesi %100, sensitivitesi de %85 leredir fakat en önemli dezavantajı zaman açısındandır (56,57).

3. Gözyaşı veya serum örneklerinde ELISA yöntemi ile klamidyal antijen veya antiklamidyal antikor aranması:

Spesivite %97-98, sensitivite %85-97 dir (58,59).

4. Polimerase Enzim Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction =PCR):

Alınan herhangi bir örnekte türe spesifik klamidyal antijene ait gen DNA sının Polimeraz enzim reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilerek gösterilmesi esasına dayanır. Diğer tüm yöntemlere göre daha hızlı (4 saatte sonuç alınabilir), daha sensitif, daha güvenilir ve daha kolaydır (60,61).

5. Klamidya trahomatise ait ribozomal RNA' nın Moleküler Hibridizasyonla gösterilmesi (Molecular rRNA Hybridisation Screening):

Yine çok hızlı ve güvenilir olarak klamidyal ribozomal RNA nın moleküler hibridizasyon screening ile aranması da erken tanıda tercih edilen

bir yöntemdir (62).

7.AYIRICI TANI:

Trahomun klinikte karışabileceği durumlar şunlardır;

1. Aksenfeld Konjonktiviti (Kronik Foliküler Konjonktivit): Foliküller daha çok alt tarsal konjonktivadadır, pannus görülmez .
2. Konjonktival Folikülozis: Farenjeal lenfadenopati ileidir .
3. Viral Konjonktivitler: Kendi kendini kısıtlayan özellikte kısa süreli enfeksiyonlardır. Ayırımın güç olduğu olgularda laboratuvar desteği şarttır.
4. Parinaud'un oküloglandüler sendromu.
5. Miyotiklerle oluşan foliküler reaksiyonlar (63).

8.TEDAVİ:

Trahomun tedavisi öncelikle hijyen ve sosyoekonomik şartların düzeltilmesi ile başlar daha sonra da tıbbi ya da cerrahi olmak üzere iki ana başlıkta incelenir (63).

Aktif inflamasyonun kontrol altına alınması veya ajan patojenin eredike edilmesi için önerilen tıbbi tedavinin, komplikasyonların söz konusu olabileceği inaktif dönemde yeri yoktur. Bu dönemde trahomun tedavisi

komplifikasyonlarına yönelik cerrahi girişimlerdir. WHO'ya göre;

Foliküler dönemde topikal medikal tedavi (sodyum sülfasetamid, eritromisin, tetrasiklin damlaları), inflamasyonun çok şiddetli olduğu olgularda topikal tedaviye ek olarak sistemik tedavi (sülfatiazol, sülfatimidin, doksosiklin) tercih edilmelidir (64,65).

9. İMMÜNOLOJİ:

A) Bağışıklık Sistemine Genel Bir Bakış

Bağışıklık sistemi organizmanın kendisine yabancı olanı tanıyıp, öğrenmesini onu kendi dokularına zarar vererek veya vermeden nötralize, elimine yada metabolize etmesini sağlayan bir sistemdir. Sistemin çatısını lenfositler oluşturur.

T lenfositler hücresel, B lenfositler humoral immüniteden sorumludur .

Bu hücreler birbirleri ile sitokin ve antikorlardan oluşan bir dil ile haberleşir ve anlaşırlar.

Antikorlar B lenfositler ve plazma hücreleri tarafından yapılıp, serum veya diğer doku sıvılarında bulunan antijene spesifik olarak bağlanan immünglobulinlerdir. İnsanda 5 farklı immünglobülin vardır Ig M,G,A,D,E.

Enfeksiyöz ajana karşı B lenfositler antikorlarla bir yanıt oluştururken,

başta T lenfositleri olmak üzere birçok hücre tipi de sitokinler aracılığı ile bir strateji geliştirirler. Bu sitokinler temel olarak, glikolizedir, çok düşük konsantrasyonlarda etkilidirler, lokal salınır lokal etki gösterirler, birbirlerinin salınımını kontrol ederler, inflamatuvar yanıtın süre ve şiddetini belirlerler, spesifik reseptörler üzerinden etki gösterirler (66).

Sistemin nasıl işlediğini daha iyi anlamak için bazı önemli sitokinleri ve işlevlerini gözden geçirecek olursak;

İnterlökin 1 (IL 1):

Temel olarak makrofajlar, aktive monositler, T ve B len fositler ile endoepitelyal hücrelerce yapılır, nonspesifik immün yanıtın ilk medyatrlerindendir. Etkileri;

1. Tüm immün sistemin aktive edilmesi,
2. İnterlökin 2 reseptör aktivasyonu,
3. Demir ve inkoda azalma, kalsiyum ve bakırda artma,
4. Yara iyileşmesi,
5. Anjiyogenezis.

Son yıllarda interlökin 1 in tüm bu etkilerini antagonize eden spesifik bir reseptör blokörü bulunup klonlanmıştır. Ayrıca normal insan nötrofillerinin de

böyle bir inhibitöre sahip olduğu gösterilmiştir (67).

İnterlökin 2 (IL 2):

Sitotoksik T hücreleri ve natürel killer hücrelerinde salınır.

1. Gamma interferon salınımı,
2. Monositlerden interlökin 6 salınımı,
3. B lenfositlerde Ig sentezi,
4. Bazofillerden histamin salınımının artmasına yol açar (68).

İnterlökin 2 reseptörü (IL 2R):

Otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda ölçümü prognoz ve tedavinin etkinliği hakkında bilgi verir (69).

Tümör nekroz faktörü (TNF):

$TNF\alpha$ = kaşektin, $TNF\beta$ = lenfotoksin olmak üzere aynı etkiye sahip farklı orijinli iki ayrı subgurubu vardır. $TNF\alpha$ aktive monosit ve makrofajlardan, $TNF\beta$ ise aktive T lenfositlerden salınır. $TNF\alpha$ enfeksiyona yanıtta daha büyük önem taşır ve en potent uyarıcısı lipopolisakkarid yapıdaki endotoksinlerdir.

Etkileri;

1. Nötrofil ve fagositöz aktivasyonu,
2. MHC klas 1 antijen ekspresyonu,
3. Antitümör etki,
4. Lipoprotein lipaz inhibisyonu' dur (70).

Epidermal growth faktör (EGF):

Temel etkisini epitelyal dokuda bazal tabadaki hücrelerde gösterir. Özellikle korneal endoepitelyal hücre proliferasyonunu arttırıcı etkisinden dolayı oftalmolojideki önemi gün geçtikçe artmaktadır (71).

"Epidermal growth faktör reseptörü" (EGFr) :

Normalde skuamöz epitel hücre yüzeylerinde bulunur, daha farklı bir doku da varlığı, skuamöz metaplaziyi düşündürür (72).

HLA Sistemi:

Klas I ve klas II MHC (majör histokompatibilite kompleks) antijen ekspresyonu ile organizmanın immün yanıtının şiddet ve türünü belirler. İmmün yanıtın uygun gelişimi için antijenin MHC komplekslerine bağlanarak

T lenfositlerine sunulması gerekir. Genel olarak klas I MHC molekülleri antijeni supresör /sitotoksik (CD₈) T lenfositlerine, klas II MHC molekülleri ise helper (CD₄) T lenfositlere sunar (73).

CD sistemi

T ve B lenfositleri ontojenileri sırasında çeşitli dönemlerde değişik yüzey antijenleri taşırlar. Monoklonal antikorlarla tesbit edilen bu antijenler "Cluster Designation" (CD) ile kodlanır (74).

B) Trahomda Bağışıklık Sistemi

Bugüne kadar trahomda oluşan serum antikorları ile ilgili yapılan çalışmalar hastalığın özellikle aktif dönemlerinde serum ve gözyaşında Ig A, G ve E nin yükseldiğini fakat oluşan bu antikorlardan hiçbirisinin reenfeksiyona dirençli olmadığını göstermiştir. Gelişen humoral immünizasyon oldukça kısıtlı bir koruyucu etkiye sahiptir ve çok kısa sürelidir. Hayvan lenfosit kültürlerinde yapılan çeşitli çalışmalar trahomda humoral immün yanıtın yanısıra ve çok daha önemli bir şekilde hücrel immünitenin de aktive olduğunu göstermiştir. Hatta bu yoğun hücrel immün yanıtın sitopatik etki ile trahomda gelişen derin doku nekrozundan da sorumlu olabileceği düşünülmüştür (75,76,77).

Trahomun ileri evrelerinde gözün enfeksiyonlara karşı en önemli koruyucu sistemlerinden olan lakrimal sistemde de mekanik ve fonksiyonel bozukluklar söz konusudur. Mekanik bozukluk salınım, yeterlilik ve drenaj yollarında gelişirken antibakteriyel etkiye sahip lizozim, laktoferrin, beta lizin ve sekretuar IgA gibi gözyaşı proteinlerinin yanısıra çeşitli inorganik tuzlar ve eser elementlerin gözyaşındaki azalmış konsantrasyonları da onun fonksiyonel yetmezliğine yol açarken, reenfeksiyon ve süperenfeksiyona açık bir kapı bırakır (78,79,80).

III.MATERYAL VE METOD

1. WHO ya göre, trahomun endemik yayılımına uygun bir yerleşim merkezi seçildi (Gaziantep'in Kilis ilçesine bağlı Öncüpınar köyü).

2. Endemi için oldukça uygun bir ortam hazırlayan Ağustos (1993) ayında bu yerleşim merkezine gidilerek toplam 258 kişinin her iki gözü ayrı ayrı olmak üzere, binoküler (x2.5) lup ile yeterli gün ışığında dikkatlice incelendi ve değişik evrelerde 118 klinik trahomlu olgu saptandı.

3. Geriye kalan olgulardan trahomu düşündürecek hiçbir yakınma ve bulgusu olmayan 15 sağlıklı birey alınarak bir kontrol gurubu oluşturuldu.

4. Trahomlu olgular, önce evrelerine göre 5 ayrı guruba ayrıldı, daha sonra herbir evreden rastgele 15'er kişi alındı.

Böylece çalışmamıza 6 ayrı grupta toplam 88 olgu alınmış oldu.

1. Kontrol gurubu: 15 sağlıklı birey,
2. Yeni enfekte olmuş henüz başlangıç dönem trahomlu grup: 13 olgu,
3. Enfeksiyonun hafif aktif inflamasyon bulguları ile seyirli foliküler

dönem trahomlu gurup (TF): 15 olgu,

4. Enfeksiyonun daha şiddetli aktif inflamasyon bulguları ile seyirli
intensif dönem trahomlu gurup (TI):15 olgu,

5. Enfektivitenin kaybolduğu, aktif inflamasyonun yatışmış, skarlaşma
dönemindeki trahomlu gurup (TS):15 olgu,

6. Artık inflamasyonun sönmüş olduğu, trikiyazis başta olmak üzere
komplikasyon dönemi trahomlu gurup (TT): 15 olgu.

Daha sonra bu 88 olgunun yalnız birer gözü söz konusu olmak üzere
toplam 88 gözden alınan örneklerde aşağıdaki incelemeler yapıldı.

1.Üst tarsal konjonktiva biyopsisi,

Alt fornikse bir damla anestetik damla (Benoksinat %0.4) damlatıldıktan
3 dakika sonra üst kapak ters çevrilerek, üst fornikse yakın konjonktiva
bölgesinden ince dişli bir penset ve konjonktiva makası yardımı ile 1.5mm
çapında doku kesiti alınarak yapıldı. Alınan örnekler frozen section yöntemine
uygun bir şekilde -20°C de dondurularak saklandı ve kuru buz kalıpları ile
birlikte sıkıca muhafaza edilen kutularla laboratuara iletildi. Daha sonra bu
doku gömülü sütunlardan 4'er mikron kalınlığında kesitler alınarak her bir
paremetre için FITC (Fleuresein Isotyosiyanat Conjugated) ile işaretli

monoklonal antikorlarla boyanıp flöresain mikroskopta incelendi.

Boyanma özellikleri, preparatları değerlendiren kişi tarafından hangi preparatın hangi dönemdeki hastaya veya kontrol olgusuna ait olduğunu bilmeden kör bir şekilde flöresans şiddeti, yoğunluğu ve doku içindeki yaygınlığına göre 0-5 arasında (+) ile işaretli puanlar verilerek değerlendirildi.

Böylece direkt immünoflöresans denilen bu yöntemle üst tarsal konjonktiva örneklerinde,

CD₂ : Cymbus firmasının CBL 135 kodlu kiti ile tüm T lenfosit

CD₄ : DAKO firmasının MT 310 nolu kiti ile yardımcı T lenfosit

CD₈ : DAKO DK 25 nolu kitle baskılayıcı/sitotoksik T lenfosit

CD₁₉: DAKO'nun HD 37 nolu kiti ile B lenfosit

CD₁₄: Cymbus CBL 453 kiti ile doku makrofajları ve monosit gibi hücre infiltrasyonları araştırıldı.

Ayrıca yine aynı doku örneklerinde;

Epidermal growth faktör reseptörü : EGFr-DAKO EGFr1 kiti ile,

İnterlökin 2 reseptörü : IL2r-DAKO CD25 ACT 1 kiti ile,

HLA DR antijen : HLA DR-DAKO HLA DR/alfa TAL1B5 kiti ile ekspresyonu varlığı ve yoğunluğu incelendi.

2.Gözyaşı örnekleri ;

Alkollü pamuk aplikatörler aracılığı ile burun mukozası iyice uyarılıp, refleks gözyaşı salınımı başlar başlamaz alt punktumun hemen medyalinden mikropipetler aracılığı ile alındı ve -20°C de donduruldu. Yine kuru buz ile birlikte sıkıca muhafaza edilmiş kutularla laboratuara iletildi. Burada gözyaşı örneklerinde:

RIA ile;

Epidermal growth faktör (hEGF-DSL firmasının 5900 nolu kiti kullanılarak),

ELISA ile;

İnterlökin 1 (IL1 beta-AMI'nın 6601 nolu kiti yardımı ile)

İnterlökin 2 (IL2-AMI'nın 6602 nolu kiti ile)

Tümör nekroz faktörü (TNF alfa-BMB'nin 1425943 nolu kiti ile)

düzeyleri araştırıldı.

Ayrıca immüdiffüzyon plakları kullanılarak gözyaşı Ig A,G ve M seviyeleri de ölçüldü.

3.Serum örnekleri ise;

Ön kolun antekübital yüzeyel venlerinden steril olarak vakumlu tüplere

alınan 3cc'lik kan örnekleri santrifüj edildi, elde edilen serumlar -20°C de dondurularak laboratuara iletildi.

Daha sonra Sero ELISA Ig A,G,M 111,112, 113-01 kitleri kullanılarak, serum spesifik antiklamidyal antikörleri araştırıldı.

Elde edilen sayısal veriler guruplar arası aritmetik ortalama farklarının ortaya çıkartılması için istatistiksel anlamlılık testleri ile karşılaştırıldı (" χ^2 ve t" testi).

IV. OLGULAR VE BULGULAR

Sosyal ve coğrafik özelliklerinin endemik trahoma uygun olduğunu saptadığımız yerleşim merkezinde (Kilis-Öncüpınar) muayene ettiğimiz toplam 258 olgunun 118 inde (prev: %45.73) çeşitli evrelerde trahom saptadık.

Çalışmaya alınan 118 trahomlu olgunun 52'si erkek (%44), 66'sı kadındır (%56). Ortalama yaş (3 ay-82 yıl) 27.3 tür.

Trahomlu olguların ortalama yaş gurupları, cinsiyet ve klinik evrelere göre dağılımı tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1. Trahomlu olguların yaş gurupları, cinsiyetleri ve klinik evreleri				
Yaş	Evre	Olgu Sayısı	(%)	Cinsiyet E/K
0-6	Başlangıç-TF	16	13.7	7/9
7-15	TF	19	16.1	6/13
16-24	TF-TI	17	14.2	7/10
25-40	TS-TT	31	27.8	13/18
41 ve üstü	TT-CO	35	28.2	19/16
TOPLAM		118	100	52/66

TF:Trahoma folikülare TS:Trahomatöz skarlaşma

TI:İntensif trahom TT:Trahomatöz trikiyazis

CO:Korneal opasifikasyon

Görüldüğü gibi trahomlu olgularımızın büyük çoğunluğu (%56) inaktif dönemde ve 25 yaşın üzerindedir.

Çalışmaya alınan trahomlu olguların kapak komplikasyonlarına göre dağılımı ve yüzdeleri tablo 2 deki gibidir.

Komplikasyon	Göz sayısı n = 118	%
Trikiyazis	14	11.86
Kapak distorsiyonu	9	7.62
Entropiyon	8	6.77
Ektropiyon	2	1.69
Pitozis	1	0.84
TOPLAM	34	28.78

Buna göre ölgularımızdaki en sık kapak komplikasyonu trikiyazis ve kapak torsiyonudur. Bunu sırası ile entropiyon, ektropiyon ve pitozis takip etmektedir.

Trahomlu olgularımızın konjonktiva komplikasyonlarının dağılımı ve yüzdeleri tablo 3 de görülmektedir.

Tablo 3. Trahomlu olguların konjoktiva komplikasyonları		
Komplikasyon	Göz sayısı n = 118	%
Arlt çizgisi	24	20.33
Sembefaron	5	4.23
Kserozis	3	2.54
TOPLAM	32	27.10

Olgularımızdaki en sık konjoktiva komplikasyonunu Arlt çizgisi, daha sonra ise sembefaron ve kserozisdir.

Tablo 4 ise trahomlu olgularımızın kornea komplikasyonlarının dağılımı ve yüzdelerini göstermektedir.

Komplikasyon	Göz sayısı n = 118	%
Pannus	74	62.7
Herbert çukurcukları	66	55.93
Korneal opasite	9	7.62
Salzman'ın nodüler dej.	5	4.23
Epitelyal keratopati	3	2.54
Korneal ülser	1	0.84
Subepitelyal keratopati	-	0.00

Trahomlu olgularımızda en sık görülen korneal komplikasyonlar pannus formasyonu ve Herbert çukurcukları idi, bunu sırası ile korneal opasite, Salzman'ın nodüler dejenerasyonu, epitelyal keratopati ve korneal ülseri takip etmektedir. Hiçbir olgumuzda subepitelyal keratopatiye rastlanmadı.

73 trahomlu ve 15 sağlıklı gözün gözyaşı EGF,TNF,IL 1,IL 2 değerlerinin aritmetik ortalamaları ve evrelere göre dağılımı tablo 5 de görülmektedir.

Tablo 5. Kontrol gurubu ile trahomlu olguların gözyaşı immünmedyator seviyeleri				
Evre	IL 1(pg/ml)	TNF (pg/ml)	IL 2(pg/ml)	EGF(ng/ml)
Kontrol	1.02	57.2	72	0.018
I	29.28	232.4	94	0.023
II	16.70	169.5	154	0.022
III	1.93	98.5	104	0.825
IV	1.03	88.0	69	1.612

IL 1	:	İnterlökin 1	K	:	Kontrol gurubu
TNF	:	Tümör nekroz faktörü	I	:	Başlangıç trahom
IL 2	:	İnterlökin 2	II	:	TF-TI
EGF	:	Epidermal growth faktör	III	:	TS
			IV	:	TT-CO

Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde (X^2 , Yate's düzeltilmiş-t student, confidence limit $\leq 0. \geq \%95$). IL 1 in özellikle trahomun başlangıç evresi ile TF ve TI evrelerindeki artışlarının kontrol gurubuna ve TS-TT-CO guruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

IL 2 nin konsantrasyon değişiklikleri ne kontrol gurubu ne de diğer guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark taşımamaktadır ($p > 0.05$)

TNF değerlerindeki TF ve TI evrelerindeki artış kontrol gurubuna göre anlamlı, TI ile TS ve TT-CO gurupları arasında anlamlı değildir (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p > 0.05$).

EGF deki artışlar kontrol gurubu ve diğer guruplar ile karşılaştırıldığında TS, TT-CO guruplarındaki artış istatistiksel anlamlılık arz etmektedir ($p < 0.01$).

Kontrol gurubunu oluşturan 15 göz ile, değişik evrelerdeki 73 trahomlu gözün konjonktiva biyopsilerindeki immünflöresans özellikleri:

Flöresans şiddeti, yoğunluğu ve doku içindeki yaygınlığına göre 0-5 arasında (+) ile işaretli puanlar verilerek değerlendirildi.

(+/-) : boyanma var veya yok, yada artefaktör olarak değerlendirilmiştir.

(-) : boyanma yok

(+) : boyanma var

(++) : şiddetli boyanma var.

(+++): çok şiddetli boyanma var.

Tablo 6. Kontrol gurubu ve trahomlu olguların konjonktiva biyopsi bulguları								
Evre	CD ₂	CD ₄	CD ₈	CD ₁₄	CD ₁₉	IL-2R	HLA-DR	EGFr
K	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+
I	+++	+	+++	+	-	-	+	+
II	+++	+++	++	++	++	++	++	+
III	+++	++	++	++	+	+	+++	++
IV	++	-	+/-	+/-	-	-	++	+++

- CD₂ : Tüm T lenfositler
- CD₄ : Yardımcı T lenfositler
- CD₈ : Sitotoksik/baskılayıcı T lenfositler
- CD₁₄ : Monosit, makrofaj ve granülositler
- CD₁₉ : B lenfositler
- IL 2R : Aktive T (dominant olarak) ve B lenfositler
- HLA DR : Antijeni sunan muhtelif hücreler
- EGFr : Epidermal growth faktör reseptörü

Trahomlu olgularımızla kontrol gurubundaki olguların ortalama gözyaşı immünglobülin seviyeleri ise tablo 7 deki gibidir.

Tablo 7. Kontrol gurubu ve trahomlu olguların gözyaşı immünglobülin seviyesi			
Evre	IgM (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)
K	21	32	114
I	23	27	187
II	18	41	192
III	19	28	179
IV	14	23	81

Bu verilere göre, trahomun akut fazında gözlenen Ig M konsantrasyonundaki belirgin artış kontrol gurubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktadır ($p>0.05$).

Ig G değerleri için de guruplar arası istatistiksel bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Ig A'nın evre I,II ve III de gözlenen yüksek konsantrasyonları istatistiksel bir anlam taşımamakla birlikte trahomda, göz yaşında gelişen humoral immün yanıtın temelde Ig A ile oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca evre IV te IgA nın göz yaşı konsantrasyonlarındaki düşüş dikkat çekicidir fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

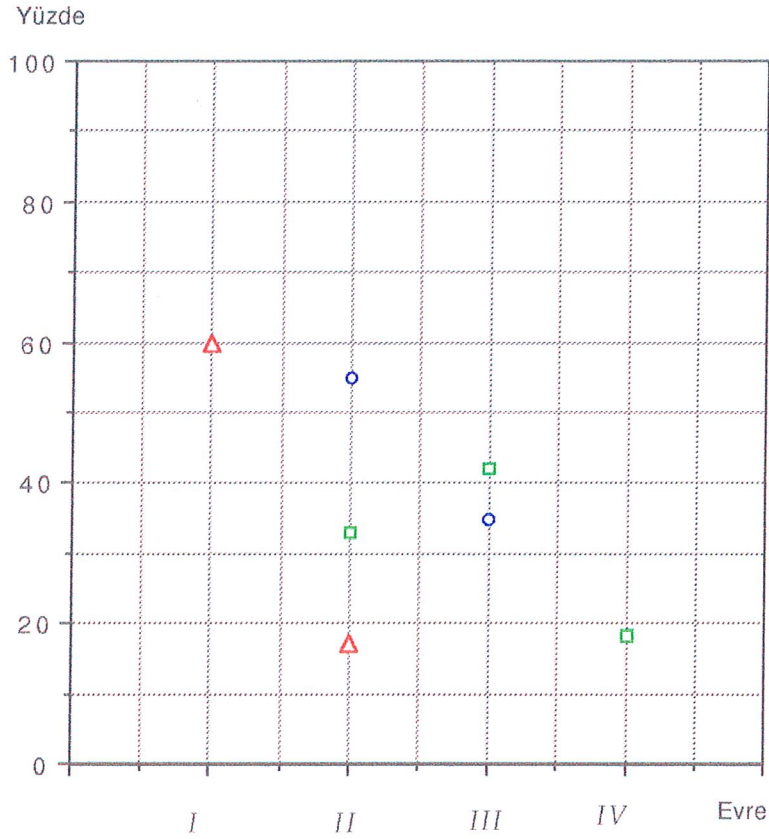
Ayrıca Şekil 1 de trahomlu olgularımızın serumlarında saptanan, spesifik antiklamidyal antikorların evrelere göre dağılımını görmekteyiz.

Bu şekil bize enfeksiyonun akut döneminde Ig M'in yükseldiğini ve bu dönemin sonunda azaldığını, hastalık ilerledikçe yükselen Ig A ve G'nin birbirine benzer özellikte önce pik/plato geçirip daha sonra azaldığını göstermektedir.

Trahomlu olgularda serum spesifik antiklamidyal antikorların % olgu olarak ortaya çıkış dönemleri tablo 8 deki gibidir.

Tablo 8. Trahomlu olgularda serum spesifik antiklamidyal antikorların % olgu olarak ortaya çıkış dönemleri				
Yüzde (%) olgu	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
80-60	IgM			
60-40		IgG	IgA	
40-20		IgA	IgG	
20-10		IgM		IgA
10-0				

Şekil 1 : Trahomlu olguların serumlarında tesbit edilen spesifik antiklamidyal antikorların evrelere göre (% olgu olarak) dağılımı.



△ : İmmünglobulin M
○ : İmmünglobulin G
□ : İmmünglobulin A

I : Trahomun başlangıç dönemi
II : Trahomda TF-TI dönemi
III : Trahomda TS dönemi
IV : Trahomda İnaktif dönem

V.TARTIŞMA

Söz konusu yerleşim bölgesinde çalışmaya aldığımız 258 olgudan 118'i trahomlu olup prevalans %46'a yakındır. Bu trahomlu olguların %56 sı (66 olgu) geç veya komplikasyon döneminde (TS-TT-CO) iken, %44'ü (52 olgu) hastalığı bulaştırabilecek aktif bir enfeksiyona sahiptir. Dolayısı ile trahom bu bölgede bugün için de önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Dr. N.Bekir ve arkadaşları (81) yaptıkları çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 926 trahomlu olgunun (1852 göz) %12.1'inin aktif, % 87.9'unun ise inaktif dönemde olduğunu saptamışlardı.

Bu sonuçları çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle karşılaştıracak olursak, aktif trahomlu olgularımızın (%44) belirgin bir şekilde fazla olduğunu görürüz. Aradaki açık fark seçtiğimiz yerleşim bölgesi, mevsim ve iklim gibi faktörlerin trahom endemisine oldukça uygun bir ortam oluşturmasına bağlıdır.

Yine aynı araştırmanın sonuçları ile bu çalışmaya alınan olgularımızdaki komplikasyonları karşılaştıracak olursak (81);

Kapak komplikasyonlarının, polikliniğe başvuran trahomlu olgularda sıklık ve yüzdeleri sırasıyla trikiyazis %2.68, ektropiyon %0.20, entropiyon %0.16 iken, endemik sahada yaptığımız çalışmada trikiyazis %11.86, entropiyon %6.77, ektropiyon %1.69 dur.

Konjonktiva komplikasyonlarının, önceki çalışmadaki sıklık ve yüzdeleri Arlt çizgisi %12.86, semblefaron %0.76, kserozis %0.16 şeklindedir, son çalışmamızda ise bu oranlar Arlt çizgisi %20.33, semblefaron %4.23, kserozis %2.54 tür.

Kornea komplikasyonlarının, polikliniğe başvuran trahomlu olgularda sıklık ve yüzdeleri sırasıyla pannus %52.18, Herbert çukurcukları %26.15, Salzman'ın nodüler dejenerasyonu %0.73, kornea ülseri %0.07 iken, saha taraması çalışmamızda ise bu değerler pannus %62.7, Herbert çukurcukları %55.93, Salzman'ın nodüler dejenerasyonu %4.23, korneal ülser %0.84 tür.

Görüldüğü gibi saha taramasında yaptığımız çalışmada trahomlu olgularda gözlenen tüm komplikasyonlar polikliniğe başvuran trahomlu olgulara göre daha sıktır. Bu durum endemik yerleşim merkezindeki reenfeksiyonun sıklığına ve şiddetine bağlı olabilir.

Negrel ve arkadaşları (82) Fas'ta yaptıkları bir çalışmada Oued Draa vadisinde trahom prevalansını %40.8 bulmuşlardır. Trahomlu olgularının %18'i aktif inflamasyon dönemindedir. En sık komplikasyonları ise %3.3 ile korneal opasite ve %2.2 ile trikiyazis-entropiyondur. Görüldüğü gibi seçtiğimiz sahada trahom prevalansı daha yüksektir, buna bağlı olarak komplikasyonlar da daha yüksek oranda bulunmuştur.

Ayrıca Brezilya'da yapılan bir çalışmada (Sao Paulo) trahom prevalansı %7.2 olarak saptanmıştır. Buradaki trahomlu olguların %2.1'i inflamatuvar dönemde ve 10 yaşın altındadır (83). Görüldüğü üzere çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre bizim saha taramamızda trahom prevalansı daha yüksektir. Bu sonuçlara göre adı geçen yerleşim merkezinde trahomun eradike edildiği WHO tarafından açıklanmıştır.

Ayrıca trahoma bağı olarak gelişen komplikasyonlar arasında ilk sırayı korneaya ait olanların alması da ayrı bir anlam taşır. Çünkü klamidya trahomatis epitel hücrelerini enfekte etmekte olup en önemli sitopatik etkiyi konjunktiva ve kornea epitel hücrelerinde göstermektedir.

Bugüne kadar yapılan çeşitli immüno-patolojik araştırmalar trahomda gelişen humoral immün yanıtın oldukça kısa süreli ve kısıtlı bir koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (84,85).

Biz de değişik evrelerdeki trahomlu olgularımızın serumlarındaki spesifik antiklamidyal antikorların hangi dönemde, ne natürde geliştiğini ve bu yanıtın yüzde kaç olguda mevcut olduğunu araştırdık (Şekil 1).

Buna göre, trahomatöz enfeksiyonun akut fazındaki hastaların serumun da öncelikle Ig M natüründeki antiklamidyal antikorlar yükselir. Daha sonra artan antiklamidyal Ig A ve G ise önce bir pik/plato fazı geçirip, giderek azalmaktadır.

Hümmoral immün yanıtta bu düşüş özellikle kontrol altına alınamayan ve kronikleşen olgularda önemlidir.Çünkü bu tür olgularda klamidya trahomatisin hümmoral eradikasyonu ancak antikora bağı hümmresel sitotoksosite (ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) ile gerçekleşebilir.

İşte bu yoğun sitotoksosite ile birlikte gelişen hümmresel immün yanıtın ise şiddetli sitopatik etki nedeniyle, trahomdaki doku hasarının gerçek sorumlusu olabileceği düşünülmektedir (86,87).

Hümmresel immün yanıtın seyri sırasında hangi immünmedyatörün hangi evrede, nasıl ve hangi miktar da devreye girdiğinin bilinmesi, görmeyi tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilerinin gösterilebilmesi, trahomdaki doku hasarının muhtemel immünolojik nedenlerini ortaya çıkartabilecektir...

Kontrol gurubu ile trahomlu olgularımızın gözyaşı sitokin seviyelerini karşılaştırdığımızda (Tablo 5); IL 1 ve TNF nin trahoma karşı gelişen immün yanıtta yükselen ilk immünmedyatörler olduğunu görürüz. Aslında IL 1 ve TNF nonspesifik medyatörlerdir ve tüm akut inflamasyonların ilk habercileridir (67,70). IL 2 ise kronik inflamasyonun göstergesidir (69) ve daha çok II ile III. dönem trahomda yüksek bulunmuştur. Gözyaşı EGF seviyeleri ise trahomun konjktival skarlaşma ve komplikasyon dönemlerinde (evre IV) en yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Bu da onun skuamöz metaplazi ve fibrozis ile ilişkili olduğunu teyit etmektedir (72).

Trahomlu olgularımızın konjktiva biyopsi örneklerinde (Tablo 6), başlangıç inflamasyon döneminde üst tarsal konjktivada nonspesifik polimorfonükleer lökosit (CD₁₄), yoğun T lenfosit (CD₂), özellikle de T sitotoksik (CD₈) hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Evre II ve III te ise, B lenfositler (CD₁₉) aktive olmuş, yardımcı T lenfositler (CD₄) baskın hale geçmiştir. Ayrıca bu evrelerde IL 2 reseptörlerinin ortaya çıkması, HLA-DR antijen ekspresyonunun belirginleşmesi ve EGF reseptörlerinin çoğalması dikkat çekicidir. Evre IV'ün bulguları ise hücreyel infiltrasyonun azalması, IL 2 reseptörlerinin kaybolması, EGF reseptörlerinin artarak devam etmesidir.

Trahomlu olgularımızın gözyaşı immünglobulin seviyeleri incelendiğinde (Tablo 7), trahoma lokal hümmoral immün yanıtın nonspesifik olarak önce IgM ile oluştuğu görülmüştür. Daha sonraki evrelerde IgG ve A nın gözyaşı seviyeleri giderek artmaktadır. Ancak en önemli bulgu ise evre IV'de gözyaşı IgA seviyelerindeki belirgin düşüştür (İstatistiksel olarak anlamlı değil $p > 0.05$).

Trahomlu olgularda serum spesifik antiklamidyal antikorların ortaya çıkış dönemleri ise (Tablo 8), öncelikle IgM sırasıyla IgG ve IgA şeklindedir.

Trahomun son döneminden itibaren serumda hakim olan antiklamidyal antikor IgA dır ve çok az olguda tespit edilebilecek konsantrasyonlardadır (%10-20 olguda).

Elimizdeki literatür bilgilerine göre trahomda gelişen immün yanıt çoğu zaman ilgi çekmiş ve suçlanmışsa da insanlardan elde edilen doku ve gözyaşı örneklerinde bu yönde etkili ve yeterli bir araştırma yapılmamıştır.

Bu noktadan hareketle yola çıktığımız çalışmamızda gözlem ve sonuçlarımız ışığında;

Klamidya trahomatis göze ulaştınca konjonktiva ve kornea epitel hücrelerini enfekte ederek öncelikle hücreyel immün yanıtı aktive eder. Bu dönemde üst tarsal konjonktiva doku örneklerin de epitelyal bölge altında yoğun bir monosit, makrofaj, polimorfonükleer lökosit ve T lenfosit (CD₂) özellikle de T süpresör (CD₈) hücre infiltrasyonu gelişir. Enfeksiyöz ajan MHC klas I sistem içinde efektör sitotoksik hücrelere sunulur. Bu sırada aktive monosit ve T lenfositlerden salınan IL 1 ve TNF nin gözyaşı konsantrasyonlarında belirgin bir yükselme gözlenirken, IL 2 ve EGF de belli belirsiz kırırdanmalar olur.

IL 1 aktivasyonu subepitelyal bölgeye T helper (CD₄) ve özellikle lenfoid adacıklara B lenfosit (CD₁₉) akışını indükler, artık hücreyel immünitenin yanında humoral immün sistemde devreye girmiştir. Aktive T helper hücreleri MHC klas II kompleksleri üzerinden klamidyal antijenleri sunmak üzere konjonktival epitelyal hücrelerde ve bazı preparatlarda doku derinliklerinde HLA DR ekspresyonunda şiddetlenmeye yol açar (Resim 1).

Aynı anda gözyaşında antiklamidyal antikorlar görülebilir. Bu dönemde gözyaşında IL 1 ve TNF azalmaya başlarken, IL 2 yükselmiştir, doku

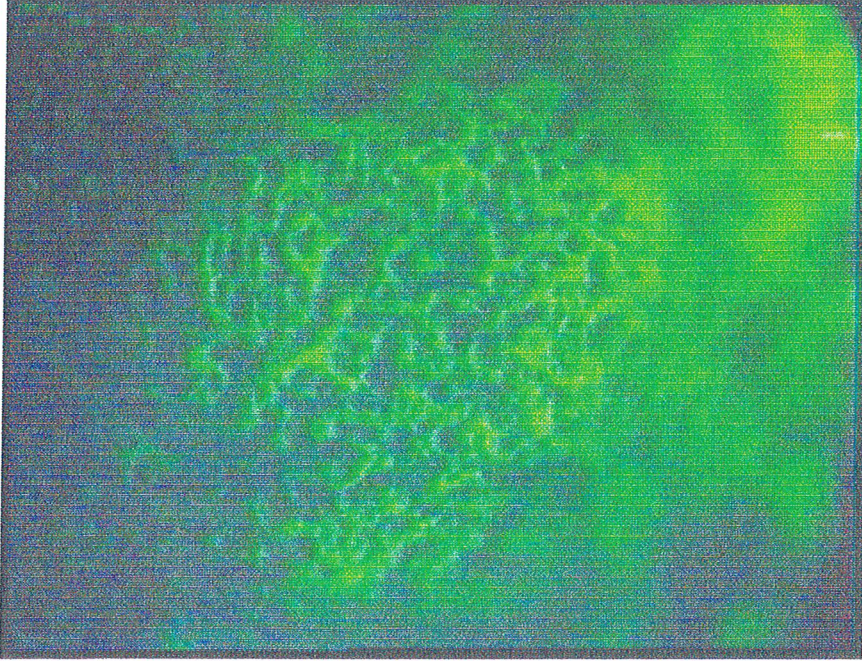
örneklerinde ise yoğun IL 2R boyanması dikkat çekicidir.

Enfeksiyonun başlangıç döneminde ortaya çıkan yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu bir süre sonra yerini mono nükleer hücrelere terk etse, de belirgin bir klamisidal etki gösterirler (88).

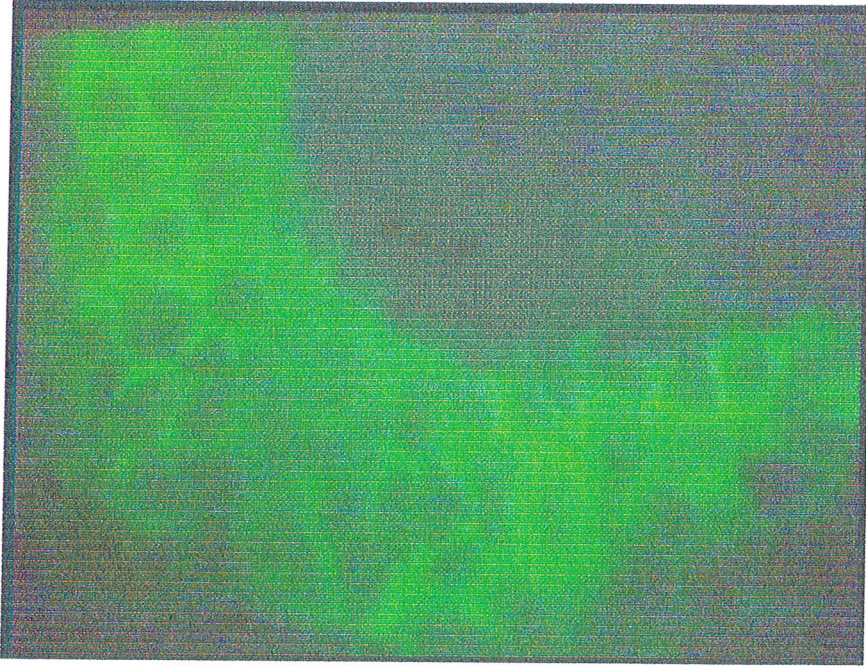
Daha ileri evrelerdeki doku örneklerinde ise T lenfosit baskınlığı devam ederken IL 2R (+) liğinin azaldığı, HLA DR (+) liğinin şiddetle sürdüğü görülmüştür. Ayrıca bu dönemdeki en dikkat çekici değişiklik adeta bir gerdanlık gibi dizilmiş olarak tüm epitelyum boyunca boyanan EGFr nin hem boyanma şiddeti ve hem de boyanma yoğunluğundaki artıştır (Resim 2). Aynı sırada gözyaşında IgG ve IgA natüründeki antiklamidyal antikorlar yerlerini koruyabilir. Gözyaşı IL 1 ve TNF seviyeleri artık iyice azalırken IL 2 de görülen düşüş ile birlikte EGF deki belirgin artış doku bulguları ile tam bir uyum içerisindedir. Trahom artık enfeksiyöz değil otoimmün bir hastalık gibi seyreder. HLA DR ekspresyonu ile kendine yabancılaşmış epitel hücrelerini öldüren bağışıklık sistemi artan EGF etkisi ile yerini fibroblastlardan zengin skar dokusuna terk etmeye başlar. Yoğun fibroblastik aktivite nedeni ile ortamda artmış olan kollojen ve elastin fibrillerinin "Shrinkage" özelliği konjonktival dokunun desteği az bölgelerinde büzüşmeler ve düzensizliklere yol açar. Bu arada bazı biyopsi örneklerinin doku derinliklerinde adacık şeklinde görülen şiddetli EGFr boyanması da ayrı bir anlam taşır (89). Çünkü hematoksilen eozin ile boyalı doku örnekleri bu epitel adacıklarının Wolfring ve Krause yardımcı gözyaşı bezleri ile veya skuamöz metaplazi gösteren Goblet hücreleri ile ilgili olabileceğini göstermiştir (Resim 3 ve 4).

Artık inflamasyon şiddetinin iyice azaldığı son dönem doku örneklerinde IL 2R kaybolmuştur, ortamda non spesifik T ve B lenfositler bulunabilmektedir.

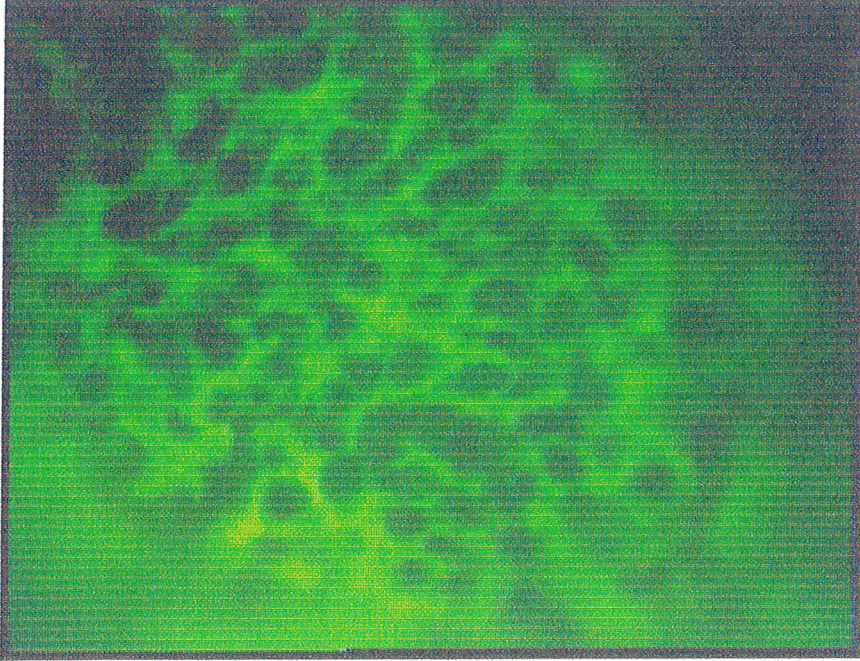
Resim 1: 17 yaşındaki evre II (TII) trahomlu bir olgunun konjonktival biyopsi örneğinde FITC ile boyalı monoklonal antikorlar kullanılarak, HLA-DR antijen ekspresyonunun doku derinliklerinde görüntülenmesi (x100).



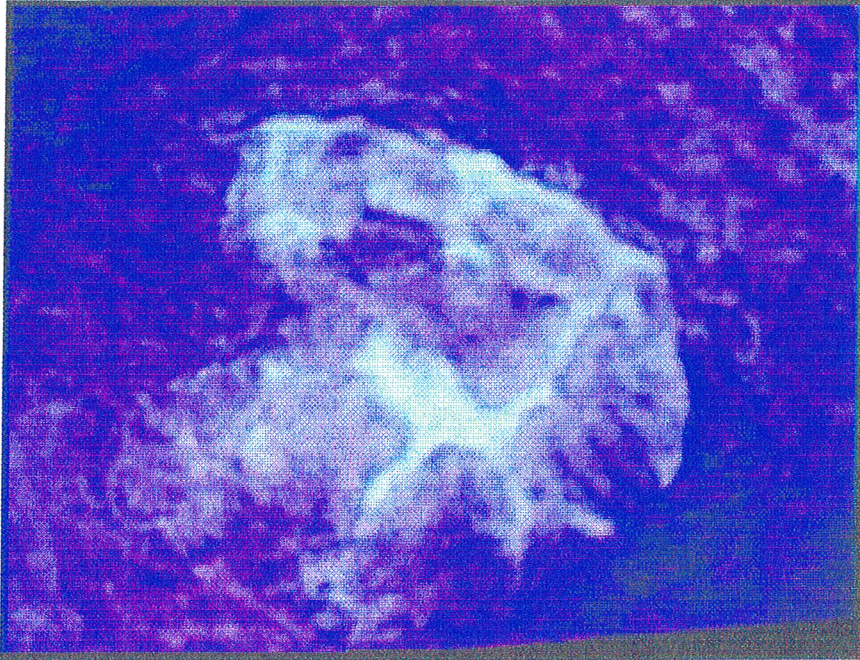
Resim 2: 32 yaşındaki evre III (TS) trahomlu bir olgunun konjonktival biyopsi örneğinde FITC ile boyalı monoklonal antikolar kullanılarak, EGF reseptörlerinin epitelyum boyunca gerdanlık tarzında görüntülenmesi (x100).



Resim 3: Aynı olgunun konjonktival biyopsi örneğinde EGF reseptörlerinin doku derinliklerinde görüntülenmesi (x100).



Resim 4: Aynı olgunun konjonktiva biyopsi örneğinde hematoxilen eozin ile boyalı, muhtemelen aksesuar gözyaşı bezi lobüllerinin görüntülenmesi (x100).



HLA DR ekspresyonu zayıflarken, şiddetli EGFr boyanması epitelyal bantta ve bazı preparatlarda doku derinliklerinde devam etmektedir. Gözyaşı IL1, IL 2 ve TNF konsantrasyonları neredeyse kontrol gurubu değerlerine inmişken EGF hala yüksektir.

Kabaca profilini çıkartmaya çalıştığımız trahomatöz immüno-modülasyonun çok daha iyi anlaşılması;

1. Trahomdaki aktif inflamasyonun hangi dönemde hangi medyatörlerle seyrettiğini,

2. Gelişen immün yanıtın hangi noktadan ve/veya medyatör den sonra zararlı bir hal aldığını,

3. Uygun ve spesifik bir inhibitör veya reseptör blokörünün hangi dönemde, ne şekilde kullanılabileceğini,

4. Renfeksiyona yol açan faktörlerin aslında ev sahibi organizmaya ait immün sistem problemlerine ne derecede bağımlı olabileceğini,

5. Enfeksiyon ve reenfeksiyona karşı nasıl direnç oluşturulabileceğini,

6. Klasik tedaviden ziyade immünoterapötik veya kemoterapötik ajanlar kullanarak görme kaybına yol açan komplikasyonlar gelişmeden önce inflamasyonun kontrol altına alınabilme umutlarını ortaya çıkartacaktır (90).

VI.SONUÇLAR

A)Epidemiyolojik:

1. Seçtiğimiz yerleşim bölgesinde trahom halen oldukça önemli bir sağlık sorunudur ve endemiler söz konusu olabilmektedir.

2. Trahom inaktif dönem hariç tüm evrelerde kadınlarda daha yüksek bir oranda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir.

3. Genel olarak hastalık 1 yaşın altındaki bebeklerde mukopürülan - papiller bir konjonktivitle karşımıza çıkmaktadır

4. Okul öncesi çağa dek baskın bulgu üst tarsal ve limbal konjonktivada foliküler reaksiyondur. Genellikle bu yaşlarda pannus görülmez.

5. Okul döneminde foliküler reaksiyonun yanında aktif pannus da söz konusudur.

6. Yetişkin yaşlarda papiller ve foliküler oluşumların yanısıra tabloya konjonktival skarlaşma da eklenmiştir.

7. İleri yaşlarda skarlaşma ve komplikasyonlar esastır.

B)İmmünolojik:

1. Literatür bilgilerimize göre bu araştırma kapsam ve yönelim itibarı ile ilk örnektir.

2. Trahoma karşı gelişen immün yanıtta hümorale immünitenin yeri dar ve kısıtlıdır.

3. Hücresel immün yanıt ise şiddetli olgularda yaygın doku hasarının temel sorumlusu olabilir.

4. Aslında organizmanın korunması için görev yapan birçok immün medyatör, trahomda abartılı bir aktivite göstererek çeşitli patolojik bulgulardan sorumlu olabilir.

IL 1: pannus formasyonu, papiller reaksiyonun şiddeti gibi vasküler olaylar ve skatrizasyon şiddeti,

TNF ve IL 2: sitotoksik ve sitopatik etki,

IL 2R ve HLA DR:otoimmün reaktivatör etki,

EGF ve EGFr:skatrizasyonun yer,yayılım ve yoğunluğu ile ilgili olabilir.

5. Gelişen skar dokusu zamanla esas ve yardımcı gözyaşı bezlerinde dolayısı ile gözyaşı fonksiyonlarında yetersizliğe yol açabilecektir.

6. Böylece laktoferrin, lizozim, beta lizin ve sekretuar IgA nın gözün ön segmentindeki konsantrasyonları azalır.

7. Bakteriyel süperenfeksiyon ve klamidyal reenfeksiyon riski artar (lizozim klamidyal elementer cisimciklerin polisakkarid yapıdaki iskeletini yıkıcı bir etkiye de sahiptir).

8. Meibomian bez disfonksiyonu ile gözyaşının lipid tabakasında, goblet hücre metaplazisi ile müsün tabakasında ve gözyaşı bez atrofi ve skarlaşması ile de aköz tabakada yetmezlik gelişebilir.

Görüldüğü üzere trahom belli bir noktadan sonra enfeksiyöz bir hastalıktan ziyade bir bağışıklık sistemi sorunu halini almaktadır.Bu sorunun ne olduğunun ve ne zaman geliştiğinin ortaya çıkartılması onun görme kaybına yol açan komplikasyonlarının önlenmesinde, profilaksisinde ve tedavisinde yeni ufuklar açabilecektir.

ÖZET

Trahomatöz doku hasarı ve gözyaşı fonksiyon bozukluklarında immünomodülasyonun yerini ve önemini araştırmak amacı ile WHO verilerine göre trahom endemisine uygun bir yerleşim merkezi olan Gaziantep'e bağlı Kilis ilçesinin Öncüpınar köyünde bir saha taraması yapıldı. Bunun sonucunda başlangıç evresinde 13 diğer evrelerden 15 er olmak üzere 5 ayrı evre trahomlu olgu gurubundan ve kontrol gurubu olarak da 15 olgudan gözyaşı, üst tarsal konjonktiva ve serum örnekleri alındı.

Gözyaşında ELISA ile IL 1, IL 2, TNF, RIA ile EGF, immünodifüzyon plakları ile immünglobülin (M,A,G) seviyeleri ölçüldü.

Üst tarsal konjonktiva örneklerinde, direkt immünoflüoresans ile EGF, HLA DR, IL 2R ekspresyonları ve lenfosit, mono sit infiltrasyonlarına bakıldı.

Serumda ise antiklamidyal antikorlar (M,A,G) araştırıldı.

Bu arada ayrıca bir saha taraması şeklinde bu yerleşim merkezinde trahomun ve komplikasyonlarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımları da gözden geçirildi.

Elde edilen veriler istatistiksel anlamlılık testlerinin yardımı ile değerlendirildiğinde, hastalığın ilk evrelerinde nonspesifik immün yanıtın habercileri, nötrofil, IL 1, TNF sitotoksik T lenfositlerindeki belirgin yükseklik, hastalık ilerledikçe yerini IL 2, IL 2R, HLA DR, yardımcı T hücreleri B lenfositler ve immünglobülinlerin baskınlığına bırakmaktadır. Son dönemlerde artık EGF ön plandadır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli hocam Dr. Necdet Bekir'e teşekkürlü borç bilir, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, laboratuvarlarındaki olanaklarından yararlanmama izin veren, her kademedede yardımını esirgemeyen, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji-Hematoloji Bölümü Başkanı Sayın Prof.Dr. Tevfik Akoğlu'na ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlü bir borç bilirim.

Çalışmamızın projelendirilmesi ve maddi desteğinde bizleri yalnız bırakmayan Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonuna minnetle şükranlarımı sunarım.

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve saha çalışmalarında desteklerini gördüğüm Dr.Kıvanç Güngör, Dr.Meltem Bülbül ve Dr.İbrahim Erbağcı'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Grayston JT, Wang S.:New knowledge of chlamydiae and the diseases they cause .J Infect Dis.132:87-105;1975.
2. Grayston JT,Wang SP,Yeh LJ,Kuo CC.:Importance of reinfection in the pathogenesis of trachoma.Rev Infect Dis.7:717-25;1985.
3. Ayberk N.Kısa Oftalmoloji.Yörük matbaası.1972:101-13.
4. Bekir N, Karaaslan C.:Trahomda Son Gelişmeler.T Oft Gaz.21, 252-56,1991.
5. Gördüren S.Göz Hastalıkları.Birinci basım.Türk Tarih Kurumu Basımevi. Ankara.1954;90-93.
6. Patrick D, Trevor R.:The eye and its disorders. Blackwell scientific publications. Oxford London Edinburgh Melbourne 1974;404-410.
7. Taylor RH.Trachoma-the future for a disease of the past. British J of Opht.77;66-68:1993.
8. Jones BR.The prevention of blindness from trachoma.Trans Ophtalmol Soc UK 95;16-33:1975.

9. Bilgehan H.Klinik Mikrobiyoloji.Bilgehan Basımevi.İzmir. 1987;562-565.
10. Becker Y, Hochberg E, Zakay-Rones Z.:Interaction of trachoma elementary bodies with host cells.Isr J Med Sci.5;121-4 1969.
11. Ripa KT.Microbiological Diagnosis of Chlamydia trachomatis Infection. Infection.10;19-23:1982.
12. Hawkins DA, Wilson RS, Thomas EJ, Evans RT.:Rapid reliable diagnosis of chlamydial ophthalmia by means of monoclonal antibodies.British J of Opht.69;640-44:1985.
13. Schacter J, Dawson CR.:Human chlamydial infections.Littleton, Mass:PSG Publishing Co.1978:108.
14. Schacter J, Dawson CR, Balas S, Jones P.:Evaluation of laboratory methods for detecting acute TRIC agent infection.Am J Ophtalmol 70:375-80;1970.
15. Smith R.Trachoma still undefeated.British J Ophtalmol. 75:321;1991.
16. Schacter J, Dawson CR.:The epidemiology of trachoma predicts more blindness in the future.Scand J Infect Dis. 69:55-62;1990.
17. Grimes MR, Scardino MA, Martone JF.:Worldwide blindness. Nurs Clin North Am. 27(3):807-16;1992.

18. Sahlu T, Larson C.:The prevalence and environmental risk factors for moderate and severe trachoma in southern Ethiopia.J Trop Med Hyg.95(1):36-41;1992.
19. Foster A, Johnson G.:Blindness in the developing world.Br J Ophtalmol. 77:398;1993.
20. Dawson CR, Jones BR, Tarizzo ML.:Guide to trachoma control. Geneva: WHO, 1981:16.
21. West SK, Lynch M, Turner V, et al.:Water availability and rachoma.Bull World Health Organ.67:71-5;1989.
22. Taylor HR, West SK, Mimbaga BBO, et al.:Hygiene factors and increased risk of trachoma in Central Tanzania.Arch Ophtalmol.107:1821-5;1989.
23. West SK, Congdon N, Mele L, Katala S.:Importance of sibling characteristics for the risk of trachoma within families.Invest Ophtalmol Vis Sci. 31:893;1990.
24. Grayston JT, Wang S.:New Knowledge of chlamydiae and the diseases they cause.J Infect Dis.132(1):87-105;1975.
25. Brechner RJ, West S,Lynch M.:Trachoma and flies.Individual vs environmental risk factors.110(5):687-9;1992.

26. Fitch CP, Rapoza PA, Owens S, Murillo L.:Epidemiology and diagnosis of acute conjunctivitis at an inner-city hospital.Ophthalmology 96:1215;1989.
27. Kanski JJ.Clinical Ophthalmology.Second Edition.Butterworths International Editions.70-71;1989.
28. Treharne JD, Katzenelson E, Davey SJ.:Trachoma and related disorders caused by chlamydial agents.Excerpta Medica,Amsterdam.1971;289-304.
29. Grayston JT, Wang SP, Yeh LJ, Kuo CC.:Importance of reinfection in the pathogenesis of trachoma.Rev Infect Dis.7:717-25;1985.
30. McCallan AF.Trachoma.Butterworths.London.1936;8-26.
31. Darougar S, Woodland RM, Forsey T, Cubit S.:Non-gonococcal urethritis and related infections.American Society for Microbiology.1977:295-298.
32. Schacter J, Dawson CR.:Human chlamydial infections.PSG Publishing, Littleton,MA.1978;63-96.
33. Darougar S, Jones BR.:Trachoma.Br Med Bull.39:117-122; 1983.
34. Dawson CR, Jones BR, Darougar S.:Trachoma.Bull World Health Organ 52:279-282;1976.
35. Thylefors B, Dawson CR, Jones BR.:A simple system for the assessment of trachoma and its complications.Bull WHO.65: 477-83;1987.

36. Gradle P. Incidence and distribution of trachoma in the UK Sight Saving Rev. 10:13;1940.
37. Tabbara FK. Chlamydial Conjunctivitis, In: Infection of the eye. Edited by Tabbara and Hyndiuk. First Edition. 1986;421-436.
38. Dawson CR, Jones BR, Darougar S.: Blinding and nonblinding trachoma: Assessment of intensity of upper tarsal inflammatory disease and disabling lesions. Bull WHO 52:279, 1975.
39. Nichols RL. Studies on trachoma. Am J Trop Med Hyg. 15:639; 1966.
40. Ward ME. Chlamydial classification, development and structure. Br Med Bull. 39:109; 1983.
41. Thygeson P. Historical review of oculogenital disease. Am J Ophtalmol. 71:975; 1971.
42. Haddad NA, Ballas SK.: Seasonal mucopurulent conjunctivitis observations on epidemiology in rural areas in summer. Am J Ophtalmol 65:225; 1969.
43. Dawson CR, Daghfous T, Messadi M.: Severe endemic trachoma in Tunisia. Br J Ophtalmol. 60:245; 1966.
44. Dawson CR, Schachter J.: TRIC agent infections of the eye and genital tract. Am J Ophtalmol. 63:1288; 1967.

45. Hoshiwara I, Powers DK, Krutz G.:Comprehensive trachoma control program among southwestern American Indians.XXI. Concilium Ophthalmologicum Mexico.Amsterdam.Excerpta Medica Foundation,1971.
46. Jones JT.The anatomy of the lower eyelid, and its relations to the cause and cure of entropion.Am J Ophtalmol.49:29-36;1960.
47. Sarkies JWR.Early changes in margin of upper eyelid in entropion complicating trachoma.Br J Ophtalmol.49:538-41;1965.
48. Wright P.Cicatrizing conjunctivitis.Trans Ophtalmol Soc.UK 105:1;1986.
49. Bekir N,Karaaslan C,Burgut R.:The effects of trachoma and corneal curvatures.Ann Med Sci.2:92-6;1993.
50. Vaananen P, Lassus A, Saikku P.:Direct detection of Chlamydia trachomatis in clinical samples.Ann Clin Res.17:64-65;1985.
51. Darougar S,Treharne JD, Minassian D.:Rapid serological test for diagnosis of chlamydial ocular infections.Br J Ophtalmol.62:503-8;1978.
52. Wilson MC, Velasco MF, Tielsch JM.:Direct-Smear Fluorescent Antibody Cytology as a Field Diagnostic Tool for Trachoma. Arch Ophtalmol. 104:688-690;1986.

53. Hanna L. Microscopic demonstration of chlamydial inclusion by Giemsa, iodine, or immunofluorescence stains. In: Hobson and Holmes (eds): Nongonococcal urethritis and related infections. Am Soc Microbiology. Washington DC. 1977:266-71.
54. Tam MR, Stamm WE, Handsfield HH.: Culture independent diagnosis of Chlamydia trachomatis using monoclonal antibodies. N Engl J Med. 310:1146-1150, 1984.
55. Wang SP, Kuo CC, Barnes RC, Stephens RS, Grayston JT.: Immunotyping of Chlamydia trachomatis with monoclonal antibodies. J Infect Dis. 152:791-800, 1985.
56. Ripa KT, Mardh PA.: Cultivation of Chlamydia trachomatis in cycloheximide treated McCoy cells. J Clin Microbiol. 6:328-331, 1977.
57. Darougar S, Treharne JD.: Cell culture methods for the isolation of C. trachomatis. In: Chlamydial infections. Mardh, Holmes. New York, Elsevier Biomedical Press. 1982:265-274.
58. Pothier P, Kazmierczak A.: Comparison of cell culture with two direct Chlamydia tests using immunofluorescence or enzyme linked immunosorbent assay. Eur J Clin Microbiol. 569-572, 1986.

59. Hanna L. Antibodies to TRIC agents in tears and serum of naturally infected humans. *J Infect Dis.* 1(27):95, 1973.
60. Talley AR, Ferrer FG, Laycock KA.: The Use of Polymerase Chain Reaction for the Detection of Chlamydial Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 114:685-692, 1992.
61. Ostergaard L, Birkelund S, Christiansen G.: Use of polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis* *J Clin Microbiol.* 28:1254, 1990.
62. Holland SM, Hudson AP, Bobo L.: Demonstration of chlamydial RNA and DNA during a culture negative state. *Infect Immun.* 60(5):2040-7, 1992.
63. Batmanoğlu A, Eltutar K, Karakaş N, Karadede S.: Trahomda inflamasyon şiddetine göre tedavi seçiminin avantajları ve pratik uygulaması. *T Oft XXIII. Ul Kong Bült.* Adana.
64. İrkeç M. Trahomun göze ait komplikasyonları ve tedavisi. *T Oft Gaz.* 19, 149-155; 1989.
65. Schwab L. Trachoma. In: *Eye care in developing nations.* Second Edition. Oxford University Press. 1990, 6:84-87.
66. Herbelin et al. Immunopotentialiation. *Ciba Foundation Symposium* 18. Amsterdam Associated Scientific Publishers, 1973, 99.

67. Mizel SB, Mizel D.:Purification to apparent homogeneity of murine interleukin-1.J Immunol.126:834,1981.
68. Lee KC.Regulation of T cell activation by macrophage subsets. Lymphokines.6:1,1982.
69. Beller DI, Unanue ER.:Reciprocal regulation of macrophage and T cell functions by way of soluble mediators.Lymphokines.6:25,1982.
70. Beutler B, Cerami A.:The biology of cachectin-TNF: a primary mediator of the host response.Annual Review of Immunology 7:625-655,1988.
71. Balkwill FR, Burke F.:The cytokine network.Immunology Today 10: 229-304,1989.
72. Tripathi B, Kwait PS, Tripathi RC.:Corneal Growth Factors A New Generation of Ophtalmic Pharmaceuticals.Cornea.9(1) 2-9,1990.
73. Benoist C, Mathis D.:Regulation of MHC class II genes:X,Y and other letters of Alphabet.Ann Rev Immunol.8:681-715, 1990.
74. Yeğın O.Temel İmmünoloji ve İmmün Eksiklik Hastalıkları. Akdeniz Üniversitesi Basımevi.Antalya,1992,277.
75. Murray ES, Charbonet LT, Mac Donald AB.:Immunity to chlamydial infections of the eye.J Immunol.110:1518,1973.

76. Taylor HR, Johnson SL, Schacter J, Caldwell HD.: Pathogenesis of trachoma: the stimulus for inflammation. *J Immunol.* 138:(9) 3023-7, 1987.
77. Hanna L, Kerlan R, Senyk G.: Immune responses to chlamydial antigens in humans. *Med Microbiol Immunol Berl.* 171(1):1-10, 1982.
78. Regan E. The lysozyme content of tears. *Am J Ophthalmol.* 33.600, 1950.
79. Bekir N, Karaaslan C.: Trahomun gözyaşı üzerine etkileri. *T Oft Gaz.* 22, 259-62, 1992.
80. Karaaslan C, Bekir N, Tamer L.: Trahomlu ve trahomlu olmayan katarakt olgularında serum, hümeör aköz ve lens eser element düzeyleri. *T Oft Dern.* XXVII. Ul Kongre Kitabı. Marmaris 1993 (Baskıda).
81. Bekir N, Güngör K, Karaaslan C, Bülbül M.: Trahomlu olguların karşılaştırmada McCallan ve WHO sınıflandırmalarına göre dağılım ve komplikasyonları. *Oftalmoloji dergisi.* (4); 1993 (Baskıda).
82. Negrel AD, Khazraji YC, Akalay O.: Trachoma in the province of Ouarzazate, Morocco. *Bull World Health Organ.* 70(4):451-6; 1992.
83. Luna EJ, Madina NH, Oliveira MB, de Barros OM.: Epidemiology of trachoma in Bebedouro State of Sao Paulo, Brazil: prevalence and risk factors. *Int J Epidemiol,* 21(1):169-77; 1992.

84. Ghione M, Werner GH, Cerulli L.:Problemes immunologiques du trachome.Rev Int Trach.51(1)3-78,1974.
85. McClellan BH, Bettman JW, Allansmith MR.:Tear and serum immunoglobulin levels in Navajo children with trachoma. Am J Ophtalmol. 78(1):106-9,1974.
86. Reacher MH,Peter J,Rapoza PA.:T cells and trachoma.Their role in cicatricial disease. Ophthalmology. 98(3):334-41,1991.
87. Mabey DC, Bailey RL, Dunn D.:Expression of MHC class II antigens by conjunctival epithelial cells in trachoma:implications concerning the pathogenesis of blinding disease.J Clin Pathol.44(4):285-9,1991.
88. Yong EC, Klebanoff SJ, Kuo CC.:Toxic effect of human pmnl on Chlamydia trachomatis.Infect Immun.37(2)422-6,1982.
89. McAvoy JW, Chamberlain CG.:Growth factors in the eye.Prog Growth Factor Res.2(1):29-43,1990.
90. Thylefors B.Present challenges in the global prevention of blindness.Aust N Z J Ophtalmol.20(2):89-94,1992.