

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**VERNAL KERATOKONJONKTİVİTTE TOPİKAL
FLUOROMETOLON'UN GÖZYAŞI MAKROFAJ
MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR VE İNTERLÖKİN 16
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Onur ÇATAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Orhan AYDEMİR

ELAZIĞ

2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez danışmanı hocam Sn. Doç Dr. Orhan Aydemir'e ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öncelikle Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ülkü Çeliker, Sn. Doç. Dr. Tamer Demir ve Sn. Yrd. Doç Dr. Burak Turgut'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında immünolojik parametrelerin çalışılmasında ve istatistiksel değerlendirilmesinde emeği geçen Sn. Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve tüm göz kliniği personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında hayatımı birleőtirdięim sevgili eőime ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Vernal keratokonjonktivitinin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup sadece Tip I aşırı duyarlılık cevabıyla açıklanamamaktadır. Hastalığın patogenezinde T helper 2 (Th2) hücrelerinin rol aldığı inflamatuvar cevabın da katkısı olabilir. Gecikmiş tip hipersensitive ve allerjik reaksiyonlarda rol oynadığı kanıtlanan Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) ve İnterlökin 16 (IL-16)'nın vernal keratokonjonktivitteki etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ve topikal fluorometholon ile 21 günlük tedavi öncesi ve sonrası vernal keratokonjonktivitli hastalarda gözyaşı MIF ve IL-16 düzeyleri ELISA yöntemi ile incelendi. MIF ve IL-16 seviyelerinin ölçümü amacıyla kapiller tüp yardımıyla gözyaşı örnekleri biriktirildi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vernal keratokonjonktivitli hastalarda gözyaşı MIF ve IL-16 seviyeleri fluorometholon ile tedavi öncesi ve sonrası anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Vernal keratokonjonktivitli hastalarda fluorometholon tedavisi sonrası tedavi öncesine göre IL-16 düzeyleri anlamlı derecede azalırken ($p<0,05$), MIF grubunda anlamlı bir azalma saptanmadı ($p>0,05$).

Bu sonuçlar MIF ve IL-16'nın vernal keratokonjonktivitinin patogenezinde sürece önemli bir katkısı olduğunu düşündürmektedir. Vernal keratokonjonktivit hastalarının topikal kortikosteroid ile yapılan tedavileri MIF düzeylerini azaltmazken IL-16 düzeylerini anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Vernal keratokonjonktivit, Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, İnterlökin-16, Fluorometholon

ABSTRACT

THE EFFECT OF TOPICAL FLUOROMETHOLONE THERAPY ON TEAR LEVELS OF MIF AND IL-16 IN VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS

The pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis is not fully understood and cannot be explained only with type I hypersensitivity reaction. The inflammatory response including T helper 2 (Th2) cells may be an additional mechanism in the pathogenesis of this disease. There is not any published text about the effect of Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and Interleukin-16 (IL-16) in vernal keratoconjunctivitis which have the role in delayed type hypersensitivity reactions and allergic reactions.

In this study, tear levels of MIF and IL-16 were measured by ELISA kit using samples from healthy subjects and patients with vernal keratoconjunctivitis, before and after 21 days treatment of topical fluorometholone. Capillary tubes have been used to collect tears for the measurement of levels of MIF and IL-16.

Tear levels of MIF and IL-16 in patients with vernal keratoconjunctivitis before and after the fluorometholone treatment were significantly higher than those in controls ($p < 0,05$). In the patients with vernal keratoconjunctivitis tear level of IL-16 after the treatment was significantly lower than the levels before the treatment ($p < 0,05$). Tear levels of MIF were not significantly different between groups ($p > 0,05$).

These results considered that MIF and IL-16 have significant effect on the pathogenetic process of vernal keratoconjunctivitis. We determined that treatment of vernal keratoconjunctivitis with topical corticosteroid causes significant decrease in IL-16 levels but have no effect on MIF levels.

Key Words: Vernal keratoconjunctivitis, Macrophage migration inhibitory factor, Interleukin-16, Fluorometholone

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| BAŞLIK | i |
| ONAY SAYFASI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLO LİSTESİ | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Konjonktiva Anatomisi | 1 |
| 1.2. Oküler Allerji | 2 |
| 1.3. Vernal Keratokonjonktivit | 3 |
| 1.3.1. Genel Bilgiler | 3 |
| 1.3.2. Klinik Özellikler ve Tanı | 5 |
| 1.3.3. Patofizyoloji | 7 |
| 1.3.4. Vernal Keratokonjonktivitte Medyatörler | 8 |
| 1.3.4.1 Vernal Keratokonjonktivitte Sitokinler | 8 |
| 1.3.4.2 Vernal Keratokonjonktivitte Kemokinler | 8 |
| 1.4. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) | 9 |
| 1.5. İnterlökin-16 | 10 |
| 1.6. Kortikosteroidler | 11 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 13 |
| 3. BULGULAR | 15 |
| 4. TARTIŞMA | 18 |
| 5. KAYNAKLAR | 27 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 42 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|-----------|
| Tablo 1. Kontrol ve hasta grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı | 15 |
| Tablo 2. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ortalama MIF düzeyleri | 15 |
| Tablo 3. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ortalama IL-16 düzeyleri | 16 |

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde gözyaşı MIF düzeyleri **16**
- Şekil 2.** Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde gözyaşı IL-16 düzeyleri **17**

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------|--|
| ARDS | : Adult Respiratuvar Distress Sendromu |
| COX2 | : Siklooksijenaz 2 |
| CXCR-3 | : Kemokin reseptörü 3 |
| ELISA | : Enzim Linked İmmunosorbent Assay |
| GM-CSF | : Granülosit/Makrofaj koloni stimülan faktör |
| IFN | : İnterferon |
| IgE | : İmmunglobulin E |
| IL-16 | : İnterlökin 16 |
| IP | : İnterferon-inducible protein |
| LCF | : Lenfosit kemoatraktan faktör |
| MCP | : Monosit kemotaktik protein |
| MCt | : Mukozal tipte mast hücresi |
| MHC | : Majör Histokompatibilite Kompleksi |
| MIF | : Makrofaj Migrasyon İnhibitör faktör |
| Mig | : İnterferon gama tarafından indüklenen monokin |
| MIP | : Makrofaj inflamatuvar protein |
| RANTES | : Regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted |
| s-ECP | : Serum eozinofil katyonik protein |
| TARC | : Timus ve aktivasyon-regülasyon kemokin |
| TGF | : Transforming Growth Faktör |
| Th2 | : T helper 2 |
| TNF | : Tümör Nekrotizan Faktör |
| VKC | : Vernal keratokonjonktivit |

1. GİRİŞ

1.1. Konjonktiva Anatomisi

Konjonktiva göz kapaklarının iç kısmını ve göz küresinin kornea dışındaki ön kısmını örten mukozal bir yapıdır. Konjonktivanın göz küresini örten kısmı bulber konjonktiva, kapak iç yüzeylerini örten kısmı palpebral konjonktiva ve kendi üzerine kıvrılarak oluşturduğu forniks konjonktivasından oluşmaktadır. Palpebral konjonktiva, altındaki tarsiya sıkıca, bulber konjonktiva ise tenon kapsülüne zayıf olarak bağlanır.

Konjonktivanın histolojik yapısı iki kısımdan oluşur. Dışta epitel, içte ise lamina propria tabakası bulunur. Epitel, konjonktivanın farklı bölgelerinde değişik özellikler gösterir (1).

Kapak konjonktivasında keratinleşmemiş silindirik epitel bulunur. Bulber konjonktivada ise bazal hücreler silindirik olup epitel keratinleşmemiş çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Kapak konjonktivasında epitel hücreleri iki kat iken bulber konjonktivada beş kata çıkar. Epitel tabakasında ayrıca bazal hücreler arasında melanositler ve tüm konjonktivada Langerhans hücreleri bulunmaktadır. Özellikle palpebral konjonktiva ve inferonazal bulber konjonktivada yoğun olarak bulunan müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur (2). Korneadan farklı olarak konjonktiva epiteli organize bir bazal membrandan yoksundur. Substantia propria üzerinde gevşek olarak bulunmaktadır. Lamina Propria epitelden bir bazal membran ile ayrılır. Üstte lenfoid tabaka altta fibrovasküler tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lenfoid tabakada gözün immünitesinde önemli rol oynayan lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur (3).

Fibrovasküler tabakada damarlar, lenf yolları ve sinirler mevcuttur. Konjonktiva yabancı cisimlere, eksojen mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyerdir. Konjonktiva epiteli biyokimyasal ve histolojik olarak kornea epitelinden çok farklıdır. Kornea saydam, düzenli, kırıcılık özelliği olan damarsız bir yapı iken konjonktiva opak, düzensiz ve vaskülerizedir. Konjonktiva epitelinde bulunan goblet hücreleri gözyaşı film tabakasında bulunan müsinin önemli kaynağıdır. Tüm oküler yüzey hücrelerinin %5-10'unu goblet hücreleri oluşturur (4).

1.2. Oküler Allerji

Allerjik göz hastalıkları ile klinik uygulamada sık karşılaşılmaktadır. Dünya nüfusunun %15-17'si allerji sorunu yaşamaktadır. Oküler tutulum ise bunların üçte birini oluşturur. Allerjik hastalıklar tipik olarak dış çevre ile temasta olan vücut kısımlarını (deri ve mukoza) tutarlar ve birçok kişide hiçbir patolojiye neden olmayan çevresel antijenlere karşı bir aşırı duyarlılığın ifadesidirler.

Allerjik konjonktivitin patogenezi karmaşıktır ve mast hücre degranülasyonu, histamin ve araziidonik asit metabolizması ürünleri gibi medyatörlerin salınımı ile sonuçlanan birkaç mekanizmayı içermektedir. Allerjik hastalıklarda en sık görülen Tip I aşırı duyarlılık mekanizmasında, üretilen IgE antikoru doku mast hücrelerine ve dolaşımdaki bazofillere seçici olarak bağlanarak allerjenle temas sonrası degranülasyonu, vazoaaktif ve proinflatuar medyatörlerin hızla salınımını tetikler. Bu medyatörler konjonktivada vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, lökosit kemotaksisi ve yüzey tahrişi gibi etkilere neden olur (5).

Ayrıca allerjene karşı oluşan akut reaksiyonu izleyerek bir geç evre cevabının oluştuğu ortaya konulmuştur ve bu cevaptan bölgede biriken inflamatuvar hücreler (eozinofiller ve monositler) ve immünokompetan hücreler (T lenfositler) sorumludur. T lenfositler spesifik allerjenleri tanırlar ve daha sonra sitokinleri üretirler, eozinofiller ve monositler ayrıca IgE reseptörleri oluşturarak allerjenle etkileşime girebilirler.

Konjonktivada ve bölgesel lenfoid dokuda antijen alınıp işlenmekte, antijene duyarlı T ve B lenfositler oluşmaktadır. Böylece mukozanın devamlılığı için gerekli olan immün yanıt gelişir. Normal konjonktivada bol sayıda lenfosit, plazma hücresi, nötrofil ve mast hücre içeren inflamatuvar hücreler bulunur. Konjonktivanın farklı bölge ve katlarındaki immün reaktif hücre popülasyonu farklıdır. Epitelyum içinde supresör/sitotoksik T hücre (CD8+) ağırlıklı T hücre popülasyonu baskın iken dendritik ve Langerhans hücreleri de vardır. Substansiya propriada eşit sayıda helper ve supresör T lenfositler, dendritik hücreler, mast hücre ve lakrimal bez çevresinde B lenfosit ve plazma hücreleri yerleşmiştir. Langerhans hücreleri gözdeki kontakt allerjiden ve korneal homografit atılımından sorumludur. Mast hücreleri, özellikle bağ doku ve mukozal yüzeylerde bulunur. Normalde konjonktiva epitelinde mast hücresi, eozinofil ve bazofil bulunmaz. Mast hücre ve diğer inflamatuvar hücreler epitel

altındaki substansiya propriada bulunur. Ancak kronik konjonktival inflamasyonlarda mukozal tipte mast hücrelerinde önemli ölçüde artış görülür (6).

Bu lokal hücrel aktivasyonlar, özellikle sürekli allerjenle karşılaşıl durumlarda kronik inflamasyon süreci ve uzun süreli semptomlar ile sonuçlanır.

1.3. Vernal Keratokonjonktivit

1.3.1. Genel Bilgiler

Vernal Keratokonjonktivit (VKC) kronik, asimetric seyredabilen bilateral, mevsime bağı olarak kötüleşen, tarsal ve/veya bulber konjonktivayı tutabilen oküler yüzeyin allerjik inflamasyonudur. 150 yıl önce ‘konjonktiva lenfatika’ olarak oftalmik literatürde yer almıştır. Sonradan zaman içinde oftalmoloji camiası tarafından bu ilginç hastalıkla ilgili yayınlar çıkmaya başlamıştır (Arlt, Dasmarrs, Von graefe, Axenfeld, Trantas ve Herbert) (7). Farklı yazarlar, farklı zamanlarda bu hastalığı ‘Bahar nezlesi, Fliktenüla pallida, Sirkümkorneal hipertrofi, Rekürren vejetatif konjonktiva, Verrukoza konjonktiva, Aestivale (yaza özgü) konjonktiva’ olarak isimlendirmişlerdir. Hastalık allerjik kökene sahip olmasına rağmen uzun sürelidir. Patogenezi ve etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan immünolojik çalışmalar VKC patogenezinin Tip I hipersensitiviteden daha kompleks olduğunu göstermektedir (8).

Hastalığın başlamasında, progresyonunda ve rezolüsyonunda genetik predispozisyonun ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Tüm dünya tarafından Vernal Keratokonjonktivitis olarak adlandırılmasına rağmen hastalık bahar aylarıyla sınırlı değildir. Kış aylarında reaktivite gösterebilir. Başlangıçtaki mevsimsel ataklar birkaç yıl sonra kronik hastalık niteliğı kazanır. Hastalık genellikle körlüğe yol açmasa da kornea tutulumu gelişmişse görme azalmasına neden olabilmektedir (9).

Vernal keratokonjonktivit geniş coğrafik dağılıma sahiptir. Farklı etnik gruplarda farklı prevalanslar bildirilmiştir. Sıcak ve kuru iklimlerdeki genç erkekler daha çok etkilenmektedir. Akdenizin ılıman bölgelerinde, Batı Afrika’da, Ortadoğu’da, Japonya’da, Güney Hindistan’da ve Güney Amerika’da daha sık izlenir (10).

Hastalık genellikle 10 yaşından önce başlar. En erken bildirilen yaş 5 aydır (11). Genellikle puberte sonrası, başlangıcından 4-10 yıl sonra gerileme gösterir (12). Hastalık erkekler arasında daha sıktır. Erkek kadın oranı 4:1 ile 2:1 arasında değişir

(13-15). Erkek egemenliği 20 yaş altında belirginken 20 yaş üzerinde oran hemen hemen eşittir (12, 15). VKC'lilerin konjonktivasının östrojen ve progesteron reseptör boyası ile pozitif boyanması, hastalığın erkek egemenliği ve puberte sonrası rezolüsyonunda hormonal faktörlerin rolü olabileceği hipotezini desteklemektedir (16).

Vernal keratokonjonktivitte şimdiye kadar genetik predispozan faktör tanımlanmamasına rağmen hastalık Asyada ve Afrikada daha yoğun gözlenmektedir. Bu da genetik predispozisyon olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. İsvetede yaşayan insanlar arasında yapılan bir çalışmada bu hastalığın ölkelerindeki Asya ve Afrika kökenlilerde daha sık göröldüğu izlenmiştir (17). VKC ve özel genotipi arasındaki ilişki hakkında yapılmış bir genetik analiz olmamasına rağmen, VKC'de kan, gözyaşı ve konjonktival kazıntı eozinofil oranının yüksek oluşu, sitokinlerin ve medyatörlerin aşırı ekspresyonu ve buna ilaveten CD4+ hücrelerinde lokalize artış olması, olayların kromozom 5q sitokin gen grubunun upregölasyonu ile geliştiğini düşündürür. Bu sitokin gen kümesi IL-3, IL-4 ve IL-5 ve GM-CSF (Granölisit/Makrofaj koloni stimölan faktör) benzeri sitokinleri yaparak Th2 miktarını, mast hücrelerinin ve eozinofillerin fonksiyonunu ve büyümesini düzenler (18). VKC bulunan hastalarda astım, rinit, egzema, ürtiker gibi allerjik hastalık aile öyküsü %49 oranında pozitif bulunmuştur (15).

Allerjen spesifik IgE antikoru varlığı olarak tanımlanan atopi, VKC hastaları arasında ortak bulgudur. VKC'lilerin üçte biri multipl atopik hastalığa sahiptir (15). VKC hastaları arasında astım en sık görölen atopik hastalıktır.

Vernal keratokonjonktivitlilerin %15'inde keratokonus rapor edilmiş ve bu keratokonusluların %6'sında hidrops gelişmiştir (19). Bu yüksek oran aşırı miktarda gözü kaşımaya bağlı olabilir (20). Aşırı kaşıntı olanlarda akut hidrops olmaması ve kaşıntı olmayanlarda hidrops gelişmesi, akut hidropsun duyarlı popülasyonda genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkisi sonucu oluşabileceğini düşündürmüştür (21, 22). Jinekomasti, polikistik over sendromu, memenin fibroadenomu, adrenogenital sendrom ve otoimmün hastalıklar gibi seks hormon ilişkili hastalıklar, VKC'lilerin %2'sinde görölmektedir (15).

1.3.2. Klinik Özellikler ve Tanı

Hastalığın tipik formunda kaşıntı, hiperemi, fotofobi ve sulanma mevcuttur. Şiddeti arasında hafif farklılıklar olsa da %98 oranında hastalık bilateraldir (15). VKC 'li hastalar yıl boyunca şiddetli aktif inflamasyon epizodlarına maruz kalabilirler. Başlangıçta mevsimsel olan hastalık birkaç yıl sonra remisyona olmaksızın persistan özellik kazanabilir. Hastalığın başlangıcında hastaların yaklaşık olarak dörtte biri remisyona dönemleri olmaksızın yıl boyu hastalığı aktif olarak geçirirler (15). Kaşıntı hafif veya şiddetli olabilir. Rüzgarla, tozla, parlak ışıkla, sıcak havayla ve fiziksel aktiviteye bağlı terlemeyle hastalık şiddetlenir. Hastalığın aktif ve sakin dönemlerinde sıcak, güneş ve rüzgar gibi nonspesifik uyaranlara abartılı yanıt olması nöronal tutulumla sekonder mekanizmaları düşündürmektedir (23).

Yapışkan mukus filamanlarıyla beraber yoğun mukus hipersekresyonu VKC için karakteristiktir. Konjonktival ya da limbal geçici sarı-beyaz noktalar ya da depozitler "Horner-Trantas's lekeleri" olarak bilinir. Bunlar epitelyal hücre debrisleri ve dejenerasyon eozinofillerden oluşmaktadır. VKC'li Asya kökenli topluluklarda perilimbal konjonktival pigmentasyon belirgin bir bulgu olarak rapor edilmiştir. Pigmentasyonun genişliğinin hastalığın şiddeti ve bulgularıyla korele olmadığı, hastalığın inaktif döneminde de pigmentasyon mevcut olduğu gözlenmiştir (24).

Vernal keratokonjonktivitlilerde üst kapak tarsal konjonktivada geniş (1 mm üzeri) papillalar genellikle mevcuttur. Genişliği 7-8 mm'ye ulaşabilen papillalar "kaldırım taşı" papillalar olarak bilinirler. Papillaların boyutu uzun dönem takiplerde semptomların süresiyle ve şiddetiyle korele seyretilmektedir (15). Aktif dönemde bu papillalar oldukça genişlemektedir. Sakin dönemde persistan kalmaktadır. Limbal papillalar bitişik ve jelatinöz olma eğilimindedir.

Bonini ve ark. (15) hastalığı üst tarsal konjonktivadaki veya korneaskleral limbustaki papillalara göre şu şekilde sınıflandırmışlardır.

Grade 0 : Papiller reaksiyon yok.

Grade 1 : Az papilla, tarsal konjonktiva ya da limbus etrafında 0, 2 mm genişliğinde papillalar.

Grade 2 : Tarsal konjonktiva ve limbusta 0, 3-1 mm papillalar.

Grade 3 : Tarsal konjonktiva veya limbusun 360 derece etrafında 1-3 mm büyüklüğünde papillalar.

Grade 4 : Perifer korneayı örten limbusta jelatinöz görüntü ya da tarsal konjonktiva üzerinde 3 mm üzerinde papillalar.

Vernal keratokonjonktivit palpebral, limbal ve mikst olmak üzere üç ayrı sınıflamaya tabidir.

Kornea tutulumunda fotofobi, ağrı ve yabancı cisim hissi oluşabilir. Korneal tutulum, punktat epitelyal keratit, epitelyal makroerozyonlar, shield (kalkan) ülser, plak formasyonu ve geç korneal vaskülarizasyon şeklinde olabilir (25, 26). Punktat epitelyal keratit sahalarının birleşmesiyle korneal epitelyal erozyonlar oluşabilir. Eğer tedavi edilmezse epitelyal defekt üzerinde fibrin ve mukus depozitlerini içeren bir plak oluşabilir (27). Epitel düzeni bozulduğu zaman yeni damar oluşumu başlar. Oval şekilli epitel defektleri, kalkan ülser olarak tanımlanır ve genellikle vizüel aksın üzerinde sınırın altında yer alır. Kalkan ülserin iyileşmesiyle geride subepitelyal halka şeklinde skar bırakabilir. Korneal ülser vakaların %3-11'inde oluşmaktadır. VKC'lilerin %6'sında korneal değişiklikler kalıcı görme azlığına neden olurlar (9, 13, 28). Arcus senilise benzeyen pseudogerontokson; perifer korneanın yüzeysel stromasında gri-beyaz lipit depozitleridir.

Vernal keratokonjonktivitin bulguları genellikle konjonktiva ve kornea ile sınırlıdır. Kapak derisi ve kapak kenarı nisbeten normaldir. İritis bildirilmemiştir. VKC'nin oküler komplikasyonları steroide bağlı katarakt ve glokom, korneal skar, mikrobiyal keratit ve limbal doku hiperplazisidir (29). VKC'lilerde gözlenen ambliopinin sebebi korneal opasite, irregüler astigmatizma ve keratokonus olabilir.

Hastalığın yerleşik kesin bir tanı kriteri yoktur. Hiperemi, kaşıntı, fotofobi, sulanma, mukus sekresyonu VKC'nin tipik semptomlarıdır. Tarsal konjonktiva üzerinde ve korneaskleral bileşkede geniş papillalar tipik özellikleridir. Tanı tipik klinik bulgular ve anamnezle konmaktadır. Hafif ve atipik vakalarda tanı gözden kaçabilir. Standart bir tanı kriterinin olmaması ve doktorlar arasında VKC sınıflandırması ile ilgili bir ortak dil olmaması tanı ve tedavide sıkıntıya yol açmaktadır. VKC patogenezinde IgE ve non-IgE ilişkili immün cevabın rolü olmasına rağmen, hastalığın seyrinde ve atipik vakalarda tanıyı destekleyecek klinik ya da laboratuvar testi yoktur (15).

1.3.3. Patofizyoloji

Vernal keratokonjoktivitin patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik çok sayıda sitolojik, immünohistolojik ve moleküler biyolojik çalışmalar mevcuttur. Gözyaşında sitokin ölçümü, fibroblastlar, epitelyal hücreler ve onların sitokinlerinin tek ya da kombine etkilerinin in-vitro analizleriyle birlikte değerlendirilmesi VKC patogenezinin spesifik proçesinin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Th2 sitokinlerinin çokluğu ve reseptörlerinin upregülasyonu, beraberinde belirgin bir şekilde Th1 sitokinlerinin gözyaşı ve serumda azlığı, VKC'de gözlenen kronik allerjik inflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde bu faktörlerin kritik rol oynadıklarını doğrulamaktadır (30).

Oküler yüzeyde yer alan hücrelerin bolluğu ve çeşitliliği VKC'de bu sitokinlerin yoğun ekspresyonuna cevap olarak gelişir. Bu sitokin yapımı ve hücre göçünün mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. VKC patogenezinde immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemin ortak etkileşimi söz konusudur (31). İnfektif faktörlerin VKC patogenezine katkısı olduğu ancak klamidya ve respiratuvar sinsityal virüsün konjonktival biyopsilerde tesbit edilmediği bildirilmiştir (32).

Kişisel ve ailesel atopi öyküsü, yükselmiş serum total ve spesifik IgE seviyeleri, mast hücre ve eozinofillerde artış, artmış sitokin seviyeleri, antiallerjik tedaviye olumlu cevap VKC'de gözlenmektedir (33-35).

Klasik olarak VKC'de primer sorumlu tip I hipersensitivite reaksiyon olarak düşünülür ancak IgE-mast hücre bağı proçes VKC ile ilişkili klinik ve histopatolojik değişiklikleri açıklamakta yetersiz kalmaktadır (33, 36, 37). Hastaların %50'sinde genel allerjenler için yapılan deri testi ve radioallergosorbent teste negatif cevap gözlenmektedir. Bu durum tip I hipersensitiviteden daha kompleks bir patofizyolojinin olduğunu düşündürmektedir (15). IgE sensitizasyonunun prevalansı bulber VKC'de tarsal ve mikst VKC'den daha düşük oranda izlenmektedir. IgE sensitize VKC hastalarında serum eozinofil katyonik protein (s-ECP), total serum IgE (s-total IgE) ve periferik kan eozinofil sayısı daha yüksek izlenmiştir (38). IgE sensitizasyonuna bakmaksızın Th2 tip sitokinler kodlayan mRNA miktarı ve inflamatuvar hücre markırları VKC'de yüksek olarak bulunmuştur (39).

1.3.4. Vernal Keratokonjunktivitte Medyatörler

Vernal keratokonjunktivit hastaları, mevsimsel allerjik konjunktivit ve dev papiller konjunktivitle karşılaştırıldığında medyatörlerin ve sitokinlerin çokluğu bu kronik oküler yüzey hastalığın kompleks inflamatuvar proçesine yeni bakış açısı kazandırmaktadır (40).

1.3.4.1. Vernal Keratokonjunktivitte Sitokinler

Sitokinler, inflamasyon ve immünite regülasyonunda rol alan küçük sekrete proteinlerdir. Stimuluslara cevap olarak üreilmeleri ve daha önce depolanmamalarıyla hormonlardan ayrılırlar. Farklı hücre tipleri aynı sitokini salgılayabilir ya da tek sitokin farklı hücre tiplerini etkileyebilir. Benzer fonksiyonlar farklı sitokinler ile stimüle olabilmektedir. İnterlökinler lökositler tarafından yapılan sitokinlerdir ve diğer lökositler üzerinde etkilidirler. Aktive T helper hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller kronik allerjik göz hastalıklarında konjunktivayı infiltre eden sitokin üretiminden sorumlu hücre tipleridir. Farklı sitokin üreten iki ayrı T helper hücre subtipi vardır. Bunlar Th1 ve Th2 subtipleridir. VKC hastalarının konjunktivalarından izole edilen T hücreleri Th2 benzeri sitokin profilini gösterir (41).

Vernal keratokonjunktivit hastalarında IL-4 ve IL-5 gibi Th2 sitokinlerinin yüksek oranda eksprese edildiği gözlenmiştir (41-43). VKC'lilerde Th2 tip interlökinleri kodlayan mRNA'nın ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (30, 42) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-4'ün serum seviyeleri ve gözyaşında IL-4 ve IL-5 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak IL-2, IFN-gama ve TNF-beta gibi Th1 tarafından salınan major sitokinler VKC'de artmamıştır (30, 44). Bu bulgular VKC'de Th2 profilinin baskın olduğunu doğrulamaktadır (45, 46).

1.3.4.2. Vernal Keratokonjunktivitte Kemokinler

Kemokinler, kemotaktik sitokinlerin kısaltılmışıdır. Kemokinler sadece inflamatuvar hücreler tarafından üreilmemekte konjunktivadaki stimüle epitelyal hücreler, fibroblastlar ve vasküler endotelyal hücreler tarafından da yapılmaktadır. Kemokinler lökositlerin normal trafiğinde ve inflamasyonu toparlamada rol alır. Fakat hücre göçünü kısıtlayıcı rolü yoktur. Bunlar inflamasyon sahasında mevcut farklı inflamatuvar hücre tiplerinin aktivasyonu ve sahaya kemotaksisini indüklemektedir.

Kemokinler CXC, CC, C ve CX3C alt sınıflarına ayrılırlar (47). CC kemokinler; monosit kemotaktik protein (MCP), 'regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted' (RANTES), makrofaj inflamatuvar protein (MIP), timus ve aktivasyon-regülasyon kemokin (TARC) ve eotaksin'dir. Bunlar eozinofiller, bazofiller, monositler ve lenfositler üzerine etkilidir ve allerjik göz hastalıkları üzerinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (48).

Vernal keratokonjonktivit hastalarının mukusunda yüksek oranda eotaksin bulunmuştur. Gözyaşında eozinofil sayısı ile korele eotaksin seviyeleri olması, VKC'de eozinofil göçünün sebebi olabilir (49). Eotaksin ile birlikte MCP ve RANTES'in limbal dokularda yüksek oranda eksprese edilmesi, bu dokularda masif eozinofil infiltrasyonundan sorumlu olduğu bildirilmiştir (48).

IL-8 ve interferon gama tarafından indüklenen monokin (Mig) VKC'nin patogeneğinde önemli rol oynar. IL-8, makrofaj ve epitelyal hücreler tarafından salınır. İnflamatuvar hücrelerin göçünde kritik öneme sahiptir. VKC hastalarında IL-8 seviyeleri ile korele olarak polimorfonüveli lökosit ve eozinofil seviyeleri yüksek izlenmiştir (50).

Kemokin reseptörü (CXCR)-3, aktif VKC'li hastaların konjonktivasında T lenfositlerinde bolca upregüle ve eksprese edilmektedir. Bu reseptörün aşırı üretimi ve Mig kemokini VKC hastalarının konjonktivasında, lenfosit göçünün regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (51, 52).

1.4. Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF)

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) ilk olarak 1966'da makrofaj migrasyonunu inhibe edici molekül olarak tanımlanmıştır (53). 115 aminoasit içeren 12, 5 kDa ağırlığında peptittir (54).

T ve B lenfositleri, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri, epitelyal hücreler, ön hipofiz bezi, karaciğer, beyin, böbrek, pankreas tarafından salgılandığı tesbit edilmiştir (55-58).

Makrofaj, lenfosit ve granülositler üzerine etkisi mevcuttur. En çok makrofajlar tarafından salınıp, hem otokrin hem parakrin etki göstererek kendisinin ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmaktadır (59).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün gecikmiş tip hipersensitivitede rolü olduğu gösterilmiştir (53). Kaynağının T hücresi olduğu düşünülmektedir. T hücre

kaynaklı MIF'in nötralizasyonunu takiben IL-2'nin proliferasyonunun azaldığı tesbit edilmiştir (60).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün proinflamatuvar bir medyatör olarak ciddi sepsis ve septik şokta rolü olduğu gösterilmiştir. Sepsis, yaralanma ve cerrahi strese cevaben, immünitelerde rol alan hücrelerden ve ön hipofizden salınır (55).

Atopik donör kaynaklı insan eozinofilleri de MIF'in kaynağı olarak tesbit edilmiştir. Allerjik inflamatuvar hastalıkların stimülasyonu ile ilişkili C5a ve IL-5'in, bu hücrelerden hemen MIF'in salınımına neden olduğu bildirilmiştir (61).

Astım hastalarının bronkoalveolar lavaj örneklerinin analizlerinde MIF protein ekspresyonunun arttığı ortaya çıkmış ve bu da alveollerdeki artmış bulunan eozinofillerin üretimine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (61). Bu veriler, astım ve diğer eozinofil bağımlı inflamatuvar hastalıklarda MIF'in muhtemel önemine işaret etmektedir (61).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, steroidlerin fizyolojik fonksiyonlarına zıt etki etmekle beraber steroidlerin stimülasyonu ile inflamatuvar hücreler tarafından salgılanmaktadır (62). Steroidlerin düşük fizyolojik konsantrasyonlarda MIF ekspresyonunu arttırdığı bildirilmektedir (54). MIF'e yönelik oluşturulan antikorların T hücre aktivasyonunu önlediği saptanmış ve sepsiste önemli rol oynadığı düşünülen MIF'e karşılık muhtemel alternatif tedavi olabileceği belirtilmiştir (63).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör seviyesinin arttığı tespit edilen hastalıklardan bazıları atopik dermatit, astım, psoriasis, ülseratif kolit ve romatoid artritir. Atopik dermatit hastalarının gözyaşı MIF seviyelerine bakılan çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir (64).

1.5. İnterlökin-16

İnterlökin-16 (IL-16) 1982'de T hücre kemoatraktanı olarak tanımlanmıştır (65). Bundan dolayı ilk olarak lenfosit kemoatraktan faktör (LCF) olarak adlandırılmıştır.

İnterlökin-16'nın CD4+ T hücreler üzerine etkili olduğu saptanmıştır. İlk olarak 80 kd prekürsör pro-IL-16 olarak sentezlenir. Temel olarak dalak, lenf nodu, timus gibi lenfoid organlarda hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerden sentezlenir (66-69). Önce CD8+ T hücreleri tarafından üretildiği tesbit edilmiş, ardından

eozinofiller, mast hücreleri, epitelyal hücreler, CD4+ T hücreleri ve dentritik hücreler tarafından salgılandığı gösterilmiştir (70-74).

CD8+ T hücreleri, histamin ve serotonin gibi vazoaktif aminler, antijenler ve mitojenlere cevaben IL-16 salgılar. Mitojen ve spesifik antijen uyarısı ile CD4+ T hücrelerinin de IL-16 üretimi ve salgıladığı gösterilmiştir (75).

CD8+ T hücrelerinden IL-16 salınım süreci stimülasyonun tipine bağlıdır. Mitojen ya da antijenle stimüle edildiğinde süpernatantlarda IL-16 biyoaktivitesinin oluşması için 12-24 saat gerektiği tesbit edilmiştir (65, 75-77).

İnterlökin-16'nın otoimmün hastalıklar ve astımla ilişkili inflamasyonda rolü mevcuttur. Anti-IL-16 antikorları verilen astımlı ratlarda IgE antikor ve havayolu hiperreaktivitesinde azalma tesbit edilmiştir (70).

Gecikmiş tip hipersensitivite granülom formasyonu oluşturulmuş ratlarda CD4+ T hücrelerinin toplanmasında IL-16'nın potansiyel rolü vardır (78). Sarkoidoz, tüberküloz ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (79).

1.6. Kortikosteroidler

Oküler allerji tedavisinde kortikosteroidler oldukça etkilidir. Etkilerini immün ve inflamatuvar reaksiyonun birçok basamağını baskılayarak gösterirler. Bunlar arasında patolojik olarak artmış kapiller geçirgenliğin azaltılması, neovaskülarizasyonun inhibe edilmesi, lenfosit stimülasyonu ve transformasyonunun inhibisyonu, B ve T lenfosit popülasyonunun azaltılması ve lökosit göçünün inhibe edilmesi sayılabilir (26).

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanılması kornea epitelinde iyileşme gecikmesi, göz içi basınç artışı, katarakt oluşumu, lokal immüsupresyon ve buna bağlı kornea ve konjonktiva süperenfeksiyonu ile komplike olabilir (80).

Steroidler vernal keratokonjonktivit tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadırlar. Vernal keratokonjonktivitin akut alevlenmelerinde kısa süreli olarak ve keratopati tedavisinde kullanılırlar.

Fluorometolon, topikal olarak kullanılan, intraoküler basıncı diğer steroidlere nazaran daha az oranda arttıran allerjik konjonktivitlerde etkili bir kortikosteroiddir. (81). Prednizolonun daha potent bir steroid olduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda eksternal oküler inflamasyonlarda etkinlik yönünden fluorometolon ile anlamlı bir fark bulunmamıştır (82).

Florometolon hidrofilik kornea stromasını geçemez ancak yüzeyel inflamasyonları baskılamakta etkilidir.

Steroidlerle MIF'in zıt yönde etkileşimi, bizi vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan steroidlerin MIF seviyesine olan etkisini araştırmaya yönlendirmiştir.

Vernal konjonktivitte Tip I ve Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları birlikte izlenmektedir. Daha önceki çalışmalarda vernal konjonktivitte lokal ve sistemik çeşitli sitokin seviyeleri incelenmiştir. MIF ve IL-16 üzerine yapılan çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada vernal konjonktivitte gözyaşı MIF ve IL-16 seviyeleri, inflamasyondaki rolü ve topikal steroid kullanımının, gözyaşı MIF ve IL-16 seviyelerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran 20 vernal konjonktivitli hasta ve 10 sağlıklı bireyin katılımı ile Haziran 2009 ve Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma için gözyaşı toplanmadan önce, 18 yaş altındaki deneklerin ebeveynlerine, 18 yaş üzerindeki deneklerin ise kendilerine çalışma ile ilgili bilgi verilerek imzalı onayları alındı.

Tüm hastalara gözlerinde kaşıntı, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi semptomlarının olup olmadığı soruldu. Önceki ataklar ve ilaç kullanım hikayeleri araştırıldı. Tüm deneklere kapak çevirmeyi de içeren tam bir göz muayenesi yapıldı, konjonktiva hiperemisi, kemozis, akıntı, papilla, kornea ve limbus tutulumu bulguları açısından değerlendirildi. Çalışmaya en azından son iki yıldan beri vernal konjonktivit öyküsü olan hastalar dahil edildi. Ancak son bir ay içinde topikal veya sistemik steroidlerle diğer topikal antiallerjik-antiinflamatuvar ajanları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak allerji veya atopi hikâyesi olmayan, topikal veya sistemik steroid ve topikal oküler medikasyon kullanmayan sağlıklı bireyler seçildi. Vernal keratokonjonktivit dışında bir göz patolojisi olan veya geçirilmiş cerrahi hikayesi bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Vernal keratokonjonktivitli hasta grubuna fluorometholon (FML[®] Allergan, ABD) topikal olarak günde üç kez uygulandı. Hastalardan ayrıca ilaç ile ilgili yan etki veya ilacı tolere edememe durumunu bildirmeleri istendi. Tüm olgularda tedavi öncesi ve vernal keratokonjonktivit hastalarında üç haftalık fluorometholon tedavisi sonrası gözyaşı örnekleri alındı.

Gözyaşı toplamak için 75 µl'lik hematokrit tüpleri (Haemotokrit-Kapillaren, Hirschmann Laborgerate, Germany) kullanıldı. Hematokrit tüpleri dokular travmatize edilmemeye çalışılarak lateral kantus kenarına yerleştirildi ve inferior gözyaşı menisküsünden gözyaşı toplanarak yeterli hacime ulaşana kadar (200 µl) mikrosantrifüj tüplerine boşaltıldı. Örnekler hava geçirmeyen mikrosantrifüj tüplerinde sitokin düzeyleri çalışılınca kadar -80 °C 'de saklandı. Gözyaşı MIF ve IL-16 düzeyleri sandviç tip ELISA kiti olan MIF (Raybiotech[®] Human MIF ELISA Kit, Georgia, ABD) ve IL-16 (Cusabio Biotech Co., Ltd Human IL-16 ELISA Kit, Wuhan, Hubei Province, P.R. China) kitleri ile belirlendi. Üreticilerin önerdiği prosedürlerde hiçbir modifikasyon yapılmaksızın optik absorbans değerleri 450

nm'de mikro ELISA otomatik okuyucusundan (model ELX 800: Bio Tek Instruments, Inc. USA) okundu. MIF ve IL-16 için belirlenebilme alt limiti sırası ile 6 pg/ml ve 31, 2 pg/ml idi. MIF ve IL-16 seviyeleri için belirlenme limitinin altında kalan konsantrasyon değeri sıfır olarak kabul edildi. Tüm örnekler kodlanarak, tek kör olarak çalışıldı.

Çalışmanın istatistikleri SPSS for Windows XP ile yapıldı. Tedavi ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Paired T Testi uygulandı. 0, 05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Kontrol grubu 7 (%70) erkek, 3 (%30) kadın olmak üzere 10 kişiden, vernal konjonktivit grubu 13 erkek (%65) ve 7 (%35) kadın olmak üzere toplam 20 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaş ortalaması $16,32\pm3,90$ vernal konjonktivitli grubun yaş ortalaması $14,35\pm5,1$ idi (Tablo 1).

Tablo1. Kontrol ve hasta grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

| Gruplar | n | Yaş | Cinsiyet |
|---------------------|----|-------------|-----------|
| Kontrol | 10 | 16, 32±3, 9 | 7 E, 3 K |
| Vernal konjonktivit | 20 | 14, 35±5, 1 | 13 E, 7 K |

n: Olgu sayısı E:Erkek K:Kadın

Vernal konjonktivitli grupta 11 hasta mikst, 5 hasta palpebral ve 4 hasta da limbal vernal konjonktivit olarak değerlendirildi.

Ortalama MIF seviyesi kontrol grubunda $311,20\pm32,41$ pg/ml, vernal konjonktivitli hastalarda topikal fluorometolon ile tedavi öncesi $364,04\pm21,81$ pg/ml, tedavi sonrası ise $396,24\pm74,60$ pg/ml idi (Tablo 2 ve Şekil 1). Vernal konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi MIF düzeyleri ile kontrol grubu MIF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmekteydi ($p<0,05$). Vernal konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası gözyaşı MIF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 2. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ortalama MIF düzeyleri

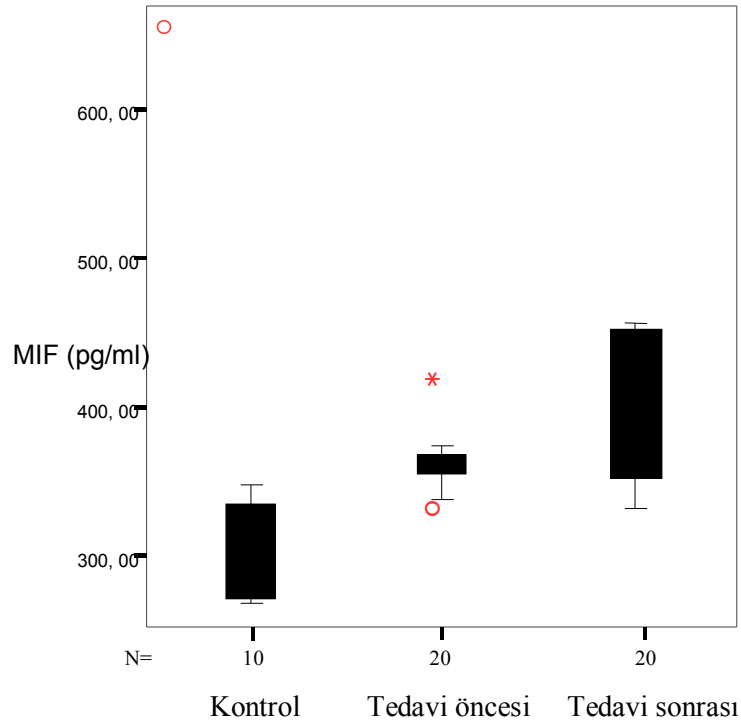
| Gruplar | n | Gözyaşı MIF (pg/ml) |
|--------------------|----|---------------------|
| Kontrol | 10 | 311, 20±32, 41 |
| Tedavi öncesi VKC | 20 | 364, 04±21, 81 |
| Tedavi sonrası VKC | 20 | 396, 24±74, 60 |

Ortalama IL-16 seviyesi kontrol grubunda $357,81\pm138,86$ pg/ml, vernal konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi $514,38\pm134,54$ pg/ml, tedavi sonrası ise $432,11\pm124,84$ pg/ml olarak tespit edildi (Tablo 3 ve Şekil 2). Vernal konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi değerlerle kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Vernal konjonktivitli hastalarda tedavi

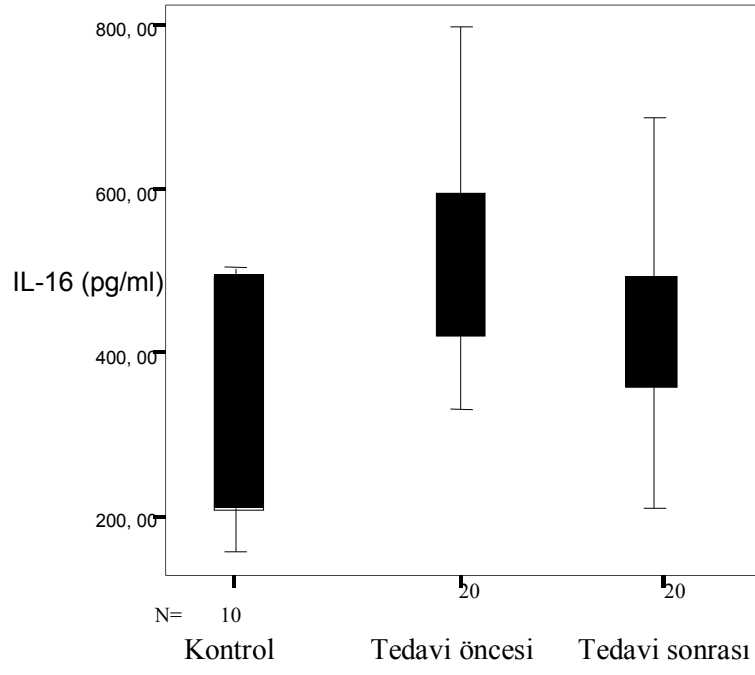
öncesi ve sonrası gözyaşı IL-16 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya rağmen vernal konjonktivitli hastalarda tedavi sonrası IL-16 düzeyleri ile kontrol grubu IL-16 düzeyleri arasında istatistiksel fark devam etmekteydi ($p<0,05$).

Tablo 3. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ortalama IL-16 düzeyleri

| Gruplar | n | Gözyaşı IL-16 (pg/ml) |
|--------------------|----|-----------------------|
| Kontrol | 10 | 357, 81±138, 86 |
| Tedavi öncesi VKC | 20 | 514, 38±134, 54 |
| Tedavi sonrası VKC | 20 | 432, 11±124, 84 |



Şekil 1. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde gözyaşı MIF düzeyleri



Şekil 2. Kontrol ve VKC hastalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde gözyaşı IL-16 düzeyleri

4. TARTIŞMA

Allerjik olayların en sık görüldüğü organlardan birisi gözdür. Gözdeki allerjik olaylar atopik dermatit, ürtiker, anjioödem gibi sistemik allerjik hastalığın bir parçası olarak veya sadece gözde ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar şeklinde olabilmektedir. Gözdeki vasküler yapı saydam bir ortamla çevrelendiğinden inflamatuvar olaylar kolaylıkla görülebilir. Gözü oluşturan tabakalardan en sık konjonktiva ve sklerada allerjik olaylar gelişir. Bu allerjik hastalıklardan biri olan vernal keratokonjonktivit şu nedenlerle atopik bir durum olarak kabul edilebilir (26): (1) diğer atopik hastalıklarla beraber bulunabilir, (2) konjonktiva epitelinde artmış sayıda mast hücresi görülebilir, (3) konjonktiva epitelinde normale nazaran artmış eozinofillere rastlanabilir, (4) göz salgılarında histamin bulunabilir, (5) göz salgılarında prostoglandin, lökotrien ve diğer mast hücre degranülasyon ürünleri bulunabilir, (6) gözyaşı Ig seviyesi artmış olabilir, (7) steroidler, mast hücre stabilizatörleri ve topikal antihistaminikler ile tedaviye yanıt alınabilir.

Atopik kişiler allerjene maruz kalınca IgE antikor sentez ve salınımı ile giden tip I hipersensitivite reaksiyonu göstermeye eğilimlidirler. Dev papiller keratokonjonktivit, vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve mevsimsel allerjik konjonktivit hastalarında klinik inflamasyon en yoğun olarak superior tarsal konjonktivada gerçekleşmektedir. Bu nedenle doku analizi için bu bölge konjonktivasi tercih edilmektedir (83). Konjonktiva inflamasyonu mast hücre degranülasyonundan kaynaklanmaktadır ve hem histaminerjik hem de histaminerjik olmayan bileşenleri mevcuttur (84).

Adhezyon molekülü ve diğer yüzey antijenlerinin ekspresyonunu yaptığı, ayrıca proinflamatuvar lipid ve sitokin salgıladığı anlaşılan konjonktivayı hücresele seviyede değerlendirmek için birçok yöntem vardır. Bunlar impresyon sitolojisi, “brush” sitoloji, speküler mikroskopi ve konfokal mikroskopidir (85). Bu teknikler ile birlikte uygulanan immünohistokimyasal çalışmalar, konjonktiva epitelinin bazı oküler immünolojik hastalıklarda aktif rolünün olduğunu ortaya koymaktadır.

Mukoza epiteli hücreleri, inflamasyon ve lökosit hareketlerinin düzenlenmesinde aktif olarak rol almaktadır. Değişik mukoza yüzeylerindeki epitel hücreleri dokularda lökosit göçünde rol oynayan hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu, antijen sunumunda ve T lenfosit aktivasyonunda önemli rol oynayan

Major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II molekülü ekspresyonu, lökosit göçü ve aktivasyonunda rol oynayan prostaglandin ve lökotrien sentez ve salınımı, ayrıca değişik proinflamatuvar sitokin sentezi gibi olaylarda rol aldıkları gösterilmiştir (86).

T lenfositlerinin antijenik stimülasyonu için MHC sınıf II molekülünün ekspresyonu gerekmektedir. İnsan havayolu epiteli hücreleri bu molekülü eksprese eder ve bu molekülün ekspresyonu astım gibi allerjik hastalıklarda belirgin olarak artar (87). Epitel hücrelerinden MHC sınıf II molekülü ekspresyonu kronik oküler allerjik hastalıklarda da artarak T lenfosit stimülasyonuna neden olmaktadır (88). İnsan nazal ve bronşial epitel hücreleri IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF-alfa'yı da içeren çok sayıda sitokin sentezini yapmaktadır ve bu sitokinlerin üretimi allerjik respiratuar hastalıklarda artmaktadır (86).

Sitokin üretimi kornea epitelinde konjonktiva epitelinden daha detaylı çalışılmıştır. Normal kornea epitelinin IL-1, IL-8, TGF-alfa ve beta gibi birçok sitokini eksprese ettiği rapor edilmiştir (89). Konjonktiva epiteli hücrelerinin de muhtemel bir sitokin kaynağı olabileceği düşünülmüştür ve normal konjonktiva epiteli hücrelerinin IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa sentezi için mRNA içerdiği ve IL-6 üretiminin Sjögren sendromunda normale göre arttığı bildirilmiştir (90). Kronik oküler allerjik hastalıklarda, diğer allerjik inflamasyon ve atopik hastalıklarda olduğu gibi epitelyal sitokinler indüklenir (91). Th-2 tip sitokinler allerjik hastalıklarda merkezi bir rol oynar. Allerjik kornea hasarında ise eozinofillerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (92). Allerjik inflamasyon esnasında konjonktiva epiteli hücrelerinde eozinofil aktivitesini artıran IL-3 ve granülosit-monosit (GM)-CSF ekspresyonu izlenir (88).

Mast hücreleri, T lenfositler ve eozinofillere ek olarak epitelyum hücrelerinin de allerjik inflamasyonda önemli bir sitokin kaynağı olduğu anlaşılmaktadır (88, 93). Epitel hücrelerinin sergilediği değişik sitokin paterni, oküler hastalıkların tedavisinde konjonktiva epitelini de göz önüne alan daha spesifik tedavi seçenekleri üzerinde çalışabileceğini düşündürmektedir.

Oküler allerjik hastalıklarda konjonktiva mast hücrelerinin aktivasyonu ile birlikte daha önce üretilmiş ve yeni üretilen medyatörlerin salınımı önemli bir basamaktır. Mast hücreleri normalde konjonktivada substansiya propria içindedir ve

çoğunluğu granüllerinde triptaz ve kimaz içeren bağ doku tipinde mast hücreleridir (MCtc). Fakat VKC'de mukozal tipte mast hücrelerinin (MCt) arttığı gösterilmiştir (6).

Mast hücre aktivasyonu oküler alerji gelişimde merkezi bir rol oynar ve mast hücre medyatörleri allerjik konjonktivitli hasta gözyaşında saptanabilirler. Allerjik hastalıklarda primer medyatör olarak suçlanan histamin de bunlardan biridir (94). Antijene maruz kalma olayından sonra dakikalar içinde mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı meydana gelir (94). Salınan histamin hızla hedef doku hücre yüzeylerindeki H1 ve H2 histamin reseptörlerine bağlanır (86). H1 reseptörünün uyarılması vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, oküler ödem, kaşıntı, yanma ve sulanma ile sonuçlanır (95). H2 reseptörünün uyarılması vazodilatasyon, kaşıntı ve mukoz sıvı akıntısına yol açar (86). Oküler dokuda histamin, histamin-N-metil transferaz ve histaminaz enzimleri ile hızla inaktive edilir ve histamin seviyesi antijene maruz kalmadan önceki seviyelerine döner (86).

Histamin allerjik hastalıklarda sitokin sentez ve sekresyonunda da rol oynamaktadır (96). Histaminin konjonktiva epitelinden proinflamatuvar IL-6, IL-8 ve GM-CSF sitokinlerinin salınımını uyardığı rapor edilmiştir (96).

Allerjik konjonktivitli hastalardan alınan hücre örneklerinde lenfosit, mast hücre ve eozinofilleri içeren inflamatuvar hücrelere rastlanmıştır, ancak bu hastalarda baskın hücre grubu lenfositlerdir (97). Vernal keratokonjonktivitte tipik histolojik özellik konjonktivaya eozinofil, bazofil, mast hücre, B lenfosit, plazma hücresi, Th2 hücresi, monosit-makrofaj infiltrasyonu, artmış kollojen depolanması nedeniyle ekstrasellüler matriks hiperplazisidir (98-104).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör sepsis, yaralanma ve cerrahi strese cevaben, immünitelerde rol alan hücrelerden ve ön hipofiz bezinden salınan sitokin olarak tanımlanmıştır (55). İn vivo çalışmalarda lipopolisakkarit enjeksiyonu sonrası MIF'in ön hipofiz bezinin yanında, adrenal bez, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve deriden salgılandığı gösterilmiştir (105). Bu sitokin, sistemik inflamatuvar cevap sendromuna ve bunu izleyen multipl organ disfonksiyonuna yol açan inflamatuvar süreçte kritik düzenleyici rol oynamaktadır (106-109).

Farelere rekombinant MIF verilmesiyle ölümcül endotokseminin aktif hale geçtiği gösterilmiştir (110). Nötralize anti-MIF antikolları ile tedavi edilen ciddi

sepsisli hayvan modellerinde koruyucu özelliği gösterilmiştir. MIF'in akut akciğer yaralanmalarında kilit rol oynadığı, alveolar makrofaj sitokin ekspresyonunda glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisine zıt etki ettiği gösterilmiştir (111). Güncel klinik çalışmalar bu bulguları doğrulamış ve Adult Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) gelişmiş septik hastalarda MIF ekspresyonunun arttığı izlenmiştir (112).

T hücreleri MIF'in başlıca kaynağı olarak görünmekte fakat diğer immün hücre tipleri tarafından da salınmaktadır. Salgılandıktan sonra reseptörü olan CD74'e bağlanmaktadır. CD74 MHC class II pozitif hücreler tarafından üretilmektedir. MIF'in TNF alfa, IFN gama, IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanında makrofaj inflamatuvar protein-2, COX-2, nitrik oksit ve araşidonik asit yolunun ürünlerinin salınımını ve çoğalmasını stimüle ettiği bilinmektedir (55).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör gecikmiş tip hipersensitivitede T hücre kaynaklı olarak tanımlanmıştır. Anti-CD3 antikoru ya da superantijen ile primer T hücrelerinin stimülasyonu sağlanarak MIF mRNA ekspresyonunun ve protein sekresyonunun indüklendiği tesbit edilmiştir. (60, 113).

Adaptif immün cevaptaki MIF'in rolü, Th1 ve Th2 lenfosit alt kümelerinin bulunduğu çalışmalarda ekspresyonunun gösterilmesi ile desteklenmiştir. İn vivo gözlenen etkisine paralel olarak T hücrelerinin her iki alt kümesinden de MIF ekspresyonu bulunmasına rağmen, sekresyon predominant aktive Th2 klonunda artmıştır (114). Bu veriler Th2 öncülüğünde antikor yapımının gelişiminde MIF'in rolünü desteklemektedir (114).

Aktive T helper hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller kronik allerjik göz hastalıklarında konjonktivayı infiltre eden, sitokin üretiminden sorumlu hücre tipleridir. Farklı sitokin üreten iki ayrı T helper hücre subtiplerinden VKC hastalarının konjonktivalarından izole edilen T hücreleri Th2 benzeri sitokin profilini gösterir (41). IgE sensitizasyonuna bakmaksızın Th2 tip sitokinler kodlayan mRNA miktarı ve inflamatuvar hücre markırları VKC'de yüksek miktarda bulunmuştur (39). Klasik olarak VKC'de primer sorumlu tip I hipersensitivite reaksiyon olarak düşünülür ancak IgE-mast hücre bağlı süreç VKC ile ilişkili klinik ve histopatolojik değişiklikleri açıklamakta yetersiz kalmaktadır (33, 36, 37).

Konjonktivanın histopatolojik çalışmalarında papillalarda mast hücre ve eozinofillerle birlikte mononükleer hücreler, fibroblastlar ve kollajenden oluşmuş kümeler görülmesi, olayda tip I ve tip IV (gecikmiş veya hücreyel) hipersensitivite reaksiyonlarının birlikte yer aldığı işaretidir (115).

Atopik donör kaynaklı insan eozinofilleri de MIF'in kaynağı olarak tesbit edilmiştir. Allerjik inflamatuvar hastalıkların stimülasyonu ile ilişkili C5a ve IL-5'in bu hücrelerden hemen MIF'in salınımına neden olduğu bildirilmiştir (109). Eozinofiller, bronşial astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi allerjik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde temel sorumlu hücrelerdir (116, 117). Astım hastalarının Bronkoalveoler lavaj örneklerinin analizlerinde MIF protein ekspresyonunun arttığı ortaya çıkmış ve bu da alveollerdeki artmış bulunan eozinofillerin üretimine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (61).

Kitaichi ve ark. (64) yaptığı bir çalışmada ciddi atopik dermatitli hastaların gözyaşı MIF düzeylerine bakıldığında, kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede MIF düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçla ciddi atopik dermatitin oküler bulgularında MIF'in katkısı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bilindiği kadarıyla literatürde vernal konjonktivitte gözyaşı MIF ölçümüne ait daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmada vernal konjonktivitli hastaların gözyaşı MIF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Topikal steroid tedavisinin ardından alınan gözyaşı örneklerindeki MIF seviyesinde ise bir miktar artış olmasına rağmen mevcut fark anlamlı olarak bulunmamıştır.

Topikal steroid tedavisi ile tedavi edilen allerjik rinitli hastalarda nazal lavaj sıvılarında MIF düzeyine bakılan çalışmada tedavi sonrası MIF düzeylerinde artış gözlenmiştir (118).

Glukokortikoidlerin immün sistem üzerine etkilerini ters yönde düzenleyen MIF'in atopik hastalıkların patogeneğinde önemli olabileceği ileri sürülmektedir (119).

Rossi ve ark. (61) astımlı hastalardan aldıkları bronkoalveolar lavaj örneklerinde artmış MIF düzeylerini ve aynı hastaların eozinofillerinde uyarılmaya bağlı olarak in vitro şartlarda MIF yapımında artışı göstererek bu sitokinin astım gelişimindeki rolüne dikkat çekilmişlerdir. Nakamaru ve ark. (120) MIF düzeylerinin

allerjik rinitli hastalarda kontrollere göre belirgin derecede daha yüksek olduğunu ve serum MIF düzeylerinin klinik semptom derecesinin şiddeti ile uyum gösterdiğini bildirmişlerdir.

Allerjik rinitte eozinofillerin, glandüler hücreler ve yüzey epitelyum hücrelerinin enflamasyon bölgesinde MIF ürettiği gösterilmiştir (120, 121).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, glukokortikoid stimülasyonunun sonucu olarak immün/inflamatuar hücreler tarafından salgılandığı bulunmuştur (62, 60, 122). Rekombinant MIF, immün/inflamatuar hücre aktivasyonu ve proinflamatuar sitokin salınımında glukokortikoidlerin immüno-supresif etkisine karşı koyar ya da zıt etki eder (counter-regulates).

Özellikle MIF, makrofajlar, T hücreleri, fibroblastlarda glukokortikoid bağımlı inflammatuar sitokin sekresyonunun inhibisyonuna zıt etki ettiği gösterilmiştir (60, 123-125).

Güncel bilgiler ışığında sitokin kaskadında MIF'in pozisyonu, immün ve inflammatuar cevabın kilit noktalarının kontrolünde glukokortikoidlerle etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Delbrouck ve ark. (121) tarafından yapılan bir çalışmada glukokortikoidlerin yüzey epiteli hücreleri ve glandular hücrelerde MIF ekspresyonu üzerine zıt etkileri olduğunu göstermişlerdir. Hücre kültürü ortamında düşük dozlarda budenozidin (50 ng/ml) yüzey epitelin hücrelerinde MIF yapımını arttırırken glandüler hücrelerde yapımı azalttığını da göstermişlerdir. Dolayısıyla, doza ve etkilenen hücre tipine göre glukokortikoidlerin MIF yapımı üzerinde farklı düzenleyici etkileri mevcuttur denebilir.

Bu çalışmada üç haftalık topikal fluorometholon tedavisinin gözyaşı MIF ve IL-16 düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda gözyaşı MIF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKC'de anlamlı derecede yüksek düzeyde olması konjonktival inflamasyonda rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir. Steroid tedavisiyle klinik bulguların düzelmesine rağmen gözyaşı MIF seviyesinin yüksek seyretmesinde MIF'in steroidle olan zıt etkileşiminin rolü olabilir. Steroid tedavisiyle MIF düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. (118, 126). Bizim çalışmamız da bu sonucu destekler niteliktedir.

İnterlökin-16, allerjik reaksiyonlarda ve gecikmiş tip hipersensitivitede rolü olduğu ileri sürülen bir diğer sitokindir. CD4+ T lenfositler için kemoatraktandır (77). İlk olarak 80 kd prekürsör pro-IL-16 olarak sentezlenir. Temel olarak dalak, lenf nodu, timus gibi lenfoid organlarda hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerden sentezlenir (66-69). Önce CD8+ T hücreleri tarafından üretildiği tesbit edilmiş, ardından eozinofiller, mast hücreleri, epitelyal hücreler, CD4+ T hücreleri ve dentritik hücreler tarafından salgılandığı gösterilmiştir (70-74).

İnterlökin-16'nın T hücrelerinde IL-2 reseptörü alfa zinciri (CD25) up-regülasyonu yaptığı gösterilmiştir (127). CD4+ T hücre tutulumu ile giden allerjik astım, romatoid artrit, multipl sklerozis gibi hastalıklarda kritik rol oynadığı tespit edilmiştir (128-133). İnflamasyon sahasına CD4+ T hücresi infiltrasyonu ve aktivasyonunda önemli rol oynayan proinflamatuvar ve immüno-regülatuvar molekül olarak kabul edilmektedir.

CD8+ T hücreleri, histamin ve serotonin gibi vazoaktif aminler, antijenler ve mitojenlere cevaben IL-16 salgılar (75). Mitojen ve spesifik antijen uyarısı ile CD4+ T hücrelerinin de IL-16 üretimi ve salgıladığı gösterilmiştir (75). CD8+ T hücrelerinden IL-16 salınım süreci stimülasyonun tipine bağlıdır. Mitojen ya da antijenle stimüle edildiğinde süpernatantlarda IL-16 biyoaktivitesinin oluşması için 12-24 saat gerektiği tesbit edilmiştir (65, 75-77).

Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu, predominant T hücrelerin ve makrofajların göçü ve aktivasyonu ile seyreden, duyarlı kişilerde intradermal antijen enjeksiyonuyla 24-48 saatte enjeksiyon bölgesinde şişlik oluşmasıyla karakterize bir tablodur. IL-8, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1a (MIP1a) ve MIF'in gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sahasına lökosit infiltrasyonunda katkıları olduğu ispatlanmıştır (119, 134-136). Daha önceki çalışmalarda gecikmiş tip hipersensitivite granülomu ve kontakt sensitivite reaksiyonunda RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) ve interferon-inducible protein 10 (IP-10) ekspresyonu olduğu saptanmıştır (137-138).

Yapılan bir çalışmada sensitize farelerde IL-16'ya karşı oluşturulmuş nötralize monoklonal antikör tedavisiyle gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun büyük oranda azaldığı gösterilmiştir (139). Th1 hücreleri ve CD4+ T hücreleri

aracılığı ile gerçekleşen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunda IL-16'nın kemoatraktan özelliği ile katkıda bulunduğu önerilmiştir (139).

Bizim çalışmamızda vernal konjonktivitli hasta grubunda gözyaşı IL-16 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu sonuç bize VKC patogenezinde IL-16'nın da rolü olduğunu düşündürmektedir. Vernal konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası gözyaşı IL-16 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya rağmen vernal konjonktivitli hastalarda tedavi sonrası IL-16 düzeyleri ile kontrol grubu IL-16 düzeyleri arasında istatistiksel fark devam etmekteydi ($p<0,05$). Bu sonuç bize kortikosteroid tedavisinin VKC hastalarında gözyaşı IL-16 düzeyini düşürdüğü ancak normal seviyeye indiremediğini göstermektedir.

Astım, IL-16 yapımı ile direkt ilişkilendirilen ilk hastalıktır (140). Astımlı hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında kontrol grubuna göre yüksek düzeyde IL-16 bulunduğu gözlenmiştir (141). Diğer bir çalışmada CD4+ T lenfositlerle havayolu epitelyumunda IL-16 protein ve mRNA miktarının yüksek korelasyon gösterdiği izlenmiştir (130). Antijen inhalasyonuna cevaben aktive mast hücrelerinden salınan histaminin stimülasyonu sonucu epitelyumdan IL-16 salındığı düşünülmektedir (142).

Daha önce literatürde VKC'de gözyaşı IL-16 düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada vernal keratokonjonktivitli hastalarda IL-16 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması ve topikal steroid tedavisi ile düşüş gözlenmesi mevcut konjonktival enflamasyona katkısı olabileceği tezimizi güçlendirmektedir.

Mast hücreleri, T lenfositler ve eozinofillere ek olarak epitelyum hücrelerinin de allerjik inflamasyonda önemli bir sitokin kaynağı olduğu bilinmektedir (88, 93). Ancak MIF ve IL-16'nın, her ikisinin de hem immün hücreler ve hem de epitelyumdan sentezlenmesi bu sitokinlerin gözyaşındaki muhtemel kaynağını belirlemeyi güçleştirmektedir. Bu kaynaklar konjonktival folliküllerdeki lenfositler olabilir. Konjonktival epitelyal hücreler ya da inflamasyonda rol alan diğer mononükleer hücrelerden birlikte salgılanması da muhtemeldir.

T hücre kaynaklı MIF'in spesifik anti-MIF antikoları ile nötralizasyonu, anti-CD3 ve superantigen kaynaklı IL-2 sekresyonunun inhibisyonuna yol açarak %40-60

oranında T hücre proliferasyonunu azaltmaktadır (60). İn vivo farelerin anti-MIF antikoru ile tedavisi, antijen kaynaklı T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve antijen spesifik IgG yapımını azaltır (60). Çalışmamızda VKC hastalarının yüksek gözyaşı MIF düzeyleri kortikosteroid tedavisi ile anlamlı derecede azaltılmadı. Bu çalışmamız ilerde VKC’de anti-MIF antikorlarının da denenmesine öncülük edebilir.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör antagonizmasına yönelik ilk deneysel yaklaşım nötralize anti-MIF antikorlarının kullanımınıdır. Birçok otoimmün hastalık modelinde terapötik etkinliği kanıtlanmıştır (143-147). Bununla birlikte anti-MIF tedavisi yaklaşımı ile ilgili hala soru işaretleri mevcuttur. Aktive otoreaktif T hücrelerine etkili olmadığı, kısa yarı ömürleri, muhtemel yan etkileri ve yüksek maliyetleri dezavantajlarıdır. Hayvan çalışmalarında MIF blokajının faydalı olduğu gösterilmesine rağmen insan popülasyonu üzerinde çalışma bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışma, MIF ve IL-16’nın vernal keratokonjonktivit patogenezindeki karmaşık sürece katkısı olduğu tezini güçlendirmiştir. Ayrıca VKC hastalarının kortikosteroid ile yapılan tedavileri MIF düzeylerini azaltmazken IL-16 düzeylerini anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle bu sitokinlere yönelik önümüzdeki süreçte spesifik antikorlarla insan çalışmaları yapılarak inflamasyondaki rolü üzerinde daha detaylı bilgilere ulaşılabılır. Moleküler immünolojide ilerleyen çalışmalarla beraber MIF’e ve IL-16’ya yönelik daha geniş çaplı araştırmalarla vernal keratokonjonktivit tedavisinde daha iyi terapötik stratejiler sağlanacağı ümidi içerisindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Calonge M, Diebold Y, Saez V. Impression cytology of the ocular surface: A review *Exp Eye Res* 2004; 78: 457-472.
2. Nishida T. Cornea. Kracher JH, Mannis MJ, Holland EJ (editors). *Cornea*. St Luis: Mosby, 1997: 3-27.
3. Bielory L. Allergic and Immunologic Disorders of the Eye. Middleton E, Reed CE, Elis EF (editors). *Allergy Principles and Practice* 5th edition. St. Louis: Mosby, 1998: 1148-1161.
4. Thift RA, Friend J. Francois J, Brown SI, Itoi M. Ocular surface evaluation. *Proceedings of the Symposium of the International Society for Corneal Research*, The Netherlands, 1980: 455-460.
5. Allansmith MR, Abelson MB. Ocular allergies. Smolin G, Thoft RA (editors). *The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice*. Boston: Little Brown 1983: 241-243.
6. Irani AMA, Butrus SI, Tabbora KF, Schwartz LB. Human conjunktival mast cells: distribution of MCt and MCtc in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 34-40.
7. Barney NP. Vernal and atopic keratoconjunctivitis. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (editors). *Cornea*. St. Louis: Mosby, 1997: 811–817.
8. Aragona P, Romeo GF, Puzzolo D, Micali A, Ferreri G. Impression Cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis. *Eye* 1996; 10: 82-85.
9. Cameron JA. Shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 985–993.
10. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 133-147.
11. Ukponmwan CU. Vernal keratoconjunctivitis in Nigerians: 109 consecutive cases. *Trop Doct* 2003; 33: 242–245.
12. Bielory L. Allergic and immunologic disorder of the eye. Part 2: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019–1032.

13. Neumann E, Gutmann MJ, Blumenkranz N, Michaelson IC. A review of four hundred cases of vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1959; 47: 166–172.
14. Beigelman MN. Vernal conjunctivitis. Los Angeles: University of Southern California Press. 1965.
15. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited. A case series of 195 patients with long-term follow up. *Ophthalmology* 2000; 107: 1157-1163.
16. Bonini S, Lambiase A, Schiavone M, Centofanti M, Palma LA, Bonini S. Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1374–1379.
17. Montan PG, Ekstrom K, Hedlin G, Van Hage-Hamsten M, Hjern A, Herrmann B. Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 559–563.
18. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Magrini L, Rumi C, Del Prete G, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 95–98.
19. Iqbal A, Jan S, Babar TF, Khan MD. Corneal complications of vernal catarrh. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 394–397.
20. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989; 96: 1615–1623.
21. Rehany U, Rumelt S. Corneal hydrops associated with vernal conjunctivitis as a presenting sign of keratoconus in children. *Ophthalmology* 1995; 102: 2046–2049.
22. Totan Y, Hepsen IF, Cekic O, Gunduz A, Aydin E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology* 2001; 108: 824–827.
23. Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Bucci MG. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 103–107.

24. Rao SK, Meenakshi S, Srinivasan B, Baluswamy S. Perilimbal bulbar conjunctival pigmentation in vernal conjunctivitis: prospective evaluation of a new clinical sign in an Indian population. *Cornea* 2004; 23: 356–359.
25. Allansmith MR, Ross RN. Ocular allergy. *Clin Allergy* 1988; 18: 1–13.
26. Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 303–308.
27. Rahi AHS, Buckley R, Grierson I. Pathology of corneal plaque in vernal keratoconjunctivitis. O'Connor GR, Chandler JW (editors). *Advances in immunology and immunopathology of eye*. New York: Massom, 1985; 23.
28. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1999; 34: 88–92.
29. Sridhar MS, Gopinathan U, Rao GN. Fungal keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2003; 22: 80–81.
30. Mori J, Ishizaki M, Senoo T, Obara Y. Cytokine mRNA expression in vernal keratoconjunctivitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106: 392–397.
31. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004; 18: 345–351.
32. Koulikovska M, Van der Ploeg I, Herrmann B, Montan PG. Respiratory syncytial virus and chlamydia are not detectable by PCR in ongoing vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9: 253–257.
33. Allansmith MR. *The eye and immunology*. St Louis: Mosby 1982; 118–124.
34. Bielory L, Frohman LP. Allergic and immunologic disorders of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1–15.
35. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 115–132.
36. Coombs RRA, Gell PGH. The classification of allergic reactions underlying disease. Gell PGH, Coombs RRA (editors). *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962; 13-27.

37. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
38. Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Cianferoni A, Bernardini R, Massai C at al. Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 325–330.
39. Montan PG, Scheynius A, Van der Ploeg I. Similar T helper Th2-like cytokine mRNA expression in vernal keratoconjunctivitis regardless of atopic constitution. *Allergy* 2002; 57: 436–441.
40. Cook EB. Tear cytokines in acute and chronic ocular allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 441–445.
41. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, Adamson P, Leonardi A, Secchi AG, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1214–1222.
42. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman S. T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 817–824.
43. Leonardi A, De Franchis G, Zancanaro F, Crivellari G, De Paoli M, Plebani M, Secchi AG. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in vernal conjunctivitis by cytokine flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 3036–3040.
44. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21: 319–339.
45. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gama, interleukin IL-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 103–109.
46. Fujishima H, Saito I, Takeuchi T, Tsubota K. Immunological characteristics of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 244–248.

47. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K, et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 145–176.
48. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Chemokines in the limbal form of vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1360–1366.
49. Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 487–492.
50. Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, Fujishima H, Takamura E, Tsubota K, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001; 20: 743–747.
51. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Mosallama AA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of chemokine receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1357–1361.
52. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. The T-lymphocyte chemoattractant Mig is highly expressed in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 853–860.
53. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 1966; 153: 80–82.
54. Mitchell R, Bacher M, Bernhagen J. Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J Immunol* 1995; 154: 3863–3870.
55. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 791–800.
56. Imamura K, Nishihira J, Suzuki M. Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human kidney. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 40: 1233–1242.
57. Shimizu T, Ohkawara A, Nishihira J, Sakamoto W. Identification of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human skin and its immunohistochemical localization. *FEBS Lett* 1996; 381: 199–202.

58. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, Dhabhar FS, Mu W, Metz CN, et al. MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function. *Mol Med* 1998; 4: 217–230.
59. Santos LL, Morand EF. The role of macrophage migration inhibitory factor in the inflammatory immune response and rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 11-18.
60. Bacher M, Metz CN, Calandra T, Mayer K, Chesney J, Lohoff M, et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7849–7854.
61. Rossi AG, Haslett C, Hirani N, Greening AP, Rahman I, Metz CN, et al. Human circulating eosinophils secrete macrophage migration inhibitory factor (MIF)—potential role in asthma. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101: 2869–2874.
62. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnely T, et al. MIF as a glucocorticoid induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377: 68–71.
63. Al-Abed Y, Dabideen D, Aljabari B, Valster A, Messmer D, Ochani M, et al. ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis. *J. Biol Chem* 2005; 280: 36541-36544.
64. Kitaichi N, Shimizu T, Honda A, Abe R, Ohgami K, Shiratori K, et al. Increase in macrophage migration inhibitory factor levels in lacrimal fluid of patients with severe atopic dermatitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 244: 825-828.
65. Center DM, Cruikshank WW. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. Identification and characterization of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated monuclear cells. *J. Immunol* 1982; 128: 2563–2568.
66. Baier M, Bannert N, Werner A, Lang K, Kurth R. Molecular cloning, sequence, expression, and processing of the interleukin 16 precursor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 5273-5277.

67. Keane J, Nicoll J, Kim S, Wu DM, Cruikshank WW, Blazer W, et al. Conservation of structure and function between human and murine IL-16. *J Immunol* 1998; 160: 5945-5954.
68. Chupp GL, Wright EA, Wu D, Vallen-Mashikian M, Cruikshank WW, Center DM, et al. Tissue and T cell distribution of precursor and mature IL-16. *J Immunol* 1998; 161: 3114-3119.
69. Wu DM, Zhang Y, Parada NA, Kornfeld H, Center DM, Cruikshank WW, et al. Processing and release of IL-16 from CD4⁺ but not CD8⁺ T cells is activation dependent. *J Immunol* 1999; 162: 1287-1293.
70. Hessel EM, Cruikshank WW, Van Ark I, De Bie JJ, Van Esch B, Hofman G, et al. Involvement of IL-16 in the induction of airway hyper-responsiveness and up-regulation of IgE in a murine model of allergic asthma. *J Immunol* 1998; 160: 2998-3005.
71. Laberge S, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor from CD8⁺ T cells is independent of transcription and translation. Evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J Immunol* 1995; 155: 2902-2910.
72. Laberge S, Cruikshank WW, Beer DJ, Center DM. Secretion of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) from serotonin stimulated CD8⁺ T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156: 310-315.
73. Lim KG, Wan HC, Bozza PT. Human eosinophils elaborate the lymphocyte chemoattractants. IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) and RANTES. *J Immunol* 1996; 156: 2566-2570.
74. Rumsaeng V, Cruikshank WW, Foster B, Prussin C, Kirshenbaum AS, Davis TA, et al. Human mast cells produce the CD4⁺ T lymphocyte chemoattractant factor, IL-16. *J Immunol* 1997; 159: 2904-2910.
75. Wu D.M.H, Zhang Y, Parada N.A, Kornfeld H, Nicoll J, Center D.M, Cruikshank W.W. Processing and release of interleukin-16 from CD4⁺ but not CD8⁺ T cells is activation dependent. *J Immunol* 1999; 162: 1287-1293.

76. Cruikshank W, Center DM. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. II. Purification of lymphotactic factor (LCF). *J Immunol* 1982; 128: 2569–2574.
77. Center DM, Kornfeld H, Cruikshank W.W. Interleukin 16 and its functions as a CD4 ligand. *Immunol Today*.1996; 17: 476–481.
78. Yoshimoto T, Wang CR, Yoneto T, Matsuzawa A, Cruikshank WW, Nariuchi H. Role of IL-16 in delayed-type hypersensitivity reaction. *Blood* 2000; 95: 2869-2874.
79. Cruikshank W.W, Kornfeld H, Center DM. Interleukin-16 *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 1997; 29: 1231-1234.
80. Friedlaender MH. Management of ocular allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 212-222.
81. Buch HE, Ellis RA. Clinical studies with a new steroid-fluorometholone. *Ann Ophthalmol* 1975; 7: 937-939.
82. Leibowitz HM, Hyndiuk RA, Lindsey C, Rosenthal AL. Fluorometholone acetate: Clinical evaluation in the treatment of external ocular inflammation. *Ann Ophthalmol* 1984; 16: 1110-1115.
83. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cell infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 686-696.
84. Bron AJ, Mengher LS, Davey CC. The normal conjunctiva and its responses to inflammation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104: 424-435.
85. Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, Tsubota K. Flow cytometric analysis of surface antigens on human conjunctival epithelial cells. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 103-109.
86. Raeburn D, Webber SE. Proinflammatory potential of the airway epithelium in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 2226-2233.
87. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Michael FB, Godard P. Functional and phenotypic characteristics of bronchial epithelial cells obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. *Allergy* 1993; 48: 32-38.

88. Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. The role of conjunctival epithelial cells in chronic ocular allergic disease. *Exp Eye Res* 1998; 67: 491-500.
89. Li DQ, Tseng SC. Three patterns of cytokine expression potentially involved in epithelial-fibroblast interactions of human ocular surface. *J Cell Physiol* 1995; 163: 61-79.
90. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SL. Sjögren's syndrome: Cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3493-3504.
91. Bittleman DB, Casale TB. Allergic models and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-76.
92. Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, Kato M, Lichtenstein LM, Bochner BS, Schleimer RP. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. II: the potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol* 1994; 152: 4590-4597.
93. Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin P, Heusser C, Holgate ST. Immunolocalisation of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitis subject. *J Immunol* 1993; 151: 3853-3865.
94. Leonardi A. The central role of conjunctival mast cells in the pathogenesis of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002 Jul; 2: 325-331.
95. Simons FER, Simon KJ. The pharmacology and use of H1 receptor antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.
96. Yanni JM, Weimer LK, Sharif NA, Xu SX, Daniel A, Gamache DA, Spellman JM. Inhibition of histamine-induced human conjunctival epithelial cell responses by ocular allergy drugs. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 643-647.
97. Friedlander MH. Conjunctivitis of allergic origin: Clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 105-114.
98. Abu El-Asrar AM, Van den Oord JJ, Geboes K, Missotten L, Emarah MH, Desmet V. Immunopathological study of vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 27: 374-379.

99. Abu El-Asrar AM, Tabbara KF, Geboes K, Missotten L, Desmet V. An immunohistochemical study of topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 156-161.
100. Abu El-Asrar AM, Geboes K, Al-Kharashi S, Tabbara KF, Missotten L, Desmet V. Adhesion molecules in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 1099-1106.
101. Maggi E, Biswas P, Del Preto G, Parronchi P, Macchia D, Simonelli C, et al. Accumulation of Th2 like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 1991; 146: 1169-1174.
102. Montan PG, Biberfeld PJ, Scheynius A. IgE, IgE receptors, and other immunochemical markers in atopic and nonatopic patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 725-732.
103. Collin HB, Allansmith MR. Basophils in vernal conjunctivitis in humans: an electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 16: 858-865.
104. Abu El-Asrar AM, Geboes K, Al-Kharashi SA, Al-Mosallam AA, Tabbara KF, Al-Rajhi AA, Missotten L. An immunohistochemical study of collagens in trachoma and vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 1998; 12: 1001-1006.
105. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, Mu W, Metz CN, Chesney JA, et al. Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia. *American Journal of Pathology* 1997; 150: 235-246.
106. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-1115.
107. Schroeder S, Borger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, Stuber F. A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534-537.
108. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 944-949.

109. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications. *J Trauma* 2005; 59: 1181-1189.
110. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voelter W, et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxemia. *Nature* 1993; 365: 756-759.
111. Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, Grant IS, Wallace WAH, Metz CN, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nature Medicine* 1997; 3: 320-323.
112. Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, Vermes I. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2811-2816.
113. Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. *PNAS* 1998; 95: 11383-11388.
114. Baugh JA, Donnelly SC. Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *Journal of Endocrinology* 2003; 179: 15-23.
115. Tomaç N. Allerjik Konjonktivitler. *T Klin J Med Sci* 2004; 24: 396-410.
116. Thomas LH, Warner JA. The eosinophil and its role in asthma. *General Pharmacology* 1996; 27: 593-597.
117. Kay AB, Barata L, Meng Q, Durham SR, Ying S. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. *International Archives of Allergy and Immunology* 1997; 113: 196-199.
118. Kozacı LD, Chikanza IC, Eyigör H, Döğ er F, Kavak T, Evcı D, Başak S. Allerjik rinitli hastalarda topikal mometazon furoat tedavisinin Makrofaj migrasyon inhibitör faktör'ün lokal ve sistemik düzeyleri üzerine etkisi *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6: 23-27.

119. Bernhagen J, Bacher M, Calandra T, Metz CN, Doty B, Donnelly T, Bucala R. An essential role for macrophage migration inhibitory factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction. *J Exp Med* 1996; 183: 277-282.
120. Nakamaru Y, Oridate N, Nishihira J, Takagi D, Furuta Y, Fukuda S. Macrophage migration inhibitory factor in allergic rhinitis: its identification in eosinophils at the site of inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 205-209.
121. Delbrouck C, Gabius H, Vandenhoven G, Kiss R, Hassid S. Budesonide-dependent modulation of expression of macrophage migration inhibitory factor in a polyposis model: evidence for differential regulation in surface and glandular epithelia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 544-551.
122. Leech M, Metz C, Bucala R, Morand EF. Regulation of macrophage migration inhibitory factor by endogenous glucocorticoids in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 827-833.
123. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. Macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *Journal of Experimental Medicine* 1994; 179: 1895-1902.
124. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M, et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 1601-1608.
125. Santos L, Hall P, Metz C, Bucala R, Morand EF. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen-induced arthritis: interaction with glucocorticoids. *Clinical and Experimental Immunology* 2001; 123: 309-314.
126. Yamaguchi E, Nishihira J, Shimizu T, Takahashi T, Kitashiro N, Hizawa N, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1244-1249.
127. Cruikshank WW, Center DM, Nisar N, Wu M, Natke B, Theodore AC, Kornfeld H. Molecular and functional analysis of a lymphocyte

chemoattractant factor: association of biologic function with CD4⁺ expression. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91: 5109-5113.

128. Cruikshank WW, Long A, Tarcy RE, Kornfeld H, Carroll MP. Early identification of interleukin-16 (lymphocyte chemoattractant factor) and macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1 alpha) in bronchoalveolar lavage fluid of antigen-challenged asthmatics. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 738-747.
129. Center DM, Kornfeld H, Wu MJ, Falvo M, Theodore AC, Bernardo J, et al. Cytokine binding to CD4⁺ inflammatory cells: implications for asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 59-62.
130. Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, Hamid Q. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 1997; 17: 193-202.
131. Franz JK, Kolb SA, Hummel KM, Lahrtz F, Neidhart M, Aicher WK. Interleukin-16, produced by synovial fibroblasts, mediates chemoattraction for CD4⁺ T lymphocytes in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol 1998; 28: 2661-2671.
132. Biddison WE, Taub DD, Cruikshank WW, Center DM, Connor EW, Honma K. Chemokine and matrix metalloproteinase secretion by myelin proteolipid protein-specific CD8⁺ T cells: potential roles in inflammation. J Immunol 1997; 158: 3046-3053.
133. Schluesener HJ, Seid K, Kretzschmar J, Meyermann R. Leukocyte chemotactic factor, a natural ligand to CD4⁺, is expressed by lymphocytes and microglial cells of the MS plaque. J Neurosci Res 1996; 44: 606-611.
134. Larsen CG, Thomsen MK, Gesser B, Thomsen PD, Deleuran BW, Nowak J et al. The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8. Inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody. J Immunol 1995; 155: 2151-2157.
135. Rand ML, Warren JS, Mansour MK, Newman W, Ringler DJ. Inhibition of T cell recruitment and cutaneous delayed-type hypersensitivity-induced

- inflammation with antibodies to monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Pathol* 1996; 148: 855-864.
136. Doyle HA, Murphy JW. MIP-1 alpha contributes to the anticryptococcal delayed-type hypersensitivity reaction and protection against *Cryptococcus neoformans*. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 147-155.
 137. Gautam S, Battisto J, Major JA, Armstrong D, Stoler M, Hamilton TA. Chemokine expression in trinitrochlorobenzene-mediated contact hypersensitivity. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 452-460.
 138. Devergne O, Marfaing-Koka A, Schall TJ, Leger-Ravet MB, Sadick M, Peuchmaur M, et al. Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelial cells. *J Exp Med* 1994; 179: 1689-1694.
 139. Yoshimoto T, Wang CR, Yoneto T, Matsuzawa A, Cruikshank W.W, Nariuchi H. Role of IL-16 in delayed-type hypersensitivity reaction. *Blood* 2000; 95: 2869-2874.
 140. Bellini A, Yoshimura H, Vitori E, Marini M, Mattoli S.J. Bronchial epithelial cells of patients with asthma release chemoattractant factors for T lymphocytes. *J. Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 412-424.
 141. Cruikshank W.W, Long A, Tarpay R, Kornfeld H, Carroll M.P, Teran L, et al. Early identification of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) and macrophage inflammatory protein 1a (MIP1a) in bronchoalveolar lavage fluid of antigen challenged asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 738-747.
 142. Cruikshank W.W, Kornfeld H, and Center DM. Interleukin-16 *J Leukoc Biol* 2000; 67: 757-766.
 143. Cvetkovic I, Al-Abed Y, Miljkovic D, Maksimovic-Ivanic D, Roth J, Bacher M, et al. Critical role of macrophage migration inhibitory factor activity in experimental autoimmune diabetes. *Endocrinology* 2005; 146: 2942-2951.
 144. Denkinger CM, Denkinger M, Kort JJ, Metz C, Forsthuber TG. In vivo blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates acute experimental autoimmune encephalomyelitis by impairing the homing of

encephalitogenic T cells to the central nervous system. *J Immunol* 2003; 170: 1274–1282.

145. Matsui Y, Okamoto H, Jia N, Akino M, Uede T, Kitabatake A, et al. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 557–566.
146. Nicoletti F, Creange A, Orlikowski D, Bolgert F, Mangano K, Metz C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) seems crucially involved in Guillain–Barre syndrome and experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol* 2005; 168: 168–174.
147. Yang N, Nikolic-Paterson DJ, Ng YY, Mu W, Metz C, Bacher M, et al. Reversal of established rat crescentic glomerulonephritis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF): Potential role of MIF in regulating glucocorticoid production. *Mol Med* 1998; 4: 413–424.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Evliyim ve bir oğlum var.