

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

132459

OLOPATADİN OFTALMİK SOLÜSYONUN MEVSİMSEL
ALLERJİK KONJONKTİVİT KLİNİĞİ VE GÖZYAŞI IL-4 İLE
IL-5 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

132459

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ULAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr.Nuray AKYOL

ELAZIĞ - 2003

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDİÇOĞLU.....
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ülke GELİKER.....
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Nuray AKYOL.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ülke GELİKER.....

Prof. Dr. Nuray AKYOL.....

Prof. Dr. M. Alif YAŞAR.....

Doç. Dr. Gözay Gök.....

Yrd. Doç. Dr. Orhan AYDEMİR.....

TEŐEKKÖR

Tez danışmanı hocam Prof. Dr. Nuray Akyol'a, uzmanlık eğitimim süresince destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ölkü Çeliker, Prof. Dr. A. Şahap Kükner, Doç. Dr. Serdar Çelebi, Yrd. Doç. Dr. Tamer Demir, Yrd. Doç. Dr. Turgut Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Orhan Aydemir'e Őükranlarımı sunarım.

Tezimin immunolojik parametrelerini çalıőan Doç. Dr. Ahmet Gödekmerdan'a ve diğer tüm hocalarıma, ayrıca araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve göz kliniği personeline teőekkör ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	2
III. GİRİŞ	3
A. Oküler Allerji İmmünopatolojisinde Rol Alan Hücreler	4
A.1. Mast hücreleri.....	4
A.2. Eozinofiller.....	5
A.3. Bazofiller.....	6
A.4. T lenfositleri.....	6
A.5. Diğer hücreler.....	7
B. Sitokinler.....	8
B.1. İnterlökin-4.....	9
B.2. İnterlökin-5.....	10
C. Allerjik Konjonktivit.....	11
C.1. Mevsimsel allerjik konjonktivit.....	11
C.2. Allerjik konjonktivit tedavisi.....	12
C.2.a. Antihistaminikler.....	12
C.2.b. Mast hücre stabilizatörleri.....	13
C.2.c. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar.....	14
C.2.d. Steroidler.....	14
C.2.e. Olopatadin.....	15
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	17
V. BULGULAR	19
VI. TARTIŞMA	23
VII. KAYNAKLAR	35
VIII. ÖZGEÇMİŞ	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** Tedavi grubu, tedavi öncesi ve sonrası semptomlara ait klinik skor..... 20
- Şekil 2:** Tedavi grubu, tedavi öncesi ve sonrası bulgulara ait klinik skor..... 21
- Şekil 3:** Kontrol ve tedavi grubu tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde IL-4 düzeyi..... 22



I. ÖZET

Allerjik konjonktiva hastalıklarının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tip I aşırı duyarlılık cevabı yanında TH-2 hücrelerinin rol aldığı inflamatuvar cevap da kronik allerjik göz hastalıklarının patogenezinde rol oynayabilir. TH-2 sitokinlerinden olan IL-4 ve IL-5 sırasıyla tip I aşırı duyarlılık cevabında rolü olan IgE sentezinde ve eozinofilide önemli rol oynar.

Çalışmamızda sandviç ELISA yöntemi ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ve mevsimsel allerjik konjonktivitli hastalarda mast hücre stabilizatörü ve antihistaminik etkisi olan olopatadin ile 21 günlük tedavi öncesi ve sonrası kapiller tüp ile alınan gözyaşı örneklerinde IL-4 ve IL-5 seviyeleri belirlendi. Ayrıca tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptomlar ve bulgular karşılaştırıldı, olopatadin ile ilgili yan etkiler ve ilaç intoleransı soruşturuldu.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası IL-4 düzeyleri tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi grubunda IL-4 düzeyleri, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı. IL-5 seviyeleri tüm olgularda belirlenemeyen düzeylerdeydi. Semptom ve bulgularda da, benzer şekilde, kontrol grubu düzeylerine inmese de anlamlı olarak tedavi sonrası dönemde düzelme izlendi. Olopatadin ile ilgili yan etki veya intolerans saptanmadı.

Sonuç olarak IL-4'ün mevsimsel allerjik konjonktivit patogenezinde önemli rol oynadığı, ayrıca olopatadinin allerjik konjonktivit tedavisinde etkin, yan etkiye neden olmayan, iyi tolere edilebilen bir terapötik ajan olduğu sonucuna varıldı. Ancak IL-4 düzeylerinin kontrol grubu düzeylerine inmemesi, bulgu ve semptomların tam olarak düzelmemesi nedeniyle, olopatadinin mutlak mast hücre stabilizasyonu yapamadığı veya IL-4'ün salınımının kısmen de olsa histamin dışı nedenlerle olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mevsimsel Allerjik Konjonktivit, IL-4, IL-5, Olopatadin

II. ABSTRACT

The pathogenesis of allergic conjunctival diseases is not fully understood and cannot be explained only with type I hypersensitivity reaction. The inflammatory response including TH-2 cells may be an additional mechanism in the pathogenesis of this disease group. TH-2 cells produce the cytokines IL-4 and IL-5 which play important roles in production of IgE and eosinophilia, respectively. Olopatadine is an anti-allergic agent which inhibits mast cell mediator release and possesses antihistaminic activity.

In this study, tear levels of IL-4 and IL-5 were measured by sandwich ELISA kit using samples from healthy subjects and patients with seasonal allergic conjunctivitis, before and after 21 days treatment of olopatadine. Capillary tubes have been used to collect tears for the measurement of titers of IL-4 and IL-5. Treatment group was also evaluated for the signs and symptoms of the allergic conjunctivitis, side effects and ocular comfort of the drug olopatadine.

Tear levels of IL-4 in patients with seasonal allergic conjunctivitis before and after the olopatadine treatment were significantly higher than those in controls ($p < 0,001$ and $p < 0,01$, respectively). In the treatment group, tear level of IL-4 after the treatment was significantly lower than before the treatment IL-4 level ($p < 0,05$). IL-5 level was below the detection level in all samples. Clinical improvement of the signs and symptoms in the treatment group was significant, but did not reach to control level ($p < 0,05$ and $p < 0,01$, respectively). Side effect or intolerance to olopatadine were not observed.

In conclusion, IL-4 plays a critical role in the pathogenesis of seasonal allergic conjunctivitis. Olopatadine is a potent and safe therapeutic agent in the treatment of allergic conjunctivitis. IL-4, sign and symptom levels in the treatment group have not been decreased to the control group level, that is why we concluded olopatadine might not absolutely stabilize mast cells or some factors other than histamine might co-induce IL-4 secretion.

Key Words: Seasonal Allergic Conjunctivitis, IL-4, IL-5, Olopatadine

III . GİRİŞ

Allerjik göz hastalıkları klinik uygulamada sık görülürler. Dünya nüfusunun %15-17'si allerji sorunu yaşamaktadır; oküler tutulum ise bu kişilerin üçte birinde görülmektedir. 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 araşidonik asit metabolizması ürünleri gibi medyatörlerin salınımı ile sonuçlanan birkaç mekanizmayı içermektedir. Allerjik hastalıklarda en sık görülen aşırı duyarlılık mekanizmasında, üretilen IgE antikoları doku mast hücrelerine ve dolaşımdaki bazofillere seçici olarak bağlanarak allerjenle temas sonrası degranülasyonu, vazodilatasyon ve proinflatuar medyatörlerin hızla salınımını tetikler. Bu medyatörler konjonktivada vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, lökosit kemotaksisi ve yüzey tahrişi gibi etkilere neden olur (1).

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 immunoglobulin (Ig) E reseptörleri oluşturarak allerjenle etkileşime girebilirler. Bu lokal hücresel aktivasyon, özellikle sürekli allerjenle karşılaşılacak durumlarda kronik inflamasyon süreci ve uzun süreli semptomlar ile sonuçlanır.

İmmün sistemin gerçekte fizyolojik olan efektör mekanizmalar ile çevresel antijenlere reaksiyon verdiği allerjik hastalıkların karmaşık immünopatogenezi, özel terapötik sorunlara neden olur. Bu nedenle allerjik konjonktivitin tedavisinde bir farmakolojik grup yeterli olmayabilir ve birçok kez multidisipliner terapötik yaklaşım gerekebilir.

A. Oküler Allerji İmmünopatolojisinde Rol Alan Hücreler

Allerjik konjonktivit IgE'nin rol oynadığı tipik bir tip I hipersensitivite reaksiyonu olup birkaç biyolojik cevap serisini içermektedir: 1) allerjene sensitizasyon; 2) IgE'nin rol oynadığı mast hücre aktivasyonu ve medyatör salınımı; 3) eozinofillerin de rol aldığı konjonktiva inflamasyonu; 4) sitokin üretimi; 5) artmış müköz sekresyonu (2). Allerjik konjonktivitin hem akut, hem kronik fazında temel özellik inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, eozinofil ve lenfosit) rol almasıdır (3). Akut dönemde IgE antikoru, mast hücreleri ve bazofiller temel rolü oynarken, T-lenfositler, eozinofiller, monositler ve makrofajlar geç evrelerin ana bileşenleridir. Her hücre tipinin oküler allerji fizyopatolojisindeki rolünün bilinmesi farklı klinik tabloların anlaşılması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

A.1. Mast Hücreleri

Güçlü inflamatuvar medyatörler içeren mast hücreleri dokunun mononükleer hücreleri olup, özellikle vücudun dış yüzeylerinde yer alır ve akut inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynarlar. Bu hücreler akut allerjik reaksiyonlarda IgE'ye afinitesi yüksek reseptör ekspresyonu ile hızla allerjen temasına yanıt verirler. Mast hücreleri allerjik konjonktivit fizyopatolojisinde de önemli rol oynarlar; sayıları akut dönemde konjonktiva epitel ve stromasında belirgin olarak artar ($200000/\text{mm}^3$ 'ten fazla). Ayrıca hastaların gözyaşında mast hücre medyatörleri seviyesi de artar (4). Mast hücre aktivitesi sadece akut allerjik reaksiyonun gelişiminde değil, bu cevabı takiben gelişen bağ dokusunun metabolik modülasyonunda da etkilidir.

Allerjik konjonktivitin akut semptomlarında histamin, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrien (LT)-C4 gibi mast hücre medyatörlerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Mast hücrelerinden salgılandığı belirlenen ilk kimyasal medyatörlerden biri histamindir(5). Histamin, spesifik L-histidin dekarboksilaz enziminin rol oynadığı reaksiyonlar sonucu sentezlenir ve mast hücreleriyle bazofillerin sitoplazmik granüllerinde depolanır (5). Histamin tipik bir vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenliği sağlama, gastrik asid

sekresyonu, hücre proliferasyonu, dokularda tamir ve büyüme gibi değişik biyolojik fonksiyonları da mevcuttur (5).

Histamin etkisini histamin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Üç farklı histamin reseptörünün varlığı gösterilmiştir:

H₁ reseptörü allerjik reaksiyonlardan sorumludur (artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, kaşıntı hissi, ağrı ve bronşial düz kas kontraksiyonu),

H₂ reseptörü gastrik asid sekresyonu, kalp kası üzerine pozitif kronotropik ve inotropik etki, vazodilatasyon ve musin üretimine neden olur, H₃ reseptörü ise daha çok sinir sistemi ile ilgili olaylarda rol alır (5).

Mast hücre degranülasyonu ile ortama salınan histamin metilasyon ve oksidasyon yoluyla hızla metabolize olur(6). Histamin seviyesinin biyolojik sıvılarda, özellikle de gözyaşında belirlenmesi güçtür. Bu güçlük histaminin hemen histaminaz tarafından yıkımına veya mukozal yüzeylerdeki H₁ reseptörleri tarafından hızla alımına bağlı olabilir (5).

Histaminin konjonktiva fibroblast kültüründe interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin sentezini artırdığı rapor edilmiştir (5). Mast hücre degranülasyonunun neden olduğu konjonktival inflamasyonun histaminerjik ve histaminerjik olmayan iki ögesi mevcuttur. H₁ reseptör blokajı tek başına mast hücre degranülasyonu sonrası salınan medyatörlerin etkisini ortadan kaldırmaz.

Mast hücreleri IL-4,IL-5 ve IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi sitokinleri üretmektedir. Bunların konjonktivadaki geç allerjik reaksiyonunun gelişiminde önemli medyatörler olduğu ve oküler allerjinin daha ciddi ve kronik şekillerinde izlenen eozinofil ve lenfosit infiltrasyonundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (7).

A.2. Eozinofiller

Allerjik reaksiyon esnasında çok sayıda aktifleşmiş eozinofil ilgili dokularda birikir. Dokulara eozinofil göçü, lokal medyatörlerin etkisi altında endotele yapışma sürecini ve kemotaksisi içerir (8).

Eozinofillerin diferansiasyonu ve kemik iliğinden salınımı, daha çok T-lenfositlerde sentezlenen IL-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi spesifik sitokinlere bağımlı görünmektedir

(9). Ancak PAF, kompleman (C) 5_a, LTB₄ gibi, eozinofiller için olan kemotaktik uyarıların çoğu aynı zamanda nötrofilleri ve diğer lökositleri de uyarır ve aktifleştirir. Bugün TH-2 sitokinlerinin eozinofillerdeki ve endotel hücrelerindeki bu moleküllerin bazılarının ekspresyonunu seçici olarak etkileyip, selektif eozinofil göçüne neden olduklarına dair bir çok kanıt vardır (10-12). Böylece, eozinofillerde TH-2 sitokinlerinin koordine bir etkisi gözlenir: IL-5 eozinofillerin yapımını uyarır, IL-4 endoteli eozinofillere hazırlar (VCAM-1'i indükleyerek) ve IL-3 dolaşımında bulunan aktifleşmemiş eozinofillerin dokularda toplanmasına neden olarak inflamasyonu sürdürür (12).

Oküler allerjinin her tipinde eozinofiller konjonktivada bulunurlar. Medyatörleri konjonktiva eksüdasında ve lakrimal sekresyonlarda yer alabilir (13). Oküler allerjinin en ciddi şekillerinden biri olan vernal keratokonjonktivitte Trantas nodülleri içinde bulunurlar (12). Vernal ve atopik keratokonjonktivit gibi aktifleşmiş eozinofillerin lokal infiltrasyonunu gösteren şiddetli oküler allerji tiplerinde konjonktiva biyopsilerinde de IL-3, IL-4 ve IL-5 mesajcı ribonükleik asitlerinin (mRNA) varlığı bildirilmiştir (14). Eozinofiller çeşitli temel proteinler içerip, bunların yanı sıra fosfolipaz A₂ ürünleri, toksik oksijen ürünlerini de ortama salabilirler; bunların hepsi helmintler, protozoonlar ve memeli hücreleri için güçlü toksinlerdir (15). Bu proteinler diğer hücrel membranlar gibi kornea epiteline de sitotoksik etki gösterirler (11).

A.3. Bazofiller

Mast hücrelerinin dolaşımdaki eşdeğerleridir. Bazofiller IgE yanı sıra anafilatoksinler, bakteriyel peptitler ve sitokinler gibi IgE'den bağımsız çeşitli uyarıların etkisi ile de degranüle olabilirler (16).

A.4. T lenfositleri

T lenfositleri, deride ve solunum sistemindeki allerjik hastalıklara eşlik eden geç allerjik reaksiyon ve kronik inflamasyonda aktif rol oynarlar.

Değişik allerjik konjonktiva hastalıklarında sitokin üretiminde T lenfosit ve eozinofillerin çok çeşitli fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Antikor yapımının B lenfositlerinin antijenle stimülasyonuna bağımlı

olmasına rağmen (hümmoral bağışıklık), IgE sentezi T ve B lenfositlerinin kooperasyonunu gerektirir. Son çalışmalar CD4+ T lenfositlerinin (TH) sitokin üretimi paternine göre IL-2 ve interferon (IF)- γ sentezleyen TH-1 hücreleri, IL-4, IL-5 ve IL-6 sentezleyen TH-2 hücreleri şeklinde iki gruba ayrılabilceğini göstermiştir (17). Oküler allerjide TH-2 hücre aktivitesinin baskın olduğu gösterilmiştir(18-20). IgE sentezi için TH-2 lenfositlerinin varlığı gerekmektedir. Bunlar bu antikor grubunun sentezini uyaran sitokinleri (IL-4, IL-5) üretirken, TH-1 lenfositleri makrofaj ve T lenfosit aktivasyonu yani gecikmiş tipte aşırı duyarlık ile ilişkili sitokinleri (IL-2 ve IF- γ) üretirler. TH-2 lenfositleri, IL-4 ve IL-13'ü sentezleyerek IgE yapımını, IL-5 ile dokuda eozinofillerinin toplanmasını, aktivasyonunu ve yaşam süresini artırırlar (21).

Vernal ve atopik keratokonjunktivitli hastaların konjunktiva biyopsilerinde T lenfositlerinin yoğun olduğu alanlarda IL-3, IL-4 ve özellikle IL-5 olmak üzere TH-2 tipi sitokinlerin varlığı bildirilmiştir (10).

A.5. Diğer Hücreler

Allerjik konjunktiva hastalıkları immünopatogenezinde mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, T lenfositlerinin yanı sıra monosit ve makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar gibi birçok hücre rol almaktadır.

B. Sitokinler

Bağıışıklık yanıtının düzenlenmesinde ilgili hücrelerce salınan hormon benzeri aracı maddelere genel olarak sitokin adı verilir. Sitokinler B ve T lenfositler, makrofajlar, monositler ve diğer bazı hücrelerce sentezlenip ortama salınan peptit veya glikoprotein yapısında çoğu 20-30 kDA mol ağırlığında maddelerdir (22). Her sitokin değişik uyarılara karşı belirli bir hücre tarafından salınır ve hedef hücrelerde büyüme, mobilite, diferansiasyon veya fonksiyon üzerinde karakteristik etkiler oluşturur. Sitokinler sadece immün ve inflamatuvar cevabı düzenlemekle kalmayıp yara iyileşmesi, anjiogenez ve daha birçok biyolojik süreçte rol alır (23). Sitokinler 10^{-9} - 10^{-15} molar konsantrasyonlarda biyolojik olarak aktiftirler, genellikle salındıkları bölgede etkili olurlar ve serumda bulunmazlar (23). Fizyolojik açıdan sitokinlere hücreler arasında mesaj ileten biyolojik medyatörler gibi bakılabilir.

İlk sitokin olan interferon, 1957 yılında Alick Isaacs ve Jean Lindenmann tarafından keşfedilmiştir. Sitokinler içinde önemli bir grup medyatörü temsil eden interlökin deyimi tıp literatürüne 1979 yılında girmiştir (22). Aktive T lenfositleri tarafından sentezlenip salınan sitokinlere lenfokin, aktive monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinlere monokin ve lökositler arasında etkileşimi sağlayan sitokinlere interlökin adı verilir. Fakat interlökinlerin bir kısmı lökositlerden başka hücreler tarafından da sentelenmektedir ve lökosit olmayan hücreleri de etkiledikleri bilinmektedir (23).

Sitokinler, genel olarak birbiri ile ilişkili olup, aşağıdaki etkinlikleri gösterirler (24):

1. Lenfoid ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak
2. İmmün cevabı artırmak veya baskılamak suretiyle regüle etmek
3. Enflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon bölgesine toplayarak orada tutmak
4. Kemik iliđine etki ederek hematopoetik regülasyona katılmak
5. Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımlarında rol almak
6. Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak

7. Antiviral etkinlik (bazı sitokinler için).

Sitokinler bazen kaynaklarına göre sınıflandırılrsa da (lenfokin, monokin gibi), bu kategorizasyonu birçok sitokinin değişik hücrelerce sentezi nedeni ile devam ettirmek güçtür. Bu nedenle sitokinler şu şekilde de sınıflandırılır; interlökinler, tümör nekrotizan faktörler, lenfotoksinler, interferonlar, koloni stimulan faktörler, kemokinler ve diğer sitokinler (23). Bir kısmı lenfositlerce sentezlenen (lenfokin), bir kısmı da monosit ve makrofajlarca sentezlenen (monokin) hücreler arası etkin maddeler için kullanılan IL terimi ortaya atıldıktan sonra bu gruptaki maddelerin sayısı hızla artmış, haziran 2002 tarihi itibarıyla sayısı 26'ya ulaşmıştır (25).

B.1. Interlökin-4

Daha önceleri B-hücre büyüme faktörü-1 (BCGF-1) olarak adlandırılan IL-4'ün primer hücresel kaynağı TH-2 lenfositlerdir (23). Ayrıca bazofiller, mast hücreleri, monositler, makrofajlar, nötrofiller, B-hücreleri, kemik iliği stroma hücreleri tarafından da IL-4 sentezi gerçekleştirilir (23). IL-4'ün birçok hücre üzerinde önemli etkileri vardır:

1. IL-4 B lenfositlerinin IgE üretimi açısından aktivasyonu için primer rol oynayan sitokindir. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunda primer medyatör IgE'dir. Bu nedenle IL-4'ün allerji gelişiminde santral bir rolü olduğu düşünülmektedir.
2. IL-4 T hücreleri üzerinde büyüme ve differensiasyon faktörü olarak rol oynar.
3. IL-4 bazı adezyon moleküllerinin özellikle de vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1'in ekspresyonunu uyarır. Böylece endotel hücrelerine lenfosit, monosit ve özellikle eozinofil bağlanımını artırır. Sonuç olarak yüksek konsantrasyonda IL-4 monosit ve eozinofilden zengin inflamatuvar reaksiyona neden olur.
4. IL-4 mast hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve IL-3 ile mast hücre proliferasyonunun uyarılmasında sinerjistik etki gösterir (23).

Sonuç olarak IL-4 IgE ve eozinofillerin rol oynadığı inflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol oynar. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada PCR (polimerase chain reaction) ile belirlenen 'respiratory syncytial' virüs (RSV)

ile enfekte olmuş gözlerde , enfekte olmayan gözlere nazaran ortalama IL-4 düzeylerinin daha fazla olduğu belirtilmiş ve RSV infeksiyonunun allerjik konjonktivit patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (26).

B.2. İnterlökin-5

Eskiden BCGF-2 diye adlandırılan IL-5, TH₂ lenfositler, aktive mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilir. B-lenfositlerinin çoğalmasını hem tek başına, hem de IL-2 ve IL-4 ile kombine olarak hızlandırır. B lenfositlerinden özellikle IgA izotipi antikorların sentezini hızlandırır. T lenfositleri üzerinde orta derecede mitojenik etki oluşturur, ayrıca kemik iliğinde genç hücreler üzerine etkili olarak eozinofillerin gelişimini hızlandırır (23). Atopik antikorların oluşmasında ve paraziter hastalıklara karşı vücut savunmasında rolü olduğu düşünülmektedir (24). Kısaca IL-5'in major etki mekanizması eozinofillerin büyüme ve differensiasyonunu uyarmak ve matür eozinofilleri helmintleri öldürecek şekilde aktive etmektir.

IL-5 eozinofillerin yapımını uyarır ve preaktif hale getirir, IL-4 VCAM-1'i indükleyerek endoteli eozinofillere hazırlar ve IL-3 dolaşımında bulunan aktifleşmemiş eozinofillerin dokularda toplanmasına neden olarak inflamasyonu sürdürür (12). Eozinofillerin lokal infiltrasyonunu gösteren şiddetli oküler allerji tiplerinde (atopik keratokonjonktivit, vernal keratokonjonktivit) konjonktiva biyopsilerinde IL-3, IL-4, IL-5 mRNA'larının varlığı bildirilmiştir(18). IL-5'in eozinofil üretimi, aktivasyonu ve lokalizasyonu üzerine etkisi, astım ve diğer eozinofilik hastalıkların tedavisinde IL-5'i primer hedef haline getirmiştir (9).

C. Allerjik Konjonktivit

Oküler allerji belirtilerinin çoğu konjonktivada izlendiğinden oküler allerji ve allerjik konjonktivit terimleri eş anlamlı olarak kullanılır. Konjonktiva göz yüzeyini ve kapağın arka yüzünü kaplayan bir müköz membrandır (27). Konjonktivanın 2-5 hücre tabakasından oluşan epitel tabakası, silindirik epitel hücreleri yanında goblet hücreleri, Langerhans hücreleri, lenfosit ve melanositleri içerir (28). Önceleri konjonktiva hücrelerinin sadece oküler yüzey savunmasında ve inflamasyonda bariyer fonksiyonu ile birlikte göz yaşı film tabakasının stabilizasyonunda rolü olduğu düşünölmekteydi (29). Ancak, son çalışmalar konjonktiva hücrelerinin adezyon moleküllerinin ve bazı yüzey antijenlerinin ekspresyonu ve proinflamatuvar lipid ve sitokinlerin salınımında da önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. (30).

Allerjik konjonktivitli hastalar geniş bir klinik belirti ve semptom yelpazesi gösterirler. Ortak bulgular arasında; bilateral kırmızı, kaşıntılı gözler, sulu yada kıvamlı sekresyon, şiddetli vakalarda tarsal konjonktivanın papiller hipertrofisi sayılabilir. Allerjik konjonktivit patogenezinde rol oynayan medyatörler konjonktivada vazodilatasyonu, vasküler permeabilite artışı, lökosit kemotaksisi ve yüzey tahrişi gibi etkilere neden olur (1). Klinikte görölen hiperemi vasküler dilatasyon sonucudur. Ödem post-kapiller venüllerin geçirgenliği arttığı için oluşur ve kaşıntı duyarlı sinir uçlarının uyarılmasına bağlıdır.

Oküler allerji genel olarak beş farklı klinik tablo şeklinde sınıflandırılır; mevsimsel veya yıl boyu süren allerjik konjonktivit, vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit, dev papiller konjonktivit, kontakt oküler allerji(27). Bunlardan yalnızca bu çalışmanın konusu olan mevsimsel allerjik konjonktivitten ayrıntılı olarak söz edilecektir.

C.1. Mevsimsel Allerjik Konjonktivit

Mevsimsel allerjik konjonktivit oküler allerjinin en sık görölen şeklidir (vakaların %50'si). Bilateral kaşıntı ilk oküler semptomdur, gözyaşı sekresyonunda artış, yanma ve sık olarak rinit şeklindeki nazal semptomlar ile birlikte (allerjik rinokonjonktivit). Palpebral ödem ile birlikte konjonktiva hiperemisi ve ödemi tipiktir. Papillalar alt ve üst tarsal

konjonktivada bulunabilirler. Genellikle ailede atopi hikayesi vardır ve konjonktiva kazıntılarının sitolojik muayenesinde eozinofiller gözlenmektedir (27).

Oküler allerjinin tanısı klinik, çevresel ve mesleki öykü ile birlikte fizik muayene ve laboratuvar incelemelerine dayanır. Kırmızı göz ile başvuran pekçok klinik durum oküler allerjiyi taklit edebilir ve doğru tanı için dikkatli oftalmolojik muayene gereklidir. Oküler allerjili hastanın değerlendirmesinde, allerjik tanı testleri önemlidir ve bazen de şüphelenilen allerjik sensitizasyonun doğrulanması gerekebilir. Böylece etyolojinin belirlenmesi ve spesifik terapötik yaklaşımın saptanması sağlanmış olur.

C.2. Allerjik Konjonktivit Tedavisi

Herhangi bir allerjik hastalıkta hastalığın ana tetikleyicisi saptanabiliyorsa, ilk terapötik yaklaşım allerjiden kaçınmaya yönelik pratik ama katı önlemler alınmasıdır. Bunun yanı sıra, akut semptomların baskılanması için soğuk uygulama gibi ek önlemlerin alınması gerekebilir (31). Spesifik immünoterapi veya hiposensitizasyon tedavisi, IgE'nin aracılık ettiği mekanizma ana faktör olarak kabul edilen vakalarda kullanılabilir. Yıl boyu veya mevsimsel allerjik konjonktivitte klinik düzelme ile birlikte allerjene karşı konjonktiva duyarlılığında düzelme olduğu plasebo kontrollü çalışmalarda gözlenmiştir (32). İmmünoterapi kullanım kolaylığı ve yan etki riski düşüklüğü nedeniyle, gelecekte oküler allerji tedavisinde kullanılabilir. Oküler allerjinin fizyopatolojisinde işe karışan hücreler ve mediyatörlerin fazlalığı nedeniyle, farmokolojik tedavinin ana stratejisi farklı mediyatörler üzerinde etkili olan farklı terapötik grupların kombine edilmesidir. Tedavi hemen daima topikal preparatlardan oluşur.

C.2.a. Antihistaminikler

Histamin mast hücreleri ve bazofillerdeki ana iltihabi mediyatörlerden biri olduğu için, hedef organlarda reseptör antagonistlerinin kullanımı en sık başvurulan başlangıç tedavi yöntemlerindedir. Histamin için iki tip H₁ reseptör antagonisti mevcuttur:

1. Klorfeniramin ve hidrokisizin gibi birinci kuşak ilaçlar; bunlar kolayca beyin-kan bariyerini geçer ve sedasyona neden olurlar. Ayrıca antikolinergik etkileri de vardır ve akomodasyon sorunları yaratıp dar açılı glokomda intraoküler basıncı artırır.

2. Astemizol, setrizin, feksofenadin, loratidin ve terfenadin gibi ikinci kuşak ilaçlar; bunlarda sedatif etki neredeyse hiç yoktur ve antikolinergik etkileri minimaldir.

Bu ilaçların bazılarının, mast hücre stabilizasyonu (astemizol, loratadin, ketotifen ve terfenadin), PAF antagonizmi (ketotifen), eozinofil migrasyonu inhibisyonu (setrizin, loratadin ve terfenadin) ve epitel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunun inhibisyonu (loratadin) gibi H₁ antagonizmasına dayanmayan etkileri vardır ve bunlar ek terapötik avantajlar sağlayabilirler (33).

H₁ antagonistleri allerjik semptomları hızla ortadan kaldırmalarına rağmen, bu ilaçların uzun süreli kullanımı sıklıkla oküler, nazal ve oral mukozada kuruluğa yol açar (33).

Topikal antihistaminik kullanımı sedatif etkileri ortadan kaldırır fakat oküler antikolinergik etkilerden kaçınmak anlamına gelmez (33). Mevcut topikal antihistaminikler, vazokonstriktör alfa-adrenergik agonistler ile kullanıldığında (antazolin-nafazolin) hafif vakalarda ve kısa süreli olarak faydalı oluyorsa bile, kronik olarak kullanıldığında vazodilatör yanıtla birlikte beklenmeyen olumsuz etkiye neden olur (31).

Levokabastin hidroklorür topikal olarak kullanılan ikinci kuşak antihistaminik olup, etkisi hızlıdır ve iyi topikal toleransı vardır, akomodasyonu etkilemez veya intraoküler basıncı artırmaz (34).

Terfenadin ve astemizolun, özellikle karaciğer disfonksiyonu olan veya karaciğer metabolizmalarını inhibe eden makrolidleri, antifungal ajanları kullanan hastalarda nadiren de olsa kardiyak aritmilere yol açtığı bildirilmiştir (35). Setrizinin yarı ömrü renal yetmezliği olan hastalarda artmıştır (33).

C.2.b. Mast Hücre Stabilizatörleri

Sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum, bufrolin, doksantrazol antagonistik etkileri olmamasına rağmen allerjene akut reaksiyonu ve kronik

allerjik inflamasyonu inhibe ederler (36). Ekstrasellüler kompartmanda iyonize şekilde kalan asidik ilaçlar oldukları için, mukozadan emilimleri pratik olarak sıfırdır ve bu da onları güvenilir kılar. Sodyum kromoglikat damlaları Easty ve arkadaşlarının 1969 yılında yaptıkları bir pilot çalışmadan beri kullanılmaktadır (37). Sodyum kromoglikatın muhtemel etki mekanizması siklik adenozin monofosfat (cAMP) fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP seviyesini artırıp mast hücre membranından kalsiyum transportunu etkilemesidir (38).

Lodoksamid tromethamin de, histamin ve lökotrien salınımı üzerinde kuvvetli inhibitör etkisi olan ve aynı zamanda eozinofil kemotaksisini inhibe eden bir mast hücre stabilizatörüdür (39).

Spaglutamik asid lökositlerden LTB₄ yapımını inhibe etmenin yanı sıra bir mast hücre stabilizatörüdür ve kompleman sisteminin in vitro aktivasyonunu inhibe eder (40).

C.2.c. Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) siklooksijenaz-peroksidaz enzimini inhibe eder, böylece araşidonik asidin akut inflamatuvar cevapta rol oynayan oksijenizasyon ürünlerine (prostoglandin endoperoksitler) dönüşümünü engellerler (38). Steroidlerin yan etkileri nedeniyle son tercih olarak saklanması eğilimi, NSAID'ların oküler allerji tedavisinde yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır.

NSAID'lar arasında iki tanesi (ketorolak ve diklofenak) özellikle oküler alerjide kullanılmıştır. NSAID'ler lokal prostoglandin düzeylerini düşürürler ve allerjik konjonktivitin semptomlarının giderilmesinde etkilidirler.

C.2.d. Steroidler

Diğer allerji şekillerinde olduğu gibi oküler allerjide de kortikosteroidler oldukça etkilidir, çünkü immün ve inflamatuvar reaksiyonun birçok basamağını baskırlar. 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 (38).

Kullanımları kısa süreler ile sınırlı olmalıdır çünkü kornea epitelinde iyileşme gecikmesi, göziçi basınç artışı, katarakt oluşumu, lokal immünsupresyon ve buna bağlı kornea ve konjonktiva süperenfeksiyonu ile komplike olabilir (36).

Vernal ve atopik keratokonjonktivitte kornea tutulumunun veya bunların en şiddetli akut evrelerinin tedavisinde faydalıdır. Oral kortikosteroidler ve siklosporin A oküler allerjide nadiren endikedir (38).

C.2.e. Olopatadin

Olopatadin hidroklorid [(z)-11[13-(dimethylamino)propylidene] -6, 11-dihydrodibenz-[b,e] oxepine-2 acetic acid hydrochloride] bir anti-allerjik/antihistaminik ajan olup, bronşial astım, allerjik rinit ve kronik ürtiker tedavisi için kullanımı düşünülmüştür (41). Olopatadin mast hücre mediyatör salınımını önleyen ve histamin H₁ reseptör blokajı yapan dual etkili bir ajandır (42). Olopatadin hidrokloridin rat ve guinea pig modellerinde sistemik kullanımının tip 1 hipersensitivite üzerinde etkinliği rapor edilmiştir (43-45). Anafilaksi inhibisyonu üzerine oral uygulanımı sonrası dokuz saat etkinliğini devam ettirdiği gözlemlenmiştir ve bu durum olopatadinin uzun süreli etkinliğini gösterir (45). İn vitro reseptör bağlanma çalışmaları da ilacın H₁-histamin reseptörü üzerine etkinliğini göstermiştir (43, 46, 47). Olopatadinin H₁ reseptörü üzerine selektif etki gösterdiği, bunun yanında α -adrenerjik, muskarinik tip 1 ve 2, dopaminerjik ve seratonerjik reseptörler ile belirgin bir etkileşim göstermediği belirtilmiştir. Bu nedenle düşük yan etki potansiyeline sahiptir (48).

Olopatadinin %0,1 etken madde içeren topikal preparatı ticari pazarda bulunmakta ve allerjik konjonktivit tedavisinde kullanılmaktadır (41, 42, 48, 49). Dual etkisiyle insan konjonktiva mast hücrelerini stabilize eder ve selektif antihistaminik aktivite gösterir; böylece potansiyel profilaktik ve terapötik etkileri olduğu söylenebilir (41, 42, 47, 48). Olopatadinin klinik etkinliği ve güvenilirliği kontrollü çalışmalarda ortaya konulmuştur ve ilaç ile ilişkili ciddi yan etki izlenmediği, ilacın iyi tolere edildiği rapor

edilmiştir (49, 50). Yapılan çalışmalarda olopatadinin oküler irritasyona neden olmadığı ortaya konulmuştur (3, 48, 51).

Konjonktiva mast hücreleri ve salgıladıkları medyatörler, atopik oküler hastalıkların patogenezinin en azından bir kısmından sorumludurlar. Mast hücre stabilizasyonu yapan ilaçlar ve antihistaminiklerin oküler allerji semptomlarının tedavisindeki etkinlikleri bilinmektedir(52). Bu ilaçların etkinlikleri erken dönemde histamin salınımının azalmasına ve fonksiyonel H₁ reseptör antagonizmasına bağlıdır, uzamış etkinlik ise mast hücre stabilizasyonu ile azalmış sitokin ve diğer inflamatuvar medyatör salınımına bağlıdır (52). İlacın bu dual etki mekanizması allerjik konjonktivit bulgu ve semptomlarının akut fazdaki (antihistaminik etki) ve uzun dönemdeki mast hücre degranülasyonu cevabının (membran stabilize edici etki) kontrol edilmesinde önemlidir (52). Olopatadin hızlı başlayan (dakikalar içinde) ve saatlerce süren etkisi nedeni ile günde iki kez uygulama dozajı ile önerilmektedir.

Allerjik göz hastalıklarında genel olarak TH-2 hücre aktivitesi baskındır. Ancak değişik allerjik göz hastalıklarında IL-4 ve IL-5 düzeyleri arasında farklılıklar olduğu ve IL-5 düzeyinin özellikle keratopati geliştiren proliferatif tip allerjik konjonktivitlerde (vernal ve atopik keratokonjonktivit) yükselebildiği gösterilmiştir (53). Bu çalışmada keratopati geliştirmeyen mevsimsel allerjik konjonktivitli homojen bir hasta grubunda bu sitokinlerin düzeyleri ve olopatadin oftalmik solüsyonun allerjik konjonktivit semptom ve bulgularının yanı sıra gözyaşı IL-4 ve IL-5 düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran 13 allerjik konjonktivitli hasta ve 13 sağlıklı bireyin katılımı ile mayıs ve haziran 2002 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 atak ve ilaç kullanımı hikayeleri araştırıldı. Tüm deneklere kapak çevirmeyi de içeren tam bir göz muayenesi yapıp, konjonktiva hiperemisi, kemozis, akıntı, papilla, kornea ve limbus tutulumu bulguları açısından değerlendirildi. Çalışmaya en azından son iki yıldır mevsimsel allerjik konjonktivit atağı hikayesi olan hastalar dahil edildi. Ancak son bir ay içinde topikal veya sistemik steroidlerle diğer topikal antiallerjik-antienflamatuvar ajanları kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu olarak allerji veya atopi hikayesi olmayan, topikal veya sistemik steroid ve topikal oküler medikasyon kullanmayan sağlıklı denekler seçildi. Allerjik konjonktivit dışında bir göz patolojisi olan veya geçirilmiş cerrahi hikayesi bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Her hasta için 4 majör semptom (kaşıntı, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi) ve 6 majör bulgu (konjonktiva hiperemisi, kemozis, sekresyon, papilla, kornea ve limbus tutulumu) için klinik skorlar belirlendi. Her bir parametre için skorlama 0-yok; 1-hafif; 2-orta; 3-şiddetli olacak şekilde 0 ile 3 arasında yapıldı. Hasta grubuna olopatadin %0,1 (Patanol®, Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, Texas, USA) sabah ve akşam saatlerinde olmak üzere, 12 saat arayla günde iki kez uygulandı. Hastalardan ayrıca ilaç ile ilgili yan etki veya ilacı tolere edememe durumunu bildirmeleri istendi. Gözyaşı örnekleri tedavi öncesi ve 21 günlük olopatadin tedavisi sonrası olmak üzere allerjik konjonktivitli hastalardan ve kontrol grubu deneklerden alındı.

Gözyaşı toplamak için 75µl'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 ulaşılıncaya kadar (~15 µl) mikrosantrifüj tüplerine boşaltıldı. Örnekler hava geçirmeyen mikrosantrifüj tüplerinde IL düzeyleri çalışılıncaya kadar -20°C'de saklandı (53). Gözyaşı IL-4 ve IL-5 düzeyleri sandviç tip ELISA kiti olan IL-4 (PeliKine™ human IL-4 ELISA kit, Central Laboratory of The Netherlands, Amsterdam, The Netherlands) ve IL-5(Bio Source International Immunoassay kit, Bio Source International Inc., Camarillo, California, USA) 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. Sırası ile IL-4 ve IL-5 için belirlenebilme alt limiti 0,5pg/ml ve 4pg/ml idi. IL-4 ve IL-5 seviyeleri için belirlenme limitinin altında kalan konsantrasyon değeri sıfır olarak kabul edildi. Tüm örnekler kodlanarak, tek kör olarak çalışıldı.

Çalışmanın istatistikleri SPSS for Windows v.10.0 ile yapıldı. Tedavi ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U, grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

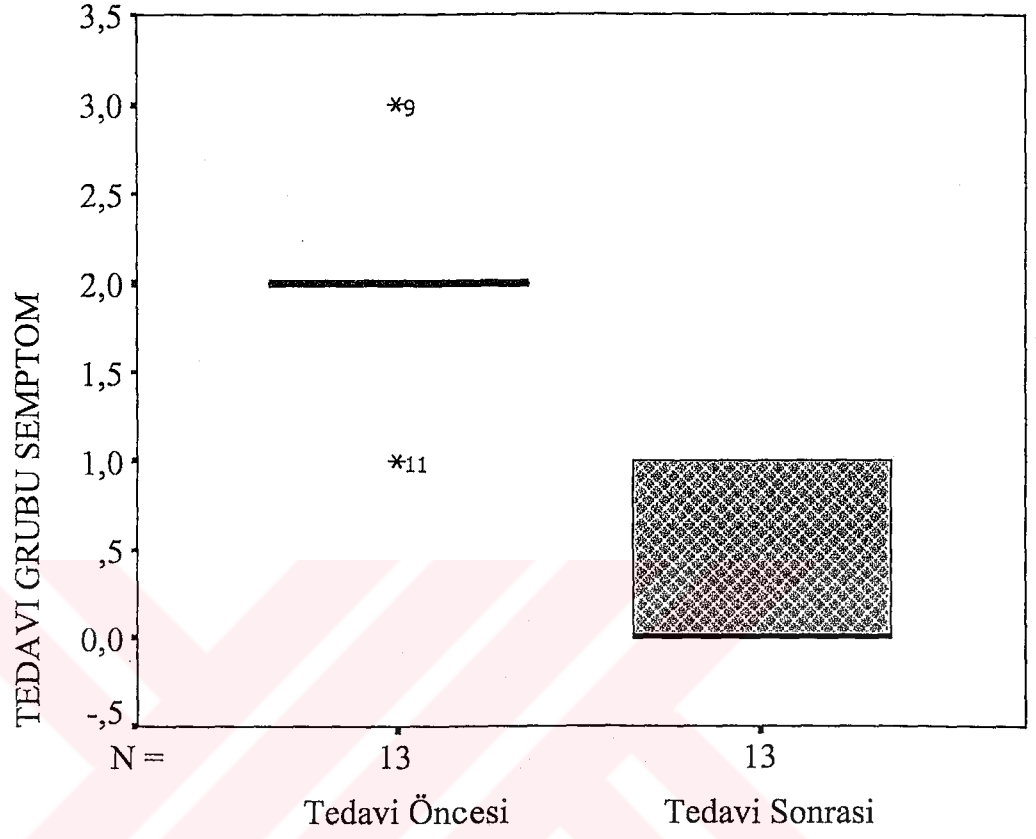
Kontrol grubu yaş ortalaması $17,08 \pm 1,15$, allerjik konjonktivitli grubun yaş ortalaması $16,23 \pm 4,90$ olup, her iki grupta da 10 (%76,92) erkek, 3 (%23,08) kadın olmak üzere toplam 13 denek mevcuttu.

Allerjik konjonktivit semptom (kaşıntı, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi) ve bulgularındaki (konjonktivita eritemi, kemozis, akıntı, papilla, limbus ve kornea tutulumu) düzelmeler tedavinin üçüncü haftasının sonunda değerlendirildi. Allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi semptomlara ait ortalama klinik skor $1,92 \pm 0,49$ iken, tedavi sonrası semptomlar düzelerek klinik skor $0,31 \pm 0,48$ düzeylerine indi. Bu parametre açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,01$). Allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi bulgulara ait klinik skor $1,85 \pm 0,38$ iken, tedavi sonrası klinik skor $1,46 \pm 0,66$ düzeylerindeki ve bu parametre açısından da tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

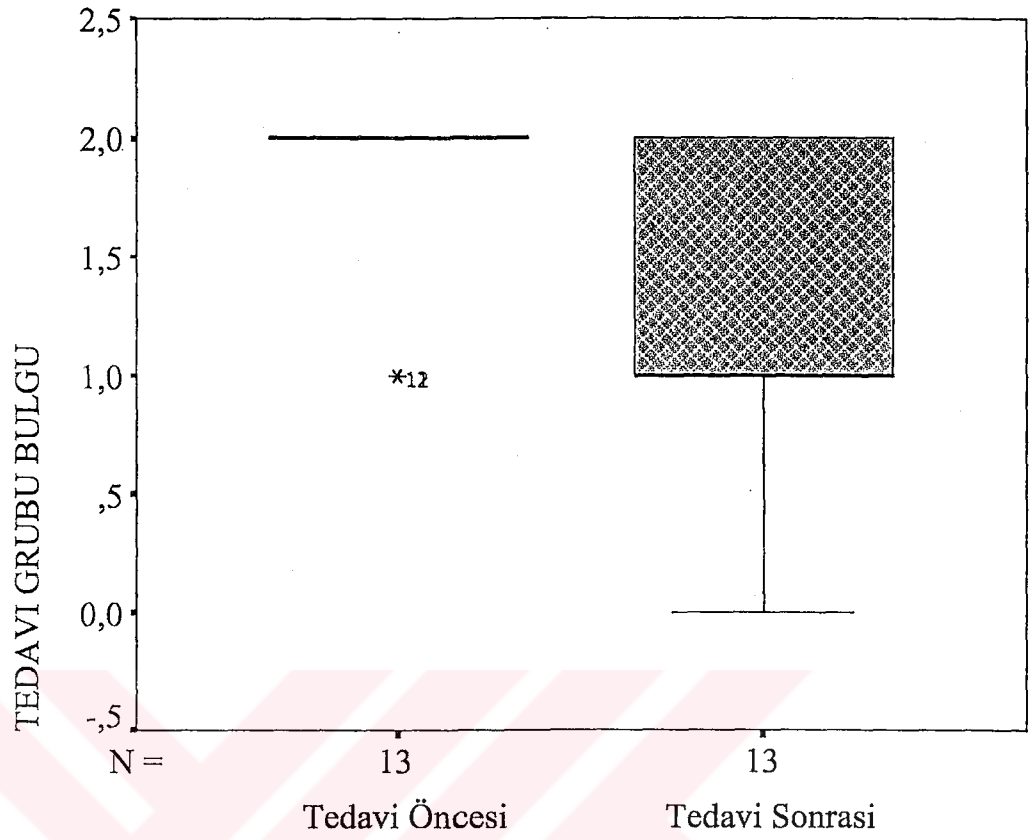
Hastaların hiçbirinde olopatadin tedavisinden kaynaklanan yan etki veya ilaç intoleransı rapor edilmedi.

Ortalama IL-4 seviyesi kontrol grubunda $4,69 \pm 3,94$ pg/ml (0-9,0) allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi $16,6 \pm 2,24$ pg/ml (14,9-22,3), tedavi sonrası ise $9,52 \pm 2,82$ pg/ml (5,9-13,6) idi. Allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası IL-4 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmekteydi ($p < 0,05$). Allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi öncesi IL-4 düzeyleri ile kontrol grubu IL-4 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmekteydi ($p < 0,001$). Tedavi grubunda IL-4 düzeylerindeki tedavi öncesine göre tedavi sonrası görülen istatistiksel olarak anlamlı bu azalmaya rağmen allerjik konjonktivitli hastalarda tedavi sonrası IL-4 düzeyleri ile kontrol grubu IL-4 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark devam etmekteydi ($p < 0,01$). Kontrol grubundan ve allerjik konjonktivitli hastalardan tedavi öncesi ve sonrası alınan gözyaşı örneklerinde IL-5 seviyesi belirlenemeyen düzeylerdeydi.

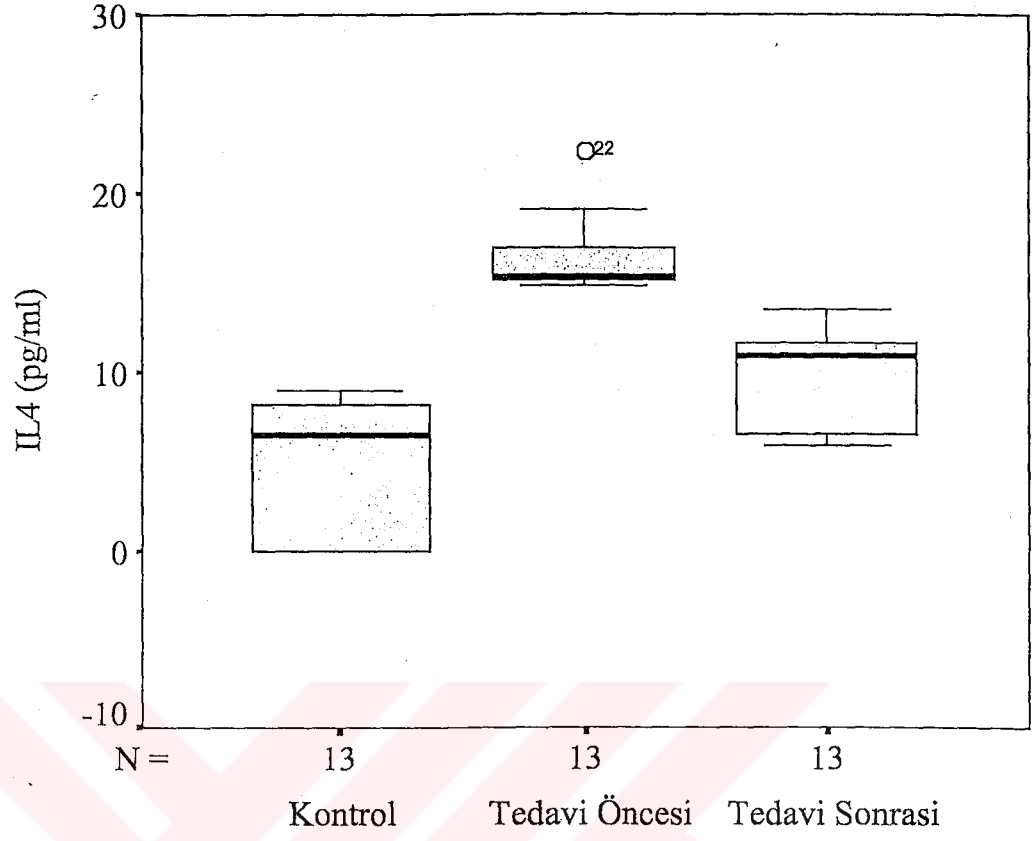
V.1. Şekiller



Şekil 1: Tedavi grubu, tedavi öncesi ve sonrası semptomlara ait klinik skor



Şekil 2: Tedavi grubu, tedavi öncesi ve sonrası bulgulara ait klinik skor



Şekil 3: Kontrol ve tedavi grubu tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde IL-4 düzeyi

VI. TARTIŞMA

Klinikte sıkça karşılaşılan allerjik konjonktivit, oküler yüzeyi ilgilendiren bir patolojidir. Bu tablonun özellikle allerjenlerin atmosferde yoğun olduğu sıcak ve kuru bölgelerde sıkça rastlanan bir şekli mevsimsel bir profil izleyen mevsimsel allerjik konjonktivittir. Bu hastalığın belirtileri genellikle hafiftir ve konjonktiva ile sınırlıdır. Allerjik konjonktivit izleyen nedenlerle atopik bir durum olarak kabul edilir (38): (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) mast hücre stabilizatörleri ve topikal antihistaminikler ile tedaviye yanıt alınabilir.

Atopik kişiler allerjene maruz kalınca Ig 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 (10). Konjonktiva inflamasyonu mast hücre degranülasyonundan kaynaklanmaktadır ve hem histaminerjik hem de histaminerjik olmayan bileşenleri mevcuttur (28).

Adezyon 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 (54). Bu teknikler ile birlikte uygulanan immünohistokimyasal çalışmalar, konjonktiva epitelinin bazı oküler immünolojik hastalıklarda aktif rolünün olduğunu ortaya koymaktadır (54).

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

aktivasyonunda önemli rol oynayan MHC sınıf II molekülü ekspresyonu, lökosit atraksiyonu ve aktivasyonunda rol oynayan prostoglandin, lökotrien ve hidroksieikozanotetraenol sentez ve salınımı, ayrıca değişik proinflatuar sitokin sentezi gibi olaylarda rol aldıkları gösterilmiştir (30).

T-lenfositlerinin antijenik stimülasyonu için MHC sınıf II molekülünün ekspresyonu gerekmektedir, insan havayolu epitel hücreleri bu molekülü eksprese eder ve bu molekülün ekspresyonu astım gibi allerjik hastalıklarda belirgin olarak artar (55). Epitel hücrelerinden MHC sınıf II molekülü ekspresyonu kronik oküler allerjik hastalıklarda da artarak T lenfosit stimülasyonuna neden olmaktadır (56). İnsan nazal ve bronşial epitel hücreleri IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α 'yı da içeren çok sayıda sitokin sentezini yapmaktadır ve bu sitokinlerin üretimi allerjik respiratuar hastalıklarda artmaktadır (30).

Sitokin üretimi kornea epitelinde konjonktiva epitelinden daha detaylı çalışılmıştır, ve normal kornea epitelinin IL-1, IL-8, TGF- α ve - β gibi birçok sitokini eksprese ettiği rapor edilmiştir (57). Konjonktiva epitel hücrelerinin de muhtemel bir sitokin kaynağı olabileceği düşünülmüştür ve normal konjonktiva epitel hücrelerinin IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α sentezi için mRNA içerdiği ve IL-6 üretiminin Sjögren sendromunda normale göre arttığı bildirilmiştir (58). Kronik oküler allerjik hastalıklarda, diğer allerjik inflamasyon ve atopik hastalıklarda olduğu gibi epitelyal sitokinler indüklenir (59). TH-2 tip sitokinler allerjik hastalıklarda merkezi bir rol oynar, allerjik kornea hasarında ise eozinofillerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (60). Allerjik inflamasyon esnasında konjonktiva epitel hücrelerinde eozinofil aktivitesini artıran IL-3 ve granülosit-monosit (GM)-CSF ekspresyonu izlenir (56).

Mast hücreleri, T lenfositler ve eozinofillere ek olarak epitel hücrelerinin de allerjik inflamasyonda önemli bir sitokin kaynağı olduğu anlaşılmaktadır (56, 61). 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 hücre aktivasyonu oküler allerji gelişiminde merkezi bir rol oynar ve mast hücre medyatörleri allerjik konjonktiviti hasta gözyaşında saptanabilirler. Allerjik hastalıklarda primer medyatör olarak suçlanan histamin de bunlardan biridir (62).

Antijene maruz kalma olayından sonra dakikalar içinde mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı meydana gelir (62). Salınan histamin hızla hedef doku hücre yüzeylerindeki H_1 ve H_2 histamin reseptörlerine bağlanır (30). H_1 reseptörünün uyarılması vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, oküler ödem, kaşıntı, yanma ve sulanma ile sonuçlanır (33). H_2 reseptörünün uyarılması vazodilatasyon, kaşıntı ve mukoz sıvı akıntısına yol açar (30). Oküler dokuda histamin, histamin-N-metil transferaz ve histaminaz enzimleri ile hızla inaktive edilir ve histamin seviyesi antijene maruz kalmadan önceki seviyelerine döner (30). Topikal antihistaminikler oküler kaşıntıyı gidermektedir ve konjonktiva kızarıklığını gidermek için sıklıkla dekonjestanlarla kombine olarak kullanılır (36). Ancak bu ajanlar yalnızca allerjik semptomlar, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle olduğunda etkindir (46). Günümüzde kullanılan topikal oküler antihistaminik preparatları H_1 reseptör blokörleridir, oküler kullanım için H_2 reseptör antagonistleri yoktur (33).

Histamin allerjik hastalıklarda sitokin sentez ve sekresyonunda da rol oynamaktadır (63). Histaminin konjonktiva epitelinden proinflamatuvar IL-6, IL-8 ve GM-CSF sitokinlerinin salınımını uyardığı ve bu etkilerinin olopatadin, emedastin ve levokabastin gibi H_1 -reseptör antagonistleri ile inhibe edildiği rapor edilmiştir (63, 64). Bir başka çalışmada da histaminin bronşial epitel hücrelerinden IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin salınımını uyardığı ve histamin H_1 reseptör antagonistleri ile bu sitokinlerin salınımının önlenildiği rapor edilmiştir (65). Çalışmamızda kullanılan olopatadinin insan konjonktiva mast hücre degranülasyon inhibisyonu ve antihistaminik etkisi yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (41, 42, 48). Ayrıca olopatadin histamin H_1 reseptör affinitesinden beklenenden 10 kat daha fazla düzeyde histaminin uyardığı sitokin salınımını önlemektedir, bu ise olopatadinin başka terapötik yararları olabileceğini düşündürmektedir (63).

Histamin sadece inflamasyonun klasik bir medyatörü olmakla kalmayıp H_1 , H_2 ve H_3 reseptörleri aktivasyonu ile geniş bir biyolojik

fonksiyona sahiptir (66). Allerjik hastalıklarda konjonktiva provakasyonu modelinde ilk 5-10 dakika arası gözyaşı histamin seviyelerinde artış saptanmıştır (67). Günümüzde gözyaşında histamin titrasyonu ile birlikte konjonktiva provakasyonu testi topikal ilaçların mast hücre inhibitör özelliklerini değerlendirmede kullanılmaktadır (68).

Allerjik konjonktivitin patogenezini IgE aracılı ani aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Allerjenlere maruz kalma mast hücre degranülasyonuna ve bununla ilişkili olaylar zincirinin başlamasına neden olur. Bu zincirde histamin gibi daha önceden sentezlenmiş medyatörlerin salınımı şeklinde erken ve PG E₂, D₂, E₁, I₂ ve lökotrienler gibi diğer inflamatuvar medyatörlerin sentezini içeren geç faz reaksiyonları gözlenmektedir (69). IL-4 IgE sentezi için esansiyel medyatördür, B lenfositlerinin IgE üreten plazma hücrelerine dönüşümünü uyarır, aynı zamanda mast hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda da rol alır (70). IL-4 T hücrelerinin proliferasyonunu ve monosit aktivasyonunu indüklemektedir, bu hücrelerin ürettiği medyatörler IgE sentezi ile sonuçlanan reaksiyonlar zincirini başlatır. Gerek in vivo gerekse in vitro şartlarda IgE üretiminin IL-4'ün indükleyici etkisi ile gerçekleştiği ve anti-IL-4 antiserumu ile baskılandığı ortaya konulmuştur (71). IL-4 ve IL-13 düzeylerindeki artışın göz yaşında artmış IgE düzeylerine neden olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (72).

Allerjik konjonktivitli hastalardan alınan hücre örneklerinde lenfosit, mast hücre ve eozinofilleri içeren az sayıda inflamatuvar hücreye rastlanmıştır, ancak bu hastalarda hakim hücre grubu lenfositlerdir (73). Vernal keratokonjonktivitte tipik histolojik özellik konjonktivaya eozinofil, bazofil, mast hücre, B-lenfosit, plazma hücre, TH-2 hücre, monosit/makrofaj infiltrasyonu, artmış kollojen depolanması nedeni ile ekstrasellüler matriks hiperlasisidir (74-80). TH-2 hücrelerinin salgıladığı IL-3, IL-4 ve GM-CSF eozinofil aktivasyonunu sağlar ve yaşamını uzatır. Vernal keratokonjonktivit hastalarının konjonktivalarında eozinofillerin gelatinase-B sentezi yapmak için aktive oldukları belirtilmiştir (81). Bir başka çalışmada in vitro olarak IL-5'in eozinofillerden gelatinase-B salınımını artırdığı ortaya konulmuştur (82). Allerjik inflamasyonun gelişimi ve idamesinde eozinofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmaları anahtar bir

rol oynar. Bu olayda in vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmalarda adezyon moleküllerinin (83), sitokinlerin (84) ve kemokinlerin (85) rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar gelatinase-B'nin bazal membrandan eozinofil göçünde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (82). Bu nedenle eozinofillerden gelatinase-B salınımı ve/veya aktivasyonunun kontrolü allerjik hastalıkların tedavisinde yeni bir strateji olabilir (81). Allerjik konjonktivitli hastaların hücre örneklerinde T lenfositlerin IL-4 ve IL-3 için mRNA eksprese ettikleri, IFN γ için ise mRNA eksprese etmedikleri saptanmıştır; buna dayanarak allerjik konjonktivitli hastalarda TH-2 hücrelerinin rol oynadığı öne sürülmüştür (20). IL-13 IL-4'ten bağımsız olarak IgG₄ ve IgE sentezini indükleyebilmektedir, IL-13 T hücre aktivasyonundan sonra IL-4'ten daha uzun süre üretilmeye devam etmektedir, bu durum allerjik hastalıklarda uzamış IgE sentezinin düzenlenmesinde IL-13'ün önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (86). TH-2 hücre gelişiminde IL-4 üreten konjonktiva hücrelerinin rol aldığı öne sürülmüş ve bu konuda "brush" sitoloji ile konjonktiva epiteli ve lenfositleri ayrıştırılarak daha kesin kanıya varılabileceği belirtilmiştir (20).

Allerjik hastalıklarda T hücrelerinin önemli sitokin kaynağı olduğu düşünülmektedir, fakat TH-2 hücrelerinin IL-4 salınımını gerçekleştirebilmesi için IL-4 tarafından uyarılması gerektiği ortaya konulmuştur (87). Allerjik konjonktivitte aktif hastalık sırasında mast hücre sayısının arttığı, bunların IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 immünoreaktivitesinin önemli bir kaynağı olduğu ve bu sitokinlerin IgE'nin rol aldığı mast hücre degranülasyonu öncesi sitoplazmik sekretuar granüllerde depolandığı belirtilmiş, ayrıca uzamış IL-4 üretiminde mast hücrelerinin rol oynadığı öne sürülmüştür (87). Vernal keratokonjonktivit patogenezinde TH-2 hücrelerinin sayısının aktivasyon düzeyi ve hastalığın kliniğiyle korelasyon gösterdiği ve TH-2 hücrelerinden kaynaklanan sitokinlerin vernal keratokonjonktivitin klinik ve histolojik yönünde etkili olduğu bildirilmiştir (72). IL-3 ve IL-5'in eozinofil ve mast hücre differensiyasyon faktörü olduğu ve vernal keratokonjonktivitte görülen artmış sayıdaki mast hücre ve eozinofillerden bu sitokinlerin sorumlu olabileceği, ayrıca IL-4 ve IL-13 düzeyleri artışının göz yaşında artmış IgE sentezinde rol aldığı belirtilerek, TH-2 hücrelerinin patogeneizde önemli olduğu vurgulanmıştır (72). Diğer

bir çalışmada eozinofil aktivasyonu ve inflamasyon bölgesine göçünün TH-2 hücrelerine bağlı olduğu, TH-2 hücrelerinden salınan IL-3, IL-4, IL-5'in eozinofil ve mast hücre aktivasyonunda gerekli olduğu belirtilmiştir (88). Ayrıca TH-2 sitokinleri IL-3, IL-4 ve IL-5'in IgE üretiminin tetiklenmesi, eozinofil ve mast hücrelerinin aktivasyonu ve inflamasyon bölgesine göçü gibi biyolojik etkileri olduğunu savunarak, allerjik inflamasyonlarda hayati önemleri olduğunu bildiren çalışmalar vardır (89).

Atopik hastalardan alınarak üretilen T-hücre klonlarında IL-4 üretiminde artma ve IFN- γ üretiminde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma olduğu bildirilmiştir (90). Bir başka çalışmada atopik dermatitli atopik keratokonjonktivit hastalarında gözyaşı IL-4 seviyesinin hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği, gözyaşındaki diğer sitokinler ile böyle bir korelasyon olmadığı, bu durumda IL-4 düzeyinin atopik durumun ciddiyetine delalet edebileceği öne sürülmüştür (53). Değişik allerjik kronik göz hastalıklarında T hücre sitokin ekspresyonunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vernal keratokonjonktivitte konjonktiva T hücrelerinde, IL-3, IL-4, IL-5 seviyesinde artış, dev papiller konjonktivitte ise IL-4 ve bir miktarda IL-3 seviyesinde artış, atopik keratokonjonktivitte IL-2 ve IFN- γ düzeylerinde belirgin artış, IL-3, IL-4, IL-5 düzeylerinde ise daha düşük düzeylerde artış saptanmıştır(53). Sonuç olarak atopik keratokonjonktivitte TH-1 hücrelerinin TH-2 hücrelerine göre daha baskın olduğu öne sürülmüştür (53).

IL-4 allerjik konjonktivit gelişiminde önemli rol oynamaktadır, fakat artmış IL-4 düzeyleri ile birlikte allerjik semptom ve bulgular izlenen bazı hastalarda yüksek IgE düzeyi saptanmamıştır. Bu nedenle IL-4 veya TH-2 hücreleri ile IgE arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için yeni çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (91). Anahtar sitokin olan IL-4 düzeylerinde artış saptanan allerjik konjonktivitli hastalar, IFN- γ , IL-2 ve IL-13 açısından değerlendirilmiş ve hastalarda kan ve konjonktiva hücre örneklerinde saptanan lenfositlerin TH-2 tipi lenfosit olduğu görülmüştür (19). IL-4'ün MHC sınıf II aktivitesini artırmak (92), IgG1 ve IgE'yi indüklemek (93, 94), mast hücre (95) ve T-lenfosit büyüme faktörü (96) olarak rol oynamak gibi birçok fonksiyonu mevcuttur. İnsan ve rat IL-4

sitokinlerinin IgE sentezini indükleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir (94). IL-4'ün mast hücre proliferasyon ve değişimini indükleyici etkisi de bildirilmiştir (95). IL-4'ün tip I hipersensitivitede en önemli sitokin olduğu ve atopi patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda IL-4 düzeyi saptamamızın nedeni de bu durumdur. IFN γ 'nin insan B lenfositlerinden IL-4'ün indüklediği IgE sentezini önleyici etkisi vardır (97). Bu nedenle atopik dermatiti olan atopik keratokonjonktivit ve vernal keratokonjonktivitli hastaların göz yaşlarında azalmış IFN γ düzeylerinin atopik dermatitli hastalardaki artmış IgE üretiminin nedeni olabileceği düşünülmüştür (98).

Muhtemelen mevsimsel allerjik konjonktivitte IL-4 mast hücrelerinden salınmaktadır, çünkü konjonktivaya lökosit infiltrasyonunun olmadığı öne sürülmüştür (99). Atopik keratokonjonktivit gibi kronik oküler allerjisi olan hastalarda konjonktiva epitelinde belirgin yardımcı T-lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu gözlemlenmiş, bu nedenle atopik keratokonjonktivit ve vernal keratokonjonktivit hastalarında gözyaşı IL-4 salınımının temel olarak TH hücrelerinden olduğu düşünülmüştür (100). Allerjik konjonktivitli hasta ve normal kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada belirgin IL-4 düzeyi farklılığı gözlemlenmiş, kontrol grubu deneklerde serum düzeylerine benzer düzeylerde gözyaşı IL-4 düzeyleri saptanmış, allerjik konjonktivitli hastalarda ise serum düzeylerinin üzerinde gözyaşı IL-4 düzeyleri saptanmış, bunun allerjik reaksiyonun lokal olarak oküler yüzeyde gerçekleştiği ihtimalini düşündürdüğü belirtilmiştir (53). Vernal keratokonjonktivitli hastalar ve normal kontrol grubu serum ve gözyaşı IL-4 düzeylerinin sandviç ELISA testiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, vernal keratokonjonktivitli grupta serum ve gözyaşı IL-4 seviyeleri kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yükselmiş tedavi öncesi IL-4 düzeyleri saptanmıştır. Ancak üç haftalık olopatadin tedavisi sonrası belirlenen IL-4 düzeyleri kontrol grubu seviyelerine inmemekle birlikte tedavi öncesi düzeylerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Semptomlar ve bulgularda da tedavi öncesi dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bu durum üç haftalık olopatadin tedavisinin IL-4 düzeyleri, semptomlar ve

bulgular üzerine etkinliğini ortaya koymaktadır. Ancak kontrol grubuna göre hala farklı olan parametreler ya tedavi süresinin ya da etkinliğinin yeterli olmadığını düşündürmektedir.

IL-5, içerdiği disülfid bağı homodimerik glikoprotein nedeniyle farklı bir T-hücre sitokinidir, eozinofillerle bazofiller üzerinde etkilidir (9). IL-5'in eozinofil üretim ve aktivasyonu üzerindeki etkisi astım ve diğer eozinofilik hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef olmasına neden olmuştur (9). Allerjik kornea hasarı patogenezinde eozinofilin merkezi bir rol oynadığını öne süren çalışmalar vardır (102, 103). Doku eozinofilleri allerjik hastalıklarda sitokinlerin yanı sıra epitelyotoksik mediatörler de salgılar (13). Atopik keratokonjonktivit ve vernal keratokonjonktivit gibi proliferatif keratokonjonktivite neden olan hastalıklarda gözyaşında allerjik konjonktivitli ve kontrol grubu hastalarına göre artmış düzeylerde IL-5 saptanmıştır (53). Aynı çalışmada gözyaşı IL-5 düzeyinin proliferatif oküler hastalıklarda klinik durumu belirlemek ve bunları proliferatif olmayan allerjik hastalıklardan ayırmak için kullanılabilceği bildirilmiştir (53). Bizim çalışmamız da bu bulguyu desteklemektedir; çalışmamızdaki proliferatif olmayan allerjik konjonktivitli hastaların ve kontrol grubundaki gözlerin tedavi öncesi ve sonrası IL-5 düzeyleri sıfır olarak saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmada kontrol grubu ve allerjik hasta grubunda düşük de olsa IL-5 seviyesinin saptanması; bizim çalışmamızda ise aynı gözyaşı toplama yöntemi ve IL-5 kitleri kullanılmasına rağmen hem kontrol grubu hem de allerjik konjonktivitli grupta IL-5'in belirlenebilme limitinin altında olması aydınlatılması gereken bir diğer noktadır (53). Histopatolojik çalışmalarda vernal keratokonjonktivitteki konjonktiva stroma infiltrasyonlarının temel olarak eozinofil ve mast hücrelerini içerdiği gösterilmiş olup, bu histopatolojik değişikliklerin artmış gözyaşı IL-5 düzeylerine neden olabileceği görüşü savunulmuştur (56). Mevsimsel allerjik konjonktivitli hastalardan alınan 'brush' sitoloji örneklerinde kontrol grubundan farklı olarak sadece lenfosit hücrelerinin saptanmış olması da bu hastalık patogenezinde IL-5 ve dolayısı ile eozinofillerin rol almadığı görüşünü desteklemektedir (19). In vivo çalışmalarda eozinofili indüksiyonu için IL-5 gen ekspresyonun yeterli olduğu ortaya konulmuştur (9). Ayrıca idiopatik hipereozinofili (104) ve eozinofilik-miyalji sendromunda (105) da

IL-5 düzeylerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Artmış IL-5 düzeyleri dolaşımdaki eozinofillerin adezyon kapasitesini artırır ve eozinofil inflame dokulardaki damar duvarına tutunur (106). Dokulara eozinofil infiltrasyonu sıklıkla diğer lökositlerden bağımsız olarak gerçekleşir, bu durum muhtemelen IL-5 ile ilgili ayrı bir mekanizmanın varlığı ile açıklanabilir (9). Günümüzde eozinofili ile ilgili olarak IL-3, IL-5 ve GM-CSF'in rol aldığı düşünülürken, spesifik eozinofiliden temel olarak IL-5'in sorumlu olduğu öne sürülmektedir (9).

Parazitik infestasyonlarda, allerjik hastalarda IgE artışı ve eozinofiliye, artmış IL-4 ve IL-5 üretimi de eşlik eder. IL-5 üretimi ve eozinofilik differansiasyon IL-4 tarafından artırılmaktadır (107). Fonksiyonel ve yapısal çalışmalar da IL-4 ve IL-5'in koordine regülasyonu konsepti varlığını desteklemektedir. Diğer yandan primer bağışıklık eksikliği sendromunda selektif olarak IL-4 üretiminde problem varken, IL-5 ve diğer sitokinlerin üretimi normaldir (108). Ayrıca lösemik Sezary hücrelerinde IL-4'te artış, IL-5'te azalma saptanmıştır (109). Psöryaziste de IL-4 ekspresyonu yokken, IL-5 ve diğer sitokinlerin varlığı saptanmıştır (110). Yani IL-4 ve IL-5'in koordine regülasyonu konseptinin olduğu hastalıkların yanı sıra IL-4 ve IL-5'in dissosiyasyon regülasyonu saptanan hastalıklar da belirlenmiştir. Bizim sonuçlarımız da, olgu sayısı yeterli olmamakla birlikte mevsimsel allerjik konjonktivitte IL-4 ve IL-5'in dissosiyasyon regülasyonu olabileceğini düşündürmektedir.

IL-4 TH-2 hücrelerinin gelişiminde ve TH-2 sitokinlerinin (IL-4, IL-5 gibi) üretiminde önemli rol oynar, fakat IL-5 üretimi için mutlak şart değildir. In vitro ve in vivo bazı parazitik infestasyonlarda IL-2 tarafından selektif olarak indüklenen IL-5 üretiminde artış rapor edilmiştir (111, 112). IL-4 ve IL-5 üretiminin ayrı ayrı regüle edildiği klinik durumların varlığı bu iki sitokinin ekspresyonunu içeren yollarla, allerjik hastalıklarda T hücrelerinin biyolojisi ile ilgili yapılacak yeni çalışmalar bu iki sitokinin selektif indüksiyon mekanizmasını açıklığa kavuşturacaktır.

Bazal gözyaşındaki protein konsantrasyonunun uyarılmış gözyaşındakinden farklı olduğu bilinmektedir (113). Göze mekanik olarak dokunulduğunda stimülasyon oluşur, bu nedenle bazal gözyaşı göze filtre uygulaması veya iğne aspirasyonu yoluyla elde edilir. Kapiller tüp

kullanılarak alınan gözyaşı uyarılmış gözyaşı olarak kabul edilmektedir (113). Bu çalışmada elimizdeki imkanlar ölçüsünde ve literatürde daha fazla tercih edilen yöntem olması nedeniyle uyarılmış gözyaşı alma yöntemi tercih edilmiştir. Birçok araştırmacı uyarılmış gözyaşında albumin, transferrin (114), immünoglobulin (115) ve sitokinlerin (116) konsantrasyonlarının dilusyona bağlı olarak daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak, gözyaşı sitokin konsantrasyonunun gözyaşı toplama tekniğine bağlı olması nedeniyle, sitokin konsantrasyonları yerine sitokin oranlarının (TH-2 / TH-1 sitokin oran gibi) analizinin birçok hastalık durumunun değerlendirilmesinde daha güvenilir sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür (113). Bizim çalışmamızda belirlenemeyen düzeylerdeki IL-5 düzeylerinin proliferatif olmayan bir keratokonjonktivit olan allerjik konjonktivitte IL-5'in eozinofilik aktivitesi ile orantılı olarak düşük olmasının yanısıra, uyarılmış gözyaşındaki bu dilusyona bağlı olabileceği de düşünülebilir. Aynı şekilde IL-4 düzeylerinin bu dilusyona rağmen kontrol grubuna nazaran yüksek olarak saptanması allerjik konjonktivit hastalarında IL-4'ün patogeneizde IL-5'e nazaran daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir. Allerjik konjonktivitte IL-5 seviyesi ve eozinofilik aktivitede düşüklük olabileceğini düşündüren bir diğer klinik durum ise bu hastalarda kornea tutulumunun (keratopati) olmaması veya düşük düzeylerde olmasıdır.

Allerjik hastalıkların primer medyatörü olarak tanımlanan histamin akut vasküler etkisiyle hiperemi ve ödeme neden olmaktadır, bunun yanı sıra histaminin pruritojenik etkisi de mevcuttur (117). Histaminin oküler yüzey epitelinden mukoz ve seröz sıvı salınımını da artırdığı bilinmektedir (118). Histaminin diğer bir rolü ise insan konjonktiva epiteli hücrelerinden proinflamatuvar sitokin sentez ve salınımını uyarmaktır (63); bu allerjik hastalıkların ilaçla tedavisinde yeni bir hedef oluşturmuştur. Birinci jenerasyon antihistaminikler bu cevabı yeterince baskılamazken, yeni jenerasyon antihistaminikler (emedastin ve levokabastin gibi) sitokin inhibisyonuyla klinik etkinlik bakımından daha üstün bir etki göstermiştir. Bu durum olopatadinin bir insan konjonktiva mast hücre degranülasyon inhibitörü ve antihistaminik olarak, H₁ reseptör affinitesinden beklenden daha yüksek klinik etkinlik açıklamalarından biri olabilir. Oküler olarak

kullanılan antihistaminikler arasında ketotifen, klorfeniramin, feniramin, difenhiramin, antazolin ve levokabastin olup, bunlar yüksek H₁ reseptör affinitesi gösterirler (48). Olopatadinin H₁ reseptörlerine afinitesi feniramin, antazolin, levokabastin ve difenhidramine benzer, buna ek olarak H₂ reseptörlerine gösterdiği afinite ketotifen, antazolin, levokabastin, feniramin ve difenhidraminden fazladır (48). H₂ reseptör antagonistlerinin allerjik konjonktivit üzerine herhangi bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (119). İnsan oküler yüzeyinde H₃ reseptör varlığı saptanamamıştır (118). Difenhidramin, klemastin, ketotifenin insan konjonktiva mast hücreleri üzerine bifazik etki gösterdiği ve olopatadine nazaran daha yüksek membran yüzey basıncı değişikliklerine neden oldukları bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da olopatadinin hastaların tümünde kaşıntı, sulanma, batma hissi ve konjonktiva hiperemisi gibi histamin salınımından kaynaklanan problemleri azalttığı gözlenmiştir.

Mast hücrelerinin tip I hipersensitivite reaksiyonunda primer rol oynaması nedeniyle, oküler allerji tedavisinde mast hücre stabilizatörleri kullanılabilir (118). Mast hücrelerinden salınan medyatörler çevre dokulardan kemoatraktan maddelerin salınımında, T hücre ve eozinofil gibi hücre infiltrasyonunu artırarak inflamasyonun idamesinde önemli rol oynamaktadır (52). Olopatadin mast hücrelerini stabilize ederek histamin salınımının %90'ını inhibe eder, yapılan çalışmalarda olopatadinin mast hücre stabilizatör etkisini gösterdiğinden çok daha yüksek dozlarda hücre toksisitesine neden olduğu bu nedenle geniş bir güvenlik marjına sahip olduğu ortaya konulmuştur (41, 48, 50). Ayrıca adrenerjik, dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerle etkileşim göstermemesi nedeniyle yan etki potansiyeli taşımamaktadır (41). Olopatadinin antiallerjik ve insan konjonktiva mast hücre stabilizatör etkisi ile birlikte selektif antihistaminik aktivitesi nedeniyle allerjik konjonktivitte profilaktik ve terapötik olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (41). Mast hücreleri daha önceden sentezlenip depolanmış proinflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra yeni proinflamatuvar mediyatörleri de sentezlemektedir. Olopatadin daha önce sentezlenip depolanan veya yeni sentezlenen medyatörlerin salınımı konusunda selektif davranmaz, bu durum olopatadinin güçlü mast hücre stabilizatör etkisini ortaya koymaktadır (48). Olopatadinin histamin salınımını inhibe edici

etkisine paralel olarak mast hücrelerinden TNF α salınımını da inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu etkinin ilacın uzun etkisini açıklayabilecek mekanizmalardan biri olabileceği, ayrıca allerjik konjonktivitle kronik inflamasyonu sınırlayıcı etkisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (52). Bizim sonuçlarımız olopatadinin mast hücre stabilizasyonu yoluyla mast hücrelerinden histaminin ve IL-4'ün salınımını azalttığı ve hem antihistaminik etkisiyle, hem de mast hücre proliferasyonunu sağlayan ve IgE'yi indükleyen IL-4'ün seviyesini düşürerek semptom ve bulguları azaltmış olabileceğini düşündürmektedir.

Olopatadinin konjonktiva, episklara ve siliyer cisim gibi tüm vasküler yataklarda hiperemiyi azalttığı bildirilmiştir (50). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastalarda konjonktiva eritemi bulgusunda azalma izlenmiştir. Olopatadin düşük yüzey aktivitesi ve sınırlı biyolojik membran yüzey etkileşimi kapasitesi nedeniyle membran lizisi aktivitesi olmayan bir topikal oküler antiallerjik ajandır (120). Literatürde herhangi bir yan etki veya ilaçla ilgili bir irritasyon rapor edilmemiştir (51, 121). Bizim çalışmamızda da hastalar olopatadin kullanımı ile ilgili irritasyon veya intolerans bildirmemişlerdir.

Bu çalışmada özetle; IL-4'ün allerjik konjonktivit patogenezinde önemli rol oynayan TH-2 hücre sitokini olduğu, IL-5'in ise bu hastalığın patogenezinde rol almadığı düşünüldü. Ayrıca olopatadinin allerjik konjonktivit tedavisinde etkin, yan etkiye neden olmayan, iyi tolere edilebilen bir terapötik ajan olduğu düşünülmeyle birlikte IL-4 düzeylerinin kontrol grubu düzeylerine inmemesi, bulgu ve semptomların tam olarak düzelmemesi nedeniyle olopatadinin mutlak mast hücre stabilizasyonu yapamadığı veya IL-4'ün salınımının kısmen de olsa histamin dışı nedenlerle olabileceği sonucuna varıldı.

VII. KAYNAKLAR

1. Allansmith MR, Abelson MB. Ocular allergies. Smolin G, Thoft RA (editors). *The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*. 1. Baskı. Boston: Little Brown, 1983: 241-243.
2. Leonardi A. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1993; 228: 21-23.
3. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olpatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 52-55.
4. Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF, Schwartz LB. Human conjunctival mast cells: Distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 34-40.
5. Leonardi A. Role of histamine in allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 18-21.
6. Abe Y, Ogino S, Irifune M, Imamura I, Fukui H, Wada H, Matsunaga T. Histamine content, synthesis and degradation in human nasal mucosa and lung of guinea-pigs treated with toluene diisocyanate (TID). *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 132-136.
7. Church MK, McGill JL. Human ocular mast cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(5): 419-422.
8. Walsh GM, Hartnell A, Wardlaw AJ, Kurihara K, Sanderson CJ, Kay AB. IL-5 enhances the in vitro adhesion of human eosinophils, but not neutrophils, in a leucocyte integrin (CD 11/18)-dependent manner. 1990; 71: 258-265.
9. Sanderson CJ. Interleukin-5, Eosinophils, and Disease. *Blood* 1992; 79: 3101-3109.
10. 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.
11. Secchi A, Leonardi A, Abelson M. The role of eosinophil cationic protein (ECP) and histamine in vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1995; 3 (1): 23-28.

12. Trocme SD, Aldave AJ. The eye and the eosinophil. *Surv Ophthalmol* 1994; 39 (3): 241-252.
13. Hingorani M, Calder V, Jolly G, Buckley RJ, Lightman SL. Eosinophil surface antigen expression and cytokine production vary in different ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 821-830.
14. Rocha G, Baines G. The immunology of the eye and its systemic interactions. *Crit Rev Immunol* 1992; 12 (3,4): 81-100.
15. Wardlaw AJ, Kay AB. The role of the eosinophil in the pathogenesis of asthma. *Allergy* 1987; 42: 321-335.
16. Schroeder JT, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995; 50: 463-472.
17. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1983; 7: 145-173.
18. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 817-824.
19. Fujishima H, Shimazaki J, Takeuchi T, Saito I, Tsubato K. Interleukin-4 and IgE in Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Ophthalmologica* 1996; 210: 325- 328.
20. Fujishima H, Saito I, Takeuchi T, Shinozaki N, Tsubota K. Characterization of cytokine mRNA transcripts in conjunctival cells in patients with allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:1350-1357.
21. Romagnani S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol* 1995; 15: 121-127.
22. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (editors). Cytokines. Cellular and Molecular Immunology. 3. Baskı. Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1997: 250-277.
23. Roitt I, Brostoff J, Male D(editors). Cytokines and cytokine receptors. Immunology. 6. Baskı. Barcelona: Mosby, 2001: 119-129.
24. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Parslow TG, Stites DP, Terr AI, et al (editors). Medical Immunology. 10. Baskı. New York: Mc Graw Hill, 2001: 148-166.

25. Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extend? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 223-40.
 26. Fujishima H. Respiratory syncytial virus may be a pathogen in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2002 Mar; 21(2 Suppl 1): 39- 45.
 27. Sugar J. Cornea and external disease. Yanoff M, Duker JS (editors). *Ophthalmology*. Barcelona: Mosby International Ltd. 1999: 5. 1. 1-22.
 28. Bron AJ, Mengher LS, Davey CC. The normal conjunctiva and its responses to inflammation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985; 104: 424-435.
 29. Smolin G. The defence mechanism of the outer eye. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985; 104: 363-366.
 30. Raeburn D, Webber SE. Proinflammatory potential of the airway epithelium in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 2226-2233.
 31. Stock EL, Pendleton RB. Pharmacological treatment of ocular allergic diseases. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 47-58.
 32. Löfkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 1007-1107.
 33. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.
 34. Azevedo M, Castel-Branco MG, Oliveira JF, Ramos E, Delgado L, Almeida J. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 689-694.
 35. Lightman S. Therapeutic considerations: symptoms, cells and mediators. *Allergy* 1995; 50 (21 Suppl): 10-13.
 36. Friedlaender MH. Management of ocular allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 212-222.
-

37. Easty DL, Rice NSC, Jones BR. Clinical trial of topical disodium cromoglycate in vernal kerato-conjunctivitis. *Clinical Allergy* 1972; 2: 99-107.
38. Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 303-308.
39. Cerqueti PM, Ricca V, Tosca MA, Buscaglia S, Ciprandi G. Lodoxamide treatment of allergic conjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 185-189.
40. Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, et al. Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1135-1138.
41. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell D, et al. The in vitro and in vivo ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/antihistaminic agent. *J Ocular Pharmacol* 1996; 12: 389-400.
42. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, Spellman JM, Xu S, Sharif NA. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 541-545.
43. Ohshima E, Otaki S, Sato H, Kumazawa T, Obase H, Ishii H, et al. Synthesis and antiallergic activity of 11-(aminoalkylidene)-6, 11-dihydrodibenz[b,e]oxepin derivatives. *J Med Chem* 1992; 35: 2074-2084.
44. Ishii H, Kitamura S, Ohmori K. Inhibitory effect of KW-4679 on allergic models in rats. *Jpn J Pharmacol* 1991; 55 (Suppl 1): 375-381.
45. Ishii H, Manabe H, Sasaki Y, Satoh H, Tamura T, Ohmori K. Pharmacological properties of a new antiallergic agent KW-4679. *Jpn J Pharmacol* 1988; 46(Suppl 1): 284-289.
46. Nonaka H, Ishii A, Kase H. Effect of KW-4679, a novel antiallergic agent, on histamine H₁ receptor. *Jpn J Pharmacol* 1993; 61 (Suppl 1): 248-253.
47. Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H₁-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12: 401-407.
-

48. Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM, Characterization of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of olopatadine (AL-4943A), a novel drug for treating ocular allergic disease. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1252-1261.
49. Abelson MB, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 797- 804.
50. Deschenes J, Discepolo M, Abelson M. Comparative evaluation of olopatadine ophthalmic solution (0.1%) versus ketorolac ophthalmic solution (0.5%) using the provocative antigen challenge model. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 47-52.
51. Artal MN, Luna JD, Discepolo M. A forced choice comfort study of olopatadine hydrochloride 0.1% versus ketotifen fumarate 0.05%. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 64-65.
52. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Olopatadine inhibits TFN α release from human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 504-508.
53. Uchio E, Ono Y, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon- γ , 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.
54. 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.
55. 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.
56. Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ and Lightman SL. The role of conjunctival epithelial cells in chronic ocular allergic disease. *Exp Eye Res* 1998; 67: 491-500.
57. 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.
58. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SL. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3493-3504.

59. Bittleman DB, Casale TB. Allergic models and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-76.
60. Trocme SD, Gleich GJ, Kephart GM, Zeiske JD. Eosinophil granule major basic protein inhibition of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 68: 271-280.
61. Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin P, Heusser C, Holgate ST, et al. Immunolocalisation of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitis subject. *J Immunol* 1993; 151: 3853-3865.
62. Leonardi A. The central role of conjunctival mast cells in the pathogenesis of ocular allergy. *Curr Allergy Astma Rep* 2002 Jul; 2(4): 325-331.
63. 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.
64. Weimer LK, Gamache DA, Yanni JM. Histamine stimulated cytokine secretion from human conjunctival epithelial cells: inhibition by the histamine H1 antagonist emedastine. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 288-293.
65. Takizawa H, Ohtoshi T, Kikutani T, Okazaki H, Akiyama N, Sato M, et al. Histamine activates bronchial epithelial cells to release inflammatory cytokines in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 260-267.
66. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Korner M. Properties and roles of the three subclasses of histamine receptors in brain. *J Exp Biol* 1986; 124: 203-224.
67. Proud D, Sweet J, Stein P, Settiple RA, Kagey-Sobotka A, Friedlaender MH. Inflammatory mediator release on conjunctival provocation of allergic subject with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 896-905.
68. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, DePaoli M, Secchi AG, Plebani M. Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 151-158.
69. Raizman MB. Results of a survey of patients with ocular allergy treated with topical ketorolac tromethamine. *Clin Ther* 1995 ; 17: 885-890.
-

70. Prete GD, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D, et al. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140: 4193-4198.
71. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Paliard X, Banchereau J, et al. IgE production by normal human B-cells induced by alloreactive T-cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- γ . *J Immunol* 1988; 141: 1218-1224.
72. Leonardi A, DeFranchis G, Zancarano 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.
73. Friedlander MH. Conjunctivitis of allergic origin: Clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 105-114.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Maggi E, Biswas P, Del Preto G, Parronchi P, Macchia D, Simonelli C, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 1991; 146: 1169-1174.
78. 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.
79. Collin HB, Allansmith MR. Basophils in vernal conjunctivitis in humans: an electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 16: 858-865.
80. 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.

81. Abu El-Asrar AM, Aelst IV, Al-Mansouri S, Missotten L, Opdenakker G, Geboes K. Gelatinase B in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1505-1511.
82. Okada S, Kita H, Geoga TJ, Gleich GJ, Leiferman KM. Migration of eosinophils through basement membrane components in vitro: role of matrix metalloproteinase-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 519-528.
83. Walsh GM, Mermod JJ, Hartness A, Kay AB, Wardlaw AJ. Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1-stimulated human umbilical vascular endothelial cells is alpha4beta1 (very late-antigen-4) dependent. *J Immunol* 1991; 146: 3419-3423.
84. 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.
85. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R, et al. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5 granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 1-8.
86. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-3734.
87. Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JJ, Holgate ST, Roche WR. The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 995-1001.
88. Peltz G. A role for CD4⁺ T-cell subsets producing a selective pattern of lymphokines in the pathogenesis of human chronic inflammatory and allergic diseases [review]. *Immunol Rev* 1991; 123: 23- 35.
89. Nicola NA. Guidebook to cytokines and their receptors. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 817-824.
90. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today* 1990; 11: 316-321.

91. Virtanen T, Maggi E, Manetti R, Piccinni MP, Sampognano S, Parronchi P, et al. No relationship between skin infiltrating Th2-like cells and allergen-specific IgE response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 411-420.
92. Noelle R, Kramer PH, Ohara J, Uhr JW, Vitetta ES. Increased expression of Ia antigens on resting B cells. An additional role for B-cell growth factor. *Proc Natl Acad Sct USA* 1984; 81: 6149-6153.
93. Vitetta ES, Ohara J, Myers CD, Layton JE, Krammer PH, Paul WE. Serological, biochemical, and functional identity of B-cell-stimulatory factor 1 and b cell differentiation factor for IgG1. *J Exp Med* 1985; 162: 1726-1731.
94. Coffman RL, Carty J. A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon- γ . *J. Immunol* 1986; 136: 949-954.
95. Hamaguchi Y, Kanajura Y, Fujita J, Takeda S, Nakano T, Tarui S, et al. Interleukin-4 as an essential factor for in vitro clonal growth of murine connective tissue-type mast cells. *J Exp Med* 1987; 165:268-273.
96. Fernandez-Botran R, Kramer PH, Diamenstein T, Uhr JW, Vitetta ES. B-cell stimulatory factor 1 (BSF-1) promotes growth of helper T cell lines. *J Exp Med* 1986; 164: 580-593.
97. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Paliard X, Banchereau J, et al. IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- γ . *Immunol* 1988; 141: 1218-1224.
98. Werhmann W, Reihold U, Pawelec G, Wernet P, Krysel HW. In vitro generation of IFN-gamma in relationship to in vivo concentration of IgE and IgG subclasses and Fce R_L/CD23 positive circulating lymphocytes in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereal (Stockh)* 1989; 144 :127-130.
99. Anderson DF, Macleod JDA, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST. Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leukocyte infiltration. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1060-1066.
100. Foster CS, Rice BA, Dutt JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991; 98:1190-1196.
-

101. Fujishima H, Saito I, Takeuchi T, Tsubota K. Immunological characteristics of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 244-248.
102. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 57-63.
103. Santos CL, Huang AJ, Abelson MB, Foster CS, Friedlander M, McCulley JP. Efficacy of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution in resolving corneal epitheliopathy associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 488-497.
104. Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, Weller PF, Silberstein D, Sheffer AL, et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989; 170: 343-348.
105. Owen WF Jr, Peterson J, Sheff DM, Folkert RD, Anderson RJ, Corson JM, et al. Hypodense eosinophils and interleukin 5 activity in the blood of patients with the eosinophilia-myalgia syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8647-8651.
106. Yanni JM, Sharif NA, Gamache DA, Miller ST, Weimer LK, Spellman JM. A current appreciation of sites for pharmacological intervention in allergic conjunctivitis: effects of new topical ocular drugs. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 33-37.
107. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kohler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. *Nature* 1993; 362: 245-248.
108. Bacchetta R, de Waal Malefijt R, Yssel H, Abrams J, de Vries JE, Spits H, Roncarolo MG. Host-reactive CD4⁺ and CD8⁺ T cell clones isolated from a human chimera produce IL-5, IL-2, IFN-gamma and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor but not IL-4. *J Immunol* 1990; 144: 902-908.
109. Tandler CL, Burton JD, Jaffe J, Danielpour D, Charley M, McCoy JP, et al. Abnormal cytokine expression in Sezary and adult T-cell leukemia cells correlates with the functional diversity between these T-cell malignancies. *Cancer Res* 1994; 24: 2377-2382.
110. Mosmann TR, Schumacher JH, Street NF, Budd R, O'Garra A, Fong TA, et al. Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4⁺ T cells. *Immunol Rev* 1991; 123: 209-229.
-

111. Bohjanen PR, Okajima M, Hodes RJ. Differential regulation of interleukin 4 and interleukin 5 gene expression: A comparison of T-cell gene induction by anti-CD3 antibody or by exogenous lymphokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5383- 5387.
112. Cheever AW, Finkleman FD, Caspar P, Heiny S, Macedonia JG, Sher A. Treatment with anti-IL-2 antibodies reduces hepatic pathology and eosinophilia in *Schistosoma mansoni*-infected mice while selectively inhibiting T cell IL-5 production. *J Immunol* 1992; 148: 3244- 3248.
113. Cook EB, Stalh JL, Lowe L, Chen R, Morgan E, Wilson J, et al. Simultaneous measurement of six cytokines in a single sample of human tears using microparticlebased flow cytometry: allergics vs non-allergics. *J Immunological Methods* 2001; 254: 109-118.
114. Stuchell RN, Feldman JJ, Farris RL, Mandel ID. The effect of collection technique on tear composition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 374-377.
115. Fullard J, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1119-1126.
116. Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. Inflammatory cytokines in normal human tears. *Curr Eye Res* 1998; 17: 673-676.
117. Friedlander MH. Ocular allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (editors). *Allergy: Principles and practice*. 2. Baski, St Louis: Mosby, 1988: 1469-1480.
118. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 115-132.
119. Woodward DF, Ledgard SE, Nieves AL. Conjunctival immediate hypersensitivity: Re-evaluation of histamine involvement in the vasopermeability response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 57- 63.
120. Brockman H, Graff G, Spellman J, Yanni J. A comparison of the effects of olopatadine and ketotifen on model membranes. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 10-15.
121. Berdy GJ, Spangler DL, Bensch G, Berdy SS, Brusatti RC. A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and ketatifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the conjunctival antigen challenge model. *Clin Ther* 2000; 22: 826-833.

VIII. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Malatya'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve aynı fakülteden 1999 yılında mezun oldum. 1999 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ