

Korneanın İmmün Hastalıkları ve Kornea Transplantasyonundaki İmmünolojik Sorunlar

Özden ÖZDEMİR*

Göz yüzeyinde immün sisteme ait çeşitli bozukluklar görülebilir. Konjonktiva kan damarlarından ve lenfatiklerden zengindir. Mukoz membranlardaki lenfoid doku konjonktivada da vardır. Konjonktivada IgA, G, M bulunur. IgG ve IgA daha düşük oranda korneada da vardır. Sklera ve limbusta var olan kollajen, kollagen doku hastalıklarında tutulma nedenini açıklar.

Tip I allerjik reaksiyon, çevre antijenlerine karşı gelişen ani hipersensitivite reaksiyonudur. Allerjik atopik vernal konjonktivitlerde bu mekanizma söz konusudur. Tip II allerjik reaksiyon dokuya bağlanan antikor ve kompleman yanıtıyla karakterizedir. Mooren pemphigus vulgaris, sikatrisiyel pemfigoid, korneal immün halkalar, dermatitis herpetiformis bu gruptandır. Tip III dolaşan immün komplekslerin meydana getirdiği immünolojik reaksiyondur. Mooren, Pemfigoid, Stevens Johnson sendromunda tip III mekanizmalar söz konusudur. Tip IV, T-lenfositleriyle oluşan diskiform keratit, allogreft rejeksiyonu, fliktenilosis, vernal konjonktivit ve dev papiller konjonktivitte geçerli olan yoldur.

GÖZ YÜZEYİNİN ATOPİK HASTALIKLARI

Atopik Keratokonjonktivit

Herediterdir, kronik seyir gösterir. Deri lezyonları, astım ürtiker, migren, rinit gibi yakınmalar vardır. Beraberinde çeşitli göz yüzeyi ve lentiküler anomaliler vardır. Ektoderm kökenli kapak ve göz oluşumları arasındaki ortak embriyolojik ilişki ve anatomik yakınlık patogeneizde açıklayıcıdır.

Atopik dermatit ile göz yüzeyi hastalığı (keratokonjonktivit) arasındaki ilişkiyi ilk kez 1953'de Hogan ortaya attı. Atopik dermatitte göz tutulumu %25'tir. Çocuklukta göz tutulumu nadirdir. Genellikle 30'lu yaşlar-

da semptomlar kaybolur ama şiddetli olgularda ileri yaşlara kadar devam edebilir.

Klinik

Semptomlar yılboyu devam eder. Hatta kışın daha kötüdür. Kaşıntı en belirgin yakınmadır, Yanma, batma, mukoid sekresyon görülebilir. Stafilokoksik blefarit atopik dermatitden etkilenmiş kapak zemininde kolayca yerleşir. Konjonktiva soluktur. Üst ve alt tarsta papiller hipertrofi vardır. Jelatinöz limbal nodüller de oluşur. Özellikle alt forniks konjonktivasında skarlaşma görülür.

Erken belirti alt 1/3 korneada punktat epitelyal keratittir. Kronik atopik konjonktivitte yüzeyel ve derin vaskülarizasyon gelişir. Nadir olgularda pannüs oluşumu ve stromal vaskülarizasyon görülebilir. Kornea değişiklikleri keratinizedir ve kirpik kenarlarına bağlıdır. Eğer bandaj yumuşak lens ile kapak kornea teması önlenirse kornea bulgularında iyileşme olur. Diğer kornea bulguları İntraepitelyal mikrokistler, psödogerontokson, Horner Trantas noktaları, ülserler, marjinal ülserler, saydam, limbal epitel inklüzyon kistleri, entropiyum ve trikiyasis sonucu kornea yüzeyinde sekonder tutulum olabilir. Atopik dermatit ve keratokonus arasında bir ilişki vardır. Keratokonus erken yetişkin çağlarda, atopik hastalıktan yıllar sonra gelişir. Bu hastalarda genelde kontakt lens intoleransı vardır. %8 olguda lentiküler opasiteler vardır. Erken dönemde polikromatik subkapsüler opasiteler oluşur. Poligonal plaklar şeklindedir. Shield katarakta neden olur. Kronik steroid kullanımı sonucu katarakt gelişimi hızlanır. Lens ekstraksiyonu sonrası retina dekolmanı riski artar. Bu olay kaşımaya bağlı olabilir.

Laboratuvar Bulguları

Temel olarak kazıma preparatlarında eozinofiller vardır. Ama eozinofillerin sayısı vernal konjonktivittekinden daha azdır. Vernal konjonktivitte görülen serbest eozinofil granüller atopik keratokonjonktivitte görülmez. Kazıma preparatlarında mast hücreleri yoktur. Serum ve gözyaşında IgG artar ve eozinofili vardır. Remisyonda serum IgG düzeyleri azalır.

* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, ANKARA

† Türk Oftalmoloji Derneği Çukurova Şubesi Dr. Muzaffer SANDER Yaz Simpozyumu Göz ve immünoloji 7-9 Haziran 1992, ÜRGÜP

Patogenez

Atopik keratokonjonktivitte tip I ve tip IV mekanizmaları rol oynar. Akut ataklarda B hücreleri artar T hücreleri azalır özellikle IgE üretimini kontrol eden T supresör hücreleri düzeyinde bir defekt söz konusudur. Öte yandan atopik dermatitte C AMP düzeylerinde de anomaliler vardır.

Tedavi

Soğuk, vazokonstriktörler, antihistaminikler semptomatik fayda sağlar Kaşıma önlenmelidir. Steroidler semptomatik fayda sağlar ama atopik hastalardaki katarakt riski gözününe alındığında dikkatli kullanılmalıdır. %4 kromolin damlaları semptomların iyileştirilmesinde faydalıdır. Tüm atopik keratokonjonktiviti hastalar kromolin ile tedavi edilmeli ve steroidler akut ataklar için saklanmalıdır Bandaj lensler kapak kenarı problemlerinin korneayı etkilemesini önler.

BÜLLÖZ OKÜLOKUTANÖZ HASTALIKLAR

Hem deri, hem de oküler yüzeyi tutan hastalıklar skatrisiyel pemfigoid, dermatitis herpetiformis, pemfigus vulgaris, Stevens Johnson sendromu, Lyell hastalığı ve Relter sendromudur. Epidermal antijenler, pemfigus antijeni, pemfigoid antijeni, laminin, tip IV kollajeni skuamöz epitei hücrelerinde gözlenmiştir.

Skatrisiyel pemfigoid

Tip II reaksiyonu sonucu gelişir, 60 yaş üstünde gözlenir. Kadınlar erkeklerden 2 kez sık etkilenir. Subepitel bül oluşur, akantoliz sonucu büllelerin yeri fibröz doku ile dolar ve mukozada kısılma gelişir. Skatrisiyel pemfigoid göz tutulumu %34 olguda skatrizan konjonktiva değişiklikleri %88 olguda gözlenir. Oral mukozada sıklıkla tutulur. Nazal, esophageal, anal ve genital mukozada daha nadiren tutulur. Deri lezyonları %50'den az olguda saptanır. Baş-boyun en sık tutulan kutanöz bölgelerdir.

Klinik

Kronik ilerleyici seyirlidir. Konjonktivada enjeksiyon, papilla formasyonu, kemozis, ülserasyon ve veziküller gözlenir. Başlangıçta skatrisiyel pemfigoid tek taraflıdır, zamanla iki taraflı olur. Alt forniksde kısılma ile başlar. Tarsal konjonktivada ince subepitelyal skarlaşma gelişir. Kronik konjonktiviti yaşlı hastalar bu yönden dikkatli izlenmelidirler. Hastalık ilerledikçe kronik konjonktiviti topikal lubrikan, antibiyotik, antiviral ve steroidlere dirençli hale gelir. Önce subepitel skar dokusu genişler ve alt forniksde kısılmaya neden olur. Bulber konjonktiva'daki goblet hücrelerinin kaybıyla ve aköz sekresyon yapan lakrimal bez duktuslarının skatrizasyonu ile kuru göz gelişir.

Kornea, gözyaşının bozulması yanında kapak değişiklikleri sonucunda etkilenir. Sembelfaron ve entropiyum gelişir. Triklisis ve şiddetli olgularda exposure keratit sonucu epitel bozulur. Gözyaşı bozukluğu trikiyasıs, exposure keratopati sonucu keratinizasyon, vaskülarizasyon, steril stromal erime, enfeksiyöz ülserasyon ve perforasyon gelişebilir.

Foster hastalığı 4 evreye ayırmıştır.

- Evre I. Konjonktival inflamasyon, rose-bengal ile konjonktivada boyanma, subepitelyal fibrosis
- Evre II. Konjonktivada kısılma (alt forniksde)
- Evre III. Forniksde darlık ve daha fazla sembelfaron, keratopati, trikiyasıs kornea vaskülarizasyonu ve göz yaşı anomalileri
- Evre IV. Ciddi keratokonjonktivitis sicca, keratinizasyon, ankiloblefaron

Histopatoloji

Subepitelyal bülleler, epitel ve substantia propria'da lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan kronik inflamatuvar reaksiyon oluşur. Goblet hücrelerinde azalma olur. İleri olgularda konjonktiva epitelinde parakeratinize/keratinize durum oluşur. Epitelde mitoz artmıştır. Subepitelyal fibrosis konjonktivada fibrosise neden olur. Konjonktiva ve epitelinde desmazomlarda artış olur. İmmünosupresif alanlarda desmazomlarda azalma oluşur. Bazal lamina ve lamina propriada kalınlaşma olur.

Patogenez

Klasik olarak bazal membranda Ig ve/veya kompleman depozisyonu olmaktadır. En sık IgG olmakla birlikte IgG ve IgM ye de rastlanır. %64-84 olguda antil-bazal membran antikorları saptanmıştır. Granüler IgA ve kompleman depolanması da gözlenmiştir. Bu granüler tipte ag+ab+c bileşkesinin depolanması söz konusudur. Dolaşan antibazal membran antikorları nadirdir.

Bülloz pemfigoidde ise dolaşan antikorlar kuraldır. Antinükleer antikorlar olguların üçte ikisinde pozitifdir. Kesin olan, bazal epitel hücrelerine karşı bir immünolojik reaksiyon olduğudur. Ancak bunun basamakları tam olarak bilinmemektedir.

Tanı

En iyi tanı, klinik olarak konjonktivadaki kısılmayı gözlemektir. İlerlemiş olgularda tanıyı koymak güç olabilir. Mondino ve Brown'un sınıflamasına göre:

- Evre 0: Konjonktivada büzüşme (kısılma) yok
- Evre I: %25'in altında kısılma var
- Evre II: %25-50 oranında kısılma var.
- Evre III: %75 oranında kısılma var.
- Evre IV: Forniksde total obliterasyon var.

Yaşlı ve kronik konjonktiviti olan hastalara dikkatli deri ve oral mukozaya muayenesi yapılmalıdır. Konjonktiva biopsisi yapılacaksa forniskler yerine bulber konjonktivadan yapılmalıdır, (skatrizasyonu artırmamak için) Skatriziyel pemfigoid, skatrizan konjonktiva yapan diğer hastalıklardan ayırılmamalıdır. Büllöz pemfigoidde veziküller kutanöz lezyonlar olur. Cinsiyet ayırımı yoktur. Dolaşan bazal membran antikorları vardır. Dermatit herpetiformiste pruritik döküntü ve nadiren mukozal tutulum olur.

Kimyasal yanıklar, radyasyon keratiti, inflamatuvar barsak hastalıkları adenovirus tip 19, B-hemolitik streptokok ve difteri bakterileriyle oluşan keratokonjonktivelerde skatriziyel konjonktivit olur ve bunlar ilerleyici değildir. Stevens Johnson sendromunda olayı başlatan etken vardır, deri lezyonları bulunur ve gençlerde olur. Praktolol, epinefrin, echotiopate, pilokarpin, idoksuridin gibi ilaçlar konjonktivada skatrizasyonu yapabilir. Pouli-guen bu psödopemfigoidin klinik olarak skatriziyel pemfigoidle aynı olduğunu belirtmiştir.

Tedavi

Sonuçlar iyi değildir. Yüksek doz sistemik steroidler skatrizasyonu yavaşlatır. 1970 ortalarında siklofosfamid ve azotiopurin sistemik steroidlerin yanında faydalı olarak bulunmuştur. Foster 15 olgunun 14'ünde kortikosteroidlerin siklofosfamid veya azotiopurin ile inflamasyon ve skatrizasyonda durma oluşturduğunu gösterdi. Mondino ise immünosupresif kullanılan her olguda ilerlemenin durmadığını belirtmiştir. Alopesi, hemorajik sistit, pulmonerfibrosis gibi yan etkiler nedeniyle ancak II. evreden sonra immünosupresif tedavi kullanılmalıdır. Tseng topikal retinoik asidin skuamöz metaplaziyi geri döndürdüğünü belirtmiştir.

Skatriziyel pemfigoidde suni göz yaşları ile yoğun tedavi yapılmalıdır. Bandaj yumuşak lensler kuru göz, entropiyum ve trikiyasiste önemli rol oynar.

Kapak ve konjonktiva cerrahisi gerekmeyen olgulara uygulanmamalıdır. Bazen skatriziyel pemfigoid asimetrik ve kötü göze tarsorafi yapmak gerekebilir.

Keratoplasti sonuçları iyi değildir. Ancak gözyaşı yeterli, kapakta anomali yok ve hastalık inatçı ise keratoplasti yapılabilir.

Stevens-Johnson sendromu

Deri ve muköz yüzeylerin vezikülobüllöz reaksiyonudur. Genellikle ilaç veya enfeksiyöz ajanla gelişir. Çocuk ve genç yetişkinlerde gözlenir. Ateş eritematöz deri lezyonları konjonktivada inflamasyon ile karakterdedir.

Klinik

Olguların yarısında 1-14 günlük ateş, artralji ve ÜSYE ile karakterli prodromal dönemden sonra cilt ve mukozaya lezyonları gelişir. Makül/papül vezikül tipindeki

lezyonlar diffüz ve simetrik olarak yerleşimlidir (kafa derisi hariç).

Mukozaya tutulumu konjonktiva, ağız, genital organlar, anüste olabilir. Ağız en sık tutulan yerdir. Mukozal lezyonlar büllözdür ve skatrizasyonla membran/psödodembran oluşumuna neden olur. Akut faz 2-6 hafta sürelidir.

Akut oküler hastalıkta kataral, pürülan, mukopürülan, hemorajik membranöz, psödodembranöz ve/veya skatrizan konjonktivit gelişir. Oküler tutulum olguların %43-81'inde görülür. Bu olguların %35'inde kalıcı görme kaybı gelişir.

Kronik dönemde membran psödodembran ve skatrizasyon gelişir, Semblefaron, entropiyum, trikiyasis, gözyaşı anomalileri, kserosis, keratinizasyon ve korneal vaskülarizasyon gelişir. Son dönemdeki tablo, skatriziyel pemfigoide çok benzer. Göz yaşı anomalileri lakrimal duktuslardaki skatrizasyon ve konjonktival goblet hücrelerindeki yıkım sonucu aköz/müsin bozukluğuna bağlı olabilir. Kornea gözyaşı ve kapak anomalilerinden etkilenebilir. Trikiyasis sonucunda korneada epitel erozyonları ve enfeksiyonları gelişir. Sonuçta korneada opaklaşma, vaskülarizasyon ve inceleme gelişir.

Histopatoloji

Mononükleer inflamasyonla karakterizedir. Beraberinde küçük damarları tutan anjitis vardır. Kronik skatrizasyon mukozal dokularda gözlenebilir. Subepitelyal fibrosis ile lakrimal kanal tıkanabilir. Küçük damarlar ve mukozal subepitelyal bölgede immün kompleks birikimi vardır. Çeşitli hastalarda dolaşan immün kompleksler saptanmıştır.

Patogenez

En sık neden ilaçlardır. Sülfonamid, ampicilin, INH, antikonvülsanlar, salisilatlar, penisilin fenilbütazon suçlanmıştır. En sık olarak sülfonamidler etken olarak düşünülmüşlerdir. İdiyosenkrazik reaksiyonlar sorumludur. Mikoplazma, HSV ve adenovirüsler neden olabilir.

Mondino HLA-BV44 ün bu hastalarda daha sık görüldüğünü belirtmiştir. Yani bazı hastalar skatrizan muköz membran bozukluklarına yatkındırlar.

Tedavi

Kortikosteroidler (KS) Stevens-Johnson sendromunda kullanılan en faydalı ilaçlardır. Ancak KS kullanımına karşın semblefaron gelişebilir. Günlük olarak sineşilerin ayrılması yeterli tedavi değildir. Bulber ve palpebral konjonkuvanın yapışmasını önlemek için plastik band veya bandaj yumuşak kontakt lens ile semblefaron halkası kullanılır. Plastik band kullanılırken bir ucu fornikse konur, bulber konjonktiva ve palpebral konjonktivayı örten plastik cilde birleştirilir. Bu akut atak

geçene kadar yerinde bırakılır. Bebeklerde kontakt lense göre daha iyidir.

Sikatriyel pemfigoid gibi suni göz yaşları verilmelidir. Trikiyasis ve entropiyum gibi komplikasyonlar önlenmelidir.

Reiter Sendromu

Konjonktiv, üretrit, artrit ve mukokütanöz lezyonlarla gider. Genelde erkeklerde olur. Veneral hastalık ve dizanteriyle gözlenir. HLA B27'in (+) olma yüzdesi yüksektir.

Artrit %90 sıklıkla en sık gözlenen bulgudur. Alt ekstrémité eklemleri daha sık tutulur ama tüm artiküler/periartiküler oluşumlar tutulabilir.

İkinci sıklıkta gözlenen olgu konjonktivittir (%58). Konjonktiv papiller veya folliküler tiptedir. Sikatriyasyon nadirdir. Daha nadiren iridosiklit, episklerit, sklerit gözlenebilir. Subepitelyal opasiteler şeklinde keratit gelişebilir. Ciddi keratitli olgularda topikal steroidler kullanılır.

Üçüncü sıklıkta mukokütanöz lezyonlar (%30) gözlenir. En sık görülen balanittir. Oral lezyon olarak nadiren ülserleşen maküller gözlenir. Kutanöz lezyon keratoderma blenorrhagicadır. Seboreik veya psöriatik dermatit de gelişebilir. HLA B27 genotipinde sık gözlenir. Clamidya ile birlikte olduğundan tetrasiklinle tedavi ile chlamidya eradikasyonu yapılır. Ya organizmaya ya da proteinlerine karşı allerjik reaksiyondur.

SİSTEMİK VASKÜLİLER

Oküler yüzey çeşitli vaskülitlerden etkilenir. Çünkü gözde kan damarları ve kollajen boldur. Sık görülen oküler bulgular keratokonjonktivitis sicca, sklerit, periferik kornea hastalığı (ülserasyon, furrovving-oluklaşma, infiltrasyon)dır.

Romatoid artrit

Oküler yüzeyi ilgilendiren vaskülitler içinde en sık olarak görülenidir. Erişkinlerde 25-40 yaşlarında görülür. Prodromal belirtisi hafif eklem ağrılarıdır. Bazı olgular ani başlar, ateş ve titremeye seyreder. Periferik eklemler (interfalenjeal ve metakarpofalenjeal) primer olarak tutulur. Tenovinit, tendonit, kas kemik atrofisi belirlen özelliklerdir. Eklem dışı bulgular %25 olguda subkütan nodüller, kardiyak tutulum, pulmoner tutulum ve splenomegalidir.

Romatoid artritte görülen göz hastalıkları keratokonjonktivitis sicca, sklerit, episklerit ve keratittir. Oküler tutulum subkütan nodüller, vaskülit veya kardiyak tutulumu olanlarda daha siktir. Keratokonjonktivitis Sicca (Sekonder Sjögren) en sık görülenidir, olguların %24-31'inde saptanır.

Sklerit %0.67-6.3 olguda gözlenir. Sklerit ile hastaların 5 yıllık yaşam beklentilerinin azalmış olduğu anlaşılar. Episklerit daha siktir (nodüler veya diffüz olabilir). Kornea tutulumu keratokonjonktivitis sicca'ya sekonderdir. Punktat keratitten stehl/enfekslyöz ülserasyona kadar değişir. Skleht/episklehtli olgularda %66-69 oranında kornea etkilenir. Perilimbal sklerit olur ve perilimbal sklerit şu şekillerde gözlenebilir.

1. Sklerozan keratit en siktir. Periferik korneada kalınlaşma ve opaklaşma olur. Santrala ilerler ve perilerde yüzeyel vaskülarizasyon olur.

2. Akut stromal keratitte periferde midstromal infiltratlar vardır. Nekrotizan olmayan skleritle olur. Zamanla birleşirler, epitelyal dokular sklerit tedavisiyle iyileşir.

Periferik oluklaşma (furlowing), sklerozan keratit bölgesinde başlar. Perforasyon nadirdir. Oluklaşma sklerit olmadan da gelişebilir. Bu halde şiddetli ilerler, desmatosel oluşumu ve perforasyon görülür. Keratolizis nekrotizan ve skleromalazi perforans tiplerinde gözlenir.

Patogenez

Tip III reaksiyonu ile gelişir.

Tedavi

Kortikosteroidler ve Immünosupresifler ile sistemik hastalık bulguları kontrol edilmelidir. Sklerozan keratit, episklerit, sklerit ve akut stromal keratitte topikal steroidler kullanılır. Keratolizis ve oluklaşmada topikal steroidler verilmez. Suni göz yaşı ve erime olan bulgularda siyanoakrilat yapıştırıcılar kullanılır. İnatçı olgularda konjonktiva rezeksiyonu ve keratoplastiyle görme aksının açılması tercih edilen tedavilerdir. İnflamasyon yatışına kadar tüm cerrahi işlemler yapılmalıdır.

Sjögren sendromu

Genellikle orta yaşlı kadınlarda gözlenir. 2 tip hastalık tablosu vardır.

1. Primer Sjögren kserostomi ve keratokonjonktivitis sicca ile karakterlidir. Eşlik eden başka hastalık yoktur.

2. Sekonder Sjögren özellikle romatoid artrit gibi otoimmün olaylara bağlı olarak gelişir.

Kuru göz bulguları dışında periferik kornea infiltrasyonları ve periferik korneada incelme gözlenebilir. Topikal KS'ler bu sonuncu durumda perforasyon riskini artırır. Patoloji preparatlarında lakrimal bezin plazma ve lenfositler hücrelerle infiltrasyonu gözlenir.

Tedavide suni göz yaşları, punktum oklüzyonu, bandaj yumuşak kontakt lens moist chamber kullanılır. Periferik kornea infiltratlarında kortikosteroidler kullanılabilir. Ama ciddi incelme ve perforasyon olasılığı varsa siyanoakrilat yapıştırıcılara gereksinme doğar.

SİSTEMİK LUPUS ERİTAMATOZİS

Sjögren episklerit, sklerit, interstisyel keratit, irido-siklit, periferik kornea ülserasyonu ve retina vaskülitini yapar. Punktat epitelyal keratitin şiddeti hastalığın şiddetiyle orantılıdır. Skleral ve episkleral ve korneal reaksiyon kortikosteroidlere iyi yanıt verir.

PERİFERİK ARTERİTİS NODOSA

Göz tutulumu olguların %20'sinde gözlenir. Sklerit, koroidal vaskülit, retina vaskülit, optik atrofi, eksudatif retina dekolmanı, papilla ödemi ve keratit olur. Keratit bilateral ve periferde yer alır. Mıdstromal infiltratlarla başlar. Zamanla genişlemesiyle ülserasyon olasılığı doğar. Göz tutulumu ilk bulgu olabilir.

Tip III hipersensitivite reaksiyonudur. Tedavide sistemik steroidler ve immünosupresifler kullanılır. Topikal tedavide siyanoakrilat yapıştırıcılar, keratoplasti kullanılabilir.

Chung-Strauss Sendromu

Eozinofil ve nekrotizan vaskülit sonucu multisistem tutulumu olur. Marjinal korneal ülserasyon, konjonktivada granülomlar görülür. Sistemik kortikosteroidler ve immünosupresifler önerilir. Tedavi olmazsa ölümcül seyredir.

Relapsing Polikondrit

Nazal, auriküler, aort, trakea ve larinks kıkırdaklarında kollaps olur. En sık etkilenen nazal kıkırdaklardır.

Episklerit/sklerit %30-60 oranında görülür. Kornea hastalıkları %11 oranında görülürler. Sklerozan keratit, periferik kornea infiltratları ve ülserasyonlar şeklindedirler. Periferik kornea incilmesi ve ülserasyonu gelişebilir. Patogenez bilinmemekle birlikte antikollajen ab'lerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavide sistemik steroid ve dapson kullanılır. Oküler tutulumda topikal KS'ler verilir.

Progresif Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Raynaud en sık başvurma şeklidir. Multisistem bir hastalıktır. Keratit, kuru göz, göz kasları miyozitisi, koroidal vaskülit gözlenir. Sekonder Sjögren olgularının %70'inde gözlenir. Periferik korneada oluklaşma olabilir.

Çeşitli Vaskülitler

— Kranial arterit: Marjinal ülser ve skleromalasi görülür. Tedavisi sistemik KS'lerle yapılır.

— Cogan sendromu: İnterstisyel keratit +sağırılık+vertigo görülür.

Erken dönemde bilateral ön stromal infiltratlar hastalık için tipiktir. Kornea hastalığı için topikal KS, sağırılık ve vertigo için sistemik KS'ler kullanılır.

ÇEŞİTLİ İMMÜNOLOJİK BOZUKLUKLAR

1. Marjinal keratit

Periferik korneada infiltrasyon ve ülserasyon olur. Bakteri toksinlerine karşı bir hipersensitivite reaksiyonudur. Periferik korneanın en sıklıkla görülen lezyonudur. Genellikle orta yaşlı erkeklerde ve blefarokonjontivitle beraber olur. Nötrofil disfonksiyonu veya Wiskott-Aldrich sendromlu çocuklarda siktir.

Klinik

Periferik stromada bir veya daha fazla stromal infiltratlar şeklinde başlar. Limbusa paraleldir ama limbusun 1-2 mm saydam bir zonla ayrılmıştır. Bu aşamada kırmızılık, fotofobi yabancı cisim hissi olur. Ülserasyonların üstü açılırsa (epitel) lezyon kronikleşir. Genelde 2-4 haftada kendiliğinden iyileşir. Lezyon sterildir fakat kırıpk diplerine bakıldığında blefatokonjontivit gözlenir.

Patogenez

Genellikle stafilkok ekzotoksinlerine bağlıdır. Bunun dışında streptokokus pneumonia, hemoptitis aegypticus, bacillus sp, moraxella lacunata, aktinomiçes, n. gonore, e. Coli ve streptokoklar da suçlanmıştır. Periferde stromal korneada immün komplekslerin depolanması söz konusudur. İmmün kompleksler PMN göçüne ve enzimlerin aktivasyonuna neden olur.

Tedavi

Düşük doz topikal steroidler akut atakta kullanılır. Ama kapak hijyenine dikkat edilmelidir. Bunun için anti-stafilkoksik antibiyotikler kullanılan Oral tetrasiklinler m©i l d o m l i 3 b @ z i â k t i v l t @ s i o l d u z o o l o r r i 6 d © f 3 y d 3 1 i c i 1 r. Eğer herpes simplex virüsünün yaptığı marjinal ülserden ayrılamıyorsa, steroidlere başlanmamalıdır.

Fliktenülosis

Konjonktiva, limbus ve korneada olan ve gençleri etkileyen bir hastalıktır.

Klinik

Küçük beyaz nodüllerdir. Tek veya çok sayıdadır, genellikle ilk olarak limbus etkilenir. Ama bulber/tarsal konjonktiva hatta kornea bile etkilenebilir. Gri renkli lezyon ülsere olur, ve 10-15 günde iyileşir. İyileşmede skarlaşma ve vaskülarizasyon olur. Stromal skarlaşma genellikle yüzeeldir. Ama stafilkoksik fliktenülosiste

derin tutulum da olur. Korneal perforasyon nadirdir, tbc'ye bağlı olabileceği bildirilmiştir. Konjonktival lezyonlarda sadece hiperemi ve yabancı cisim hissi varken aktif kornea tutulumunda ciddi fotofobi olur. Endemik bölgelerde PPD ve akciğer filmi gerekir.

Patogenez

Bakteri antijenlerine karşı gelişen tip IV hipersensitivite reaksiyonudur. Tbc, staf. aureus en başta gelen etkenlerdir. Günümüzde daha çok staf. aureusdan şüphelenilmektedir. Bunun dışında coccidioides, lenfogramüloza venerum, ascaris lumbicoides ankilostoma duodenale, enterobius vermicularis, entamoeba histolitika, adenovirus ve herpes simplex virüsü suçlanmıştır. ABD'de stafilokoka bağlı blefarit sonrası gözlenmiştir.

Tedavi

Topikal steroidler temel tedavidir. Blefarokonjonktivite topikal antibiyotiklerle yoğun tedavi yapılmalıdır. Santralda leke bırakan lezyonlarda keratoplasti uygulanabilir.

MOOREN ÜLSERİ

İki tipi vardır.

1. Sınırlı Tip: 40 yaşlarında görülür ve tek taraflıdır. Benign seyredir.
2. Malign Tip: 30 yaşlarında başlar. Tedaviye rağmen hızlı seyredir.

Klinik

En küçük 3 yaşında bildirilmiştir. Çok şiddetli ağrı olur. Periferik stromada infiltrat halinde başlar. Önce üstteki epitel intaktır. Zamanla epitelde dökülme olur. Stafilokoksik keratitin aksine (infiltrat ile periferik kornea arasında) saydam bölge yoktur Epitel intakt olduğundan lezyon kolayca santrale yayılır. Vaskülarizasyonla iyileşir. Malign tipte perforasyon sıktır.

Şiddetli olgularda kornea ve paralimbal bölgenin tutulması sonucu sklerit/episklerit veya konjonktival hiperemi gelişir, üveit, hipopiyon katarakt, glokom görülebilir.

Histopatoloji

Stromada 3 bölge vardır.

1. Yüzeysel stromada nötrofil, plazma hücresi ve lenfositler vardır. Kollagen yapısı bozulur.
2. Orta stromada fibroblastik hiperaktivite vardır.
3. Derin stromada makrofaj infiltrasyonu söz konusudur.

Patogenez

Nijeryadaki olgularda sistemik helmintiasis vardı. Korneadaki helmint antijenlerine veya antijen+antikorun korneada yerleşmesine karşı immün reaksiyon olarak düşünülmüştür (Tip II ve III).

Murray ve Roki ye göre supresör hücre defekti sonucunda antikor üretimi, kronik immün kompleks hastalığı, kompleman aktivasyonu, nötrofil infiltrasyonu ve kollajenolitik enzim aktivasyonu olur.

Katarakt sonrası gelişen Mooren'e benzer marjinal korneal ülserasyonun patogenezini muhtemelen cerrahi travmaya bağlıdır.

Tanı

Mooren ülseri herhangi bir sistemik bulgu ile birlikte görülmez. Mooren gibi periferik marjinal ülserasyonu olan olgularda kollajen doku hastalığı yönünden hastalar tam bir incelemeden geçirilmelidir. Lösemi, gonore, tifüs ve dizanteride de mooren benzeri görünüm olabilir.

Noninflamatuar dejenerasyonlardan (terrien, pellucid marjinal dejenerasyon, involüsyonel marjinal dejenerasyon) ayrılmalıdır. Bunlarda ağrı yoktur. Epitel intaktır. Genellikle vertikal kadranları tutar. Mooren horizontal palpebral fissurde olur.

Stafilotoksik marjinal keratitte, lezyon limbustan saydam bir halo ile ayrılmıştır. Steroide iyi cevap verir, ağrı olmaz. Enfeksiyöz ülserlerde kataral akıntı vardır ve kültür sonucunda üreme olur.

Tedavi

Erken dönemde bandaj KL ve sikloplejiler kullanılır. Tek taraflı olgularda topikal steroidler faydalıdır. Ama bilateral (malign) olgularda topikal ajanlar faydalı olmaz.

Sistemik immünosupresif tedavi yapılır. Azotiopürin, siklofosfamid, metatroxat ve siklosporin ile tedavi denenmektedir. Heparin (subkonjonktival) kollajenaz inhibitörleri ve plazma değişimi şüpheli sonuçlar vermiştir.

4 mm bulber konjonktiva eksizyonu, bulber konjonktivaya kriyo ile destruksiyon uygulanabilir. Burada amaç inflammatuar hücreleri, immüno globülin kompleman kollajenazları uzaklaştırmaktır. Her iki işlemden sonra bandaj KL uygulanır. Konjonktiva flebi, parsiyel lameller keratoplasti periferik incelmede epikeratofaki uygulanır. Ancak lameller greftler kullanılırsa rekürrens olmaz. Aktif safha geçince epikeratofaki ve onun üzerine optik aksı saydamlaştırmak için penetran keratoplasti yapılır. Böylece greft reddi riski ve glokom riski azalır.

KORNEA TRANSPLANTASYONUNDA İMMÜNOLOJİK SORUNLAR

ilk başarı ile transplante edilen doku korneadır. Diğer organlara göre rejeksiyon riski kornea transplantasyonunda daha düşüktür. Bu gözlem korneanın immün dokunulmazlığı olan bir doku olduğu savını destekledi. Ancak daha sonra korneanın immün dokunulmazlığı olmadığı, vasküler ve lenfatik kanallardan daha uzakta yerleşimli olması nedeniyle (Immunological privilege) olduğu ve saydam kalabildiği gösterilmiştir.

Ayrıca saydam kalmasındaki diğer önemli bir durum ise korneal yapının bozulmamasıdır. Bu yüzden vaskülarize olan korneada non vaskülarize korneadan daha fazla rejeksiyon olmaktadır.

Kornea transplantasyonu paradokslar içindedir. Çeşitli transplantlar içinde en fazla başarılı veya en az başarılı cerrahidir. Aynı zamanda çok fazla uygulanan bir metoddur fakat transplantasyonda klinik olarak en az anlaşılabilir formdur.

Başarılı greft elde etmek için birtakım özellikler rol oynar. Bunların başında alıcı yatağının durumu yer alır daha sonra göziçi ve göz dışında inflamasyonun varlığı, ön segmentte vaskülarizasyon derecesi, aynı zamanda göziçi basıncı artması çok önemlidir. Burada kriter hastaların tıbbi tedavi olmaksızın ameliyattan önce son 6 ay normal bir göziçi basıncına sahip olmalarıdır. Bunların yanı sıra önceki greftlerden daha başarılı olduğu bilinen bir gerçektir. Başarının diğer parametresi de preoperatif tanıdır. Normal korneanın genellikle anatomik ve immünolojik yapısı basittir. Korneada inflamasyon, skarlaşma ve vaskülarizasyon gibi durumlarda antijenlerin normal dağılımı ve immün reaktif hücreler değişikliğe uğramıştır.

İnflamasyon ve inflamasyon sekeline korneanın yapısı büyük ölçüde değişir. Bu kornealar vaskülarizedir ve bu bölgede kemik iliği kaynaklı hücreler yer almıştır (dendritik hücreler). Bunlarda C445 ve lökosit common antijenler (Ag) vardır ve ATP asetidir. En önemli özelliği Class II Major Histocompatibility Complex (MHC) Ag'leri taşımalarıdır. Normalde kornea epitelinde langerhans hücreleri (dendritik hücreler) mevcuttur. Bunların yoğunluğu limbustadır. Kornea santrale gittikçe azalarak O'a iner. Bu Class II içeren antijen-presenting hücreler, alıcı sensitizasyonu için gereklidir.

Medawar ve Billingham'ın çalışmaları donör ve alıcı HLA-antijenlerinin greft rejeksiyonundaki rolünü ortaya çıkarmıştır. Açık ki kornea greft verici, HLA Ag'leri ile alıcıyı sensitize eder bu da daha sonra greftin immünolojik rejeksiyonuna yol açar.

Bazen non-vaskülarize olan alıcılarda rejeksiyon görülmesi "sensitizasyon" fikrini ortaya attı. Donör antijenlerine maruz kalarak daha önce sensitize olan alıcılarda rejeksiyon oluşur. Böylece alıcı sensitizasyonu-

nun kornea transplantasyonunda önemli etken olduğu görülmektedir. Donör ve alıcı Ag'leri farklıdır. Bazen reaksiyon olmadığı halde alıcıda greft için spesifik antikorlar ve immün hücreleri tesbit edilmiştir.

Donör Ag'lerine karşı sensitize olan bazı kornea greftlerinde alıcıda donör HLA Ag'lerine karşı antikor gelişmesine rağmen, rejeksiyon oluşmaz.

Kornea greft rejeksiyonunda sellüler immün mekanizmalar anahtar rolü oynar. Donör HLA Ag'leri alıcının sensitizasyonundan mesuldür ve greft rejeksiyonu için hedef olarak görev yaparlar.

HLA Ag'leri iki gruba ayrılır. Class I HLA Ag'leri ABC Ag'leri içerir. Serolojik olarak tanımlandıkları için Serolojically Defined: SD Ag'leri olarak bilinir. Çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Bunlar antikor yapımı ve greft rejeksiyonu sırasında T hücre proliferasyonunu temin ederler.

Class II Ag'leri daha sınırlıdır. HLA-D ve DR Ag'leridir. Bunlar da mixt lenfosit kültürleri ile tanımlanır, lenfosit - defined ALD Ag'ler olarak bilinir. B hücrelerinde bazı T hücre subsetlerinde, makrofaj ve langerhans hücrelerinde bulunurlar. Donör epitelinde, eritrositlerde ve vasküler endotelinde tesbit edilirler. Antikor oluşumuna neden olurlar.

Normalde korneada epitel, keratositler ve endotelde Class I MHC Ag'leri vardır. Bunlar santralden periferi doğru artarlar. Endotelde birçok çalışmada Class II MHC Ag'leri bulunamamıştır. Sağlıklı epitel keratosit ve endotelde Class II Ag yoktur. Ancak regülatör sitokinlerin etkisi ile greft rejeksiyonunda bu hücreler artar.

Bugün bilinmektedir ki Class I Ag içeren donör hücreleri alıcıyı sensitize etme kabiliyetine sahip değildir.

Son çalışmalara göre canlı donör hücreleri Class II Ag, Class I Ag veya Class II Ag Minör histokompatibilite Ag'ler immün cevaba muktedir olan alıcının, lenfosit subpopülasyonu ile temas geldiği zaman sensitizasyon olur. Bu noktada alıcı donör ag'lerine karşı sensitize olur. Böylece alıcının sensitizasyonu için farklı iki donör Ag nik sinyale gerek vardır. Açık olarak Class II Ag'ler bütün nükleuslu hücrelerin yüzeyinde bulunur ve 1. sinyal olarak davranır. Class II Ag potensiyel ve 2. sinyal olarak davranır. Belli durumlarda ise Class II Ag ve diğer Ag'ler ve minör HLA Ag'leri 2. Ag nik sinyal olarak davranır (Şekil 1).

İmmün sistemin komponentleri ve immün cevabın tabiatı greft rejeksiyonu için bilinen esasları teşkil eder. Bu çok spesifik cevaplar basit ve düzenli tarzda idare edilmektedir.

İmmün sistem organize lenfoid dokular (dalak, lenf nodları payer plakları) santral lenfoid elementler (timus ve kemik iliği) ve dolaşan lenfosit havuzudur. Bu çeşitli doku ve kompartmanlar içinde immün cevap lenfositler, monosit, makrofaj, seri hücreleri ve PMN

(polimorfonükleer hücreler) mast hücreleri, eozinofiller ve solubl mediatörler tarafından oluşturulur.

Lenfositler: Stem cell'den çıkarlar ve antijenik spesifikiteye sahiptirler. Yani bunlar belli antijenlerle reaksiyona girmek için programlanır ve diğerleriyle girmezler. 3 grup lenfosit vardır. T-B, Null.

T HÜCRE: Cell-mediated immünitede görevlidir. Çeşitli subsetleri vardır ve bunlar önemli fonksiyonlara sahiptir. Sitotoksik T Celi (T8) spesifik cell-mediated immüniteden sorumludur. Greft reddinde rolleri çok önemlidir. Helper T Celi (T4) ve Supresor T Celi (T5) cell-mediated immünitenin regülasyonu ve antikor sentezinde rolleri vardır. T hücreler antikor sentez etmez ve salgılamaz fakat üretimini düzenlerler. Çeşitli T celi subpopülasyonlar diğer T subpopülasyonlarıyla ve B hücrelerle yakın ilişkidedir. B hücreleri antikor yapımında rol oynarlar, helper T hücreleri, sitotoksik T hücrelerle birlikte daha etkili killer özelliğini arttırmada yardımcıdır.

B HÜCRELER: Plazma hücreleri ile birlikte antikor yaparak humoral immün cevapta rol oynar. Genellikle fonksiyonel olması için T helper hücrelere ihtiyaç vardır. B hücre aktivasyonundan sonra hücre lenfoblasta döner, hücre bölünmesi olarak Ig'ler salgılanır. B hücrelerin greft atılımındaki rolleri henüz tesbit edilememiştir.

Yalnız B hücreleri -makrofaj- PMN ve killer hücrelerin oluşturduğu "Antikora bağımlı cell-mediated Sitotoksik" rol oynayan mekanizmalar T-Cell-mediated Sitotoksik cevabın ayrıdır.

NULL Hücreler: Normal periferik kan hücrelerinin %5-10'u null hücrelerdir. İnsanda birçok sitotoksik hücre null topluluğuna aittir. Bunlar killer (K) hücreler ve natural killer (NK) hücrelerdir. Antikora bağımlı sitotoksik reaksiyonda, antikor varlığında killer hücre çekirdekli

hücrelerde yıkıma neden olur. Natürel killer hücreler ise antikora gerek olmaksızın direkt olarak hedef hücrelere karşı alıcı sensitizasyonu olmadan öldürülebilir.

MONOSİT VE MAKROFAJLAR: Bu hücrenin immün cevapta santral komponent olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. PMN ve mononükleer hücreler ile birlikte fagositoz, monokln ve antijen prezentasyonu gibi görevleri vardır. Konakçı savunmasında fonksiyonları;

1. Antijeni işleyerek takdim eder.
2. T hücre çoğalmasını oluşturur.
3. immün duyarlılığın mayor regülatörüdür.
4. Fagositoz, enfeksiyöz ajan ölümünü sağlar.
5. Monokinleri salgılar.

Sitokinler: T hücre bir antijenle karşılaştığında blastik transformasyona uğrar ve immünolojik cevabı artırmak için lenfokin adı verilen faktörler üretir. Lenfosit-makrofaj-trombosit-fibroblast-keratositler ve nötrofiller "sitokin" adı verilen hormona benzer faktörler üretirler. Bunlara lenfokin ve monokin denir. Bunlar sistem hormonlarıdır ve intersellüler massanger olarak sellüler olayları ayarlar. Bunlar interleukin 1 (Lenfosit aktivating faktör) monosit kökenlidir. T ve B hücre fonksiyonlarını ayarlar, interleukin 11 (T celi growth faktör) T hücrelerden üretilir. Antijenik ve mutojenik stimulusa karşı olur. Diğer T hücrelerin büyümesini uyarır.

EFEKTÖR CEVAP MEKANİZMASI

İlk önce greft antijenleri ile alıcının sensitize edilmesi gerekir. Sonra alıcının makrofaj-monosit serisi tarafından antijenin tanınması ve ardından alıcının T hücre ile makrofaj interaksyonu gereklidir. Sonuçta spesifik sitotoksik T hücreleri olur ve bunlar greftteki antijen ile temasa gelince efektör cevabın kademeli dizisi başlar ki, bu sonuçta greft rejeksiyonuna yol açar.

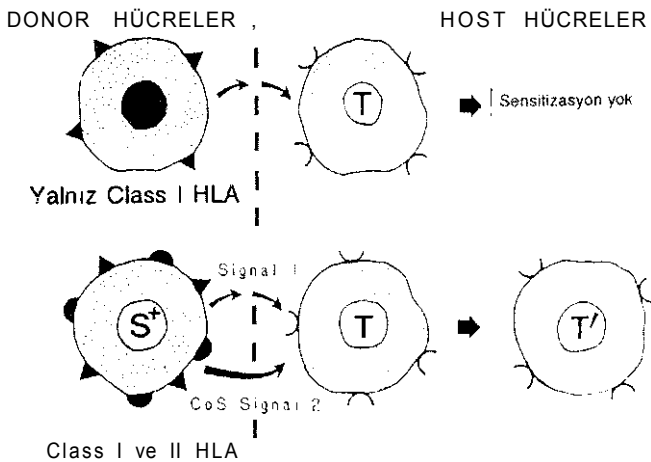
Değişik greftlerde değişik mekanizmalar geçerlidir ve değişik makrofaj ve lenfositler saptanmıştır. Bundan dolayı bir hücre tipinin varlığı rejeksiyon demek değildir.

Ayrıca lenfositlere karşı monoklonal antikorların varlığı rejeksiyon mekanizmalarının incelenmesini zorunlu kılmıştır.

Burada antikorlara bağımlı sitotoksik reaksiyonlarda, killer hücreler rol oynar ve bu mekanizmada etkili olabilir. Makrofajlarda, greft rejeksiyonunda yer alır.

Transplantasyonda sonra çeşitli lenfosit popülasyonlar ve makrofajlar ile bütün greftlerin infiltre olduğu gibidir.

Antikorlar aynı zamanda immün sistemin hücrelerinin yokluğunda rejeksiyon oluşturma özelliğine sahiptir. Bunda komplemana gerek vardır ve vaskülarize greftlerde olur.



Şekil 1. T hücresinin-greft antijeni ile sensitizasyonunun mekanizması. Üst: Yalnızca HLA class I ag olan ve host T hücresini sensitize edemeyen donör hücreleri. Alt: HLA class I ag ve class II ag ya da class II ag ve minör histokompatibilite ag'leri ile host hücresini sensitize eden donör hücreleri

İmmün hücrelerden ayrı olarak kompleman sisteminin yer aldığı bir modelde görev yapabilir.

Humoral immunité özellikle hiperakut greft rejeksiyonunda önemli rol oynar. Kan ve lenfoid dokularda oluşan belirtiler grefte neler olduğunu yeterli derecede yansıtmazlar.

Yani esas olarak hipersensitivite reaksiyonları greft rejeksiyonunda önemli rol oynamaktadır.

Korneanın bütün tabakaları rejeksiyona uğrayabilir. Yani korneanın her üç tabakası bir alıcı gibi davranarak immün reaksiyon başlatabilir. Sellüler immün mekanizmalar kornea greft rejeksiyonunda anahtar rolü oynar. İyi prognozlu vakalarda atılım %25-35 iken kötü olgularda atılım %65'e kadar çıkar. Genellikle atılım ilk 6 ay içinde gelişir ama 51 yıl sonra dahi görülebilir.

Klinik semptomlar: görme azalması, hafif ağrı ve fotofobidir. Korneanın herbir tabakası rejeksiyon sırasında belirgin klinik görünüm sergiler.

Epitel Rejeksiyonu: Ya tek başına veya diğer tabakalarla birlikte ve olguların 1/3'ünde görülür. 2 değişik tip gözlenmiştir. 1. şekil %1'lik metilen mavisi veya rose bengal ile boyanabilen epitel rejeksiyon çizgisidir. Donor epitel ve alıcı inflamatuvar hücrelerinden oluşur. Epitel rejeksiyon çizgisi genişlemiş damarlar ile birlikte greft-alıcı hattını çapraz geçer. Tam epitel rejeksiyonu 6-10 günde görülür. Limbusta lenfosit+plasma hüc.+PMN'ler tesbit edilir. Genellikle ilk 1 yıl içinde oluşur. Greft host birleşim yerinde başlar. Burada PMN'lerden oluşan stromal bir infiltrasyon gözlenir.

2. tip: Subepitelyal infiltratlar şeklindedir. Beyaz renkli, küçük hemen bowman altında yerleşimlidir. Daha çok greft yüzeyindedir. 6 hafta iki yıl arasında olur. Adenoviral keratitteki subepitelyal infiltratlara benzer.

Stroma Rejeksiyonu: Burada bulbusta damarlar da kıvrım artması ve limbal hiperemi ile başlar. Damarlar alıcı ve donör stromasını istila eder. Donor stromada infiltrasyon, bulanıklık ve vaskülarizasyon yayılır. Endotel sağlamısa kornea kalınlığı artmaz bunlar zamanla temizlenir ve yerinde hayalet damarlar kalır. Limbusta lenfosit+plasma hüc. +PMN'dan oluşan infiltratlar vardır. Stromada keratositler ölür. Operasyondan itibaren 2 yıl içinde görülür.

Endotel Rejeksiyonu: Endotelde keratik presipitat çizgisi, humor aközde inflamatuvar hücre reaksiyonu ve greft-alıcı hattı arasında greft ödemi olur. Rejeksiyonun başladığı yerde damarlarda genişleme ve siliyer enjeksiyon tipiktir. Alıcı korneada bu alanda damarlanma olur. Endotel hücre harabiyeti ve ölümü başlıca görünümdür. Ya tek basınıdır veya diğer tabakalarla birlikte. 2 hafta ile 30 yıl arasında olabilir. Bu rejeksiyon çizgisini epitel büyümesinden ayırmalıdır. Epitel büyümesinde KP'ler yoktur. Ödem olmaz ve sıklıkla glokom görülür. Aközde kümeler halinde sellüler materyel olur.

Birçok olguda ise diffüz ödem nedeniyle rejeksiyon çizgisi görülmeyebilir. Ameliyat sonrası ödemde mutlaka grefon reddi düşünülmelidir.

Allogreft Rejeksiyonun Mekanizması

Kornea allogreft reaksiyonu pekçok farklı olayı içerir. İmmün cevabı idare eden elementleri ortadan kaldırmakta başarısız kalınmıştır. Olayda rol oynayan çeşitli elementler vardır. Bunlar:

Yara İyileşmesi ve İnflamasyon: Bu olay korneanın allogreft cevabında önemli bir başlangıçtır. Yara iyileşmesi daima bir inflamasyonla birlikte. Keratokonüste yara iyileşmesi geçtir. Vaskülarize kornealarda çabuktur fakat rejeksiyon fazladır. İnflamasyon ve yara iyileşmesi greftte kemik iliği kökenli hücre birikmesine neden olur. Ve bunlar da class II Ag'ler içerir. İlaveten greft-host hizasında damarların gelişmesine ve grefti redde hazırlarlar.

Sensitizasyon: Alloantijen, immunopotent hücreler (lenfositler) ile işlendiğinde sensitizasyon oluşur. Bu da aksesuar hücrelerin varlığı ile kolaylaşır. Sonuçta lenfosit proliferasyonu ve lenfokin yapımı görülür. Bunlar sitokinlerdir. Makrofajlar ve intertisiyel dendritik hücreler alloantigene maruz kaldığında interleukin I oluşturur bu da T celi aktivasyonuna sebep olur. Daha sonra interleukin II oluşur. Ve bu da clonal ekspansionunu başlatır. İntertisiyel dendritik hücreler donör veya alıcı kökenli olabilir. Daha önceki inflamasyonda kemik iliği kökenli bu hücrelerin sayısı artar.

Alloreaktif İmmünositlerin Clonal Dağılımı: Allogreft cevaba maruz kalan greftler alloantijene spesifik ve non spesifik mekanizmalarla harab edilir. İmmün sisteme yabancı antijen içeren hücreler sensitize edilir ve antikörlerle ilgili mekanizmalar solubl medyatörler, lökositler ve değişik lenfositlerle karşılaştırılır. Bu olaya T subpopülasyonu olan CD4, CD8 non-B non-T doğal killer hücreler katılabilir. Ayrıca lenfoblastlara ilaveten makrofaj ve PMN granülositler, greft çevresinde ve üzerinde sıklıkla tesbit edilir. O halde red olayında tek bir mekanizma söz konusu değildir.

Alıcının Daha Önceki Sensitizasyonunun Tayini

Hümmoral immünitenin kornea-greft rejeksiyonunda majör rol oynamamasına rağmen lenfositotoksik antikörler kısmen rol oynayabilir. Donör antijenlerine karşı alıcıda sensitizasyon Cross-Match testi ile tayin edilir. Preoperatif dönemde donör lenfositleri ile alıcı serum karşılaştırılır. Sonuç (-) ise donör Ag'lerine karşı dolaylıda antikor yoktur. (+) ise Donör korneası üzerinde HLA Ag'lerine karşı alıcının da önce sensitize olduğunu gösterir. Yapılan bir çalışmada ağır vaskülarize vakalarda (-) cross-match kullanıldığında greft atılımında düşük insidans saptanmıştır.

Allogreft Cevabın Supresyonu

Kornea allogreft cevabın baskılanması için birkaç seçenek vardır. Bunların bazıları klinik pratik için uygundur. Bunlar:

1. Antijenik farklılığın azaltılması,
2. Donör antijenitesinin azaltılması,
3. Alıcı reaktivitesinin azaltılması,
4. Clonal genişlemenin supresyonu,
5. Allogreft hasarıyla etkileşim gibi yollardır.

Antijenik Farklılığın Azaltılması: Donör host arasında antijenik farklılığın azaltılmasını MHC match'ini sağlar. Class 1 HLA ABC matchingin yüksek riskli hastalarda değeri çok iyi biçimde ortaya konmuştur. Class II match'in experimental olarak çalışmaları azdır. Doku tiplendirilmesinin prospektif yapılması bazı zorlukları içerir. Post mortem kanın tiplendirilmesi için ölümden hemen sonra kan alınması oldukça pahalı ve zordur. Bunun için büyük donör havuzlarına gerek vardır. Bunlarla alıcılar arasında match yapılabilir. Yüksek riskli gruplarda ilk greftlemede DR gruplarına bakılmalıdır. 2. greftleme de HLA-AB genleri daha önemli olmaktadır.

Donör Antijenitesinin Azaltılması: Burada antijenik birikimin azaltılması için donör epitelin kazanması ilk yoldur. Epitele bağlı Class I ve langerhans hücrelerindeki Class II ağıl merkezi korneadan kaldırılmış olur. Bu manevra ile stroma keratositlerindeki ve endoteldeki ağıl'ler etkilenmezler. Aynı zamanda stromadaki passenger hücrelerde ortamda kalmıştır. Ayrıca immün hücreler bu kanallar yoluyla grefte ulaşır. Diğer husus (passenger hücrelerin) greftten uzaklaştırılmasıdır. Bunlar allogreft cevap için potent stimülatördür ve Class II antijen içermez ama interleukin 1'in salgılanmasını sağlayarak sensitizasyonu artırırlar. Bunlar selektif olarak organ kültürlerinde O₂ altında tutularak ortamdaki kaldırılabilir. Bu durumda greftten önce, class II içeren hücreler kaldırılır. Burada en önemli sakınca Cte'nin kornea endotel hücrelerine toksik etkisidir. Ultraviyole (UVB) ışığı ise denditik hücrelere zararlıdır. Hayvan deneylerinde bu yöntem greft yaşamını orta derecede arttırmıştır. Bu şekilde langerhans hücreleri azaltılır. Ama kornea önemli hücrelerin bol bulunduğu yer olduğu için dikkat edilmelidir. Bu amaçla ayrıca şu yöntemlere de başvurulabilir:

— Donör, alıcı serumuyla inkube edilince sonuçlar daha iyi olmuştur.

— Bir diğer çalışmada kornea ile antidonör serum muamele edilmiş ve antidonör serumun korneadaki periferik antijenleri kapladığı gözlenmiştir.

— ALS (Antilenfositik serum) ile muamele denemiş ise de endoteli zedelediği tesbit edilmiştir.

— Suksinilli ALG (Antilenfositik globulin) ile greft yaşam süresi uzamıştır.

— Donörün krio prezervasyonunun doku antijenitesini azalttığı iddia edilmektedir.

Alıcı Reaktivitesinin Azaltılması: Bunun için alıcı yatakta operasyon sırasında bulunan hücrelerin etkisizleştirilmesi ve yara iyileşmesi sırasında veya herhangi bir inflamasyonla grefte ilerleyecek kemik iliği kökenli hücrelerin önlenmesi gerekir. Alıcı gözün cerrahi sırasında UVB ile ışınlanması dolayısıyla yatakta bulunan aksesuar hücrelerin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Host orijinli kemik iliği kaynaklı hücrelerin greft üzerinde toplanmasının önlenmesinde önemlidir, fakat zordur. Ancak yara iyileşmesi ve inflamasyon, topikal steroidlerle baskılanır. Bu tedavi ile rejeksiyonun azaltılması, akut intermittant inflamatuvar atakların önlenmesi mümkündür. Steroid tatbiki değişik şekillerde tavsiye edilmektedir.

Clonal Ekspansiyonun Baskılanması: Clonal genişlemenin esas görünümü hücre bölünmesi ve smokinlerin imalidir. Bu her iki cevabı bozan farmakolojik immünosupresyondur. Bu amaçla en çok kortikosteroid (KS) azotiopürin ve siklosporin kullanılmaktadır. KS, T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve aksesuar hücrelerden interleukin I salınımını önler. Böylece interleukin N'nin aktive ettiği T hücreleri de bloke olur. Ayrıca KS ile kemotaksis inhibe edilir nötrofiller stabilize olur. Neovaskülarizasyon inhibe edilir ve doku harabiyeti azalmış olur. Yüksek riskli vakalarda immünosupresyona gerek vardır. KS'ler aynı zamanda Azotiopürin ve siklosporin ile birlikte kullanılır. Multipl ilaç tedavisi daha etkilidir böylece doz kullanımı ortadan kaldırılmış olur.

Azotiopürin: Geniş kullanım alanı vardır. Ama kornea transplanyonunda sınırlıdır. Sellüler proliferasyonu yavaşlatır. DNA içine girerek sentezini bozar. RNA fonksiyonunu değiştirir. 2 mg/kg/günde verilir. Kanda dozaj tayini yapılmalıdır. Kemik iliği supresyonunda ilaç derhal kesilmelidir.

Siklosporin: Bir fungus metaboliti olan siklosporin klonal genişlemeyi bozar T lenfositlerini (Helper celi popülasyonunu) inhibe ederek etkiler. İnterleukin II ve interferon gamma salgılanması da inhibe edilir. T supresörler etkilenmez. Böyle spesifik allojenik toleranslar ortaya çıkar.

Siklosporin topikal kullanımına büyük umutlar bağlanmıştır. Fakat bu henüz realize edilememiştir. Deneysel olarak greft yaşamı uzatılmıştır. Çalışmalarda plasebo ile pek farkı bulunmamıştır ama etkileşimler sinerjistik değildir. Bugün için sistematik tedavi 8 mg/kg/günde ikiye bölünerek verilmektedir.

Monoklonal Antikorlar: Sitotoksik lenfositlere yönelik monoklonal antikorlarla çalışmalar yeni başlamıştır. Fakat bu uygulamaların riski genel immünosupresyon yapmasıdır.

DIĞER YÖNTEMLER

— Genç kişilerden alınan grefler içerdikleri yüksek sayıda endotel hücrelerinden dolayı rejeksiyon ataklarına daha dirençlidir.

— Kornea neovaskülarizasyonu için laser ve radyasyon tedavisi yapılır. Ancak esas faktör ortadan kalkmadıkça faydası yoktur.

— Dikkatli cerrahi ile greft-host bileşkesinin düzenli olması en önemli faktörlerden birisidir. Hetrokorneal membran, yara sızıntısı periferik sinesi ve iris inkarsasyonu rejeksiyon için birer odaktır. Gömülü olmayan sütün uçları, vaskülarizasyon herpetik keratit nüksü, rejeksiyonu başlatabilir. Bütün bunların rejeksiyonda önemi gözönüne alınıp önlenmeye çalışılırsa başarı oranı artacaktır.

Pekçok yönlendirilmiş olaylar greft harabiyetini ortaya çıkarır. Fakat hiçbir yaklaşım yoktur ki bunu durdurabilsin. Sellüler elemanlara karşı intraoküler antikorların kullanımı çalışma halindedir ve ümit vericidir. Yabancı proteinlere karşı ortaya çıkan hipersensitivite de aynı şekilde önlenmeye çalışılacaktır.

Sonuç olarak;

— İyi bir sonuç için vakaların dikkatli seçimi anahtardır.

— İrregüler astigmatizma, ödemden dolayı opaklaşma, skar ve harab edici hastalık sonucu gözün bütünlüğü bozulmuşsa operasyon yapılmalıdır. IOP artışında, mukozal skar hastalıklarında, büyük kapak anomalilerinde cerrahi kontrendikedir.

— Alıcı korneasında vaskülarizasyon, önceki başarısız greftleme, alıcıda inflamasyon, allogreft rejeksiyonunu başlatır ve atılım riski 5 sene içinde %50'dir.

— Hastalarda MHC matching ve gerektiğinde immünosüpresiflerin kullanılması tercih edilmelidir.

— Eğer diğer gözde görme iyi ise riskli olgularda kesinlikle greft koymamak en iyisidir.

— Korneal greft canlılığının oranı bazı önlemlerle arttırılmaktadır. Başarı gelişen bölgelerle artacaktır. Gönlüllü cerrahlar ve iyi cerrahi merkezler vasat olanlardan ayrılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Robin JB and Dage R. Immunologic disorders Cornea and Conjunctive. The cornea Ed: H Kaufmann Churchill Livingstone, New York: 1988: 725.
2. John W Chandler. Immunologic consideration in cornea transplantation. The Cornea Ed. Herbert G. Newyork: Kaufman Churchill Livingstone, 1988: 725-41.
3. TA Casey, DJ Mayer. Immunology of corneal grafting Ed. TA Casey Philadelphia: 5 WB Saunders, 1984: 49.
4. KA Williams and DJ Coster. The role of the limbus in Corneal allograft rejection. Eye 1989; 3:158-66.
5. F Sanfilippo, GN Foulks. The role of histocompatibility in human corneal transplantation Trans Proc. 1989; 21:3127-9.
6. P Ruiz, GN Folkus, Sanfilippo I. Donor-specific cytotoxic T-Cell alloreactivity in succesfully engrafted High Risk Cornea patients. Trans Proc 1989; 21:3153-5.
7. Walter J Stark, RD Stultring R Thaft. HLA-matching and corneal transplantation. N Eng J Med 1987; 317:1476-7.
8. R Roy HM, Boisjoly L, Dube PM, Bernerd C. Desbrens Private and public HLA déterminent specifites matching in corneal transplantation. Trans Proc 1989; 21:3139-41.
9. KA Williams MA, White JK, Ash DJ. Corter Leukocytes in the graft bed associated with corneal graft failure. Ophthalmology 1989; 96:38-44.
10. JY Nieder Kohn, D Callahan JR Ross. Prevention of the induction of allospecific ectotoxic lymphocyte and delayed type hypersensitivity responses by UV radiation of corneal alio grafts. Trans plantation 1990; 50:281-6.
11. BM Gebhardt. The role of class II antigen-expressing cells in corneal allograft immunity. Invest Ophth Vis Sei 1990; 31:2254.
12. DonnelyJJ, Orlin SE, Wei T, Rober IM, Rockey JH. Class II Alloantigen induced on Corneal endothelium Invest Ophth Vis Sei 1990; 31:1315.
13. DJ Coster. Mechanism of corneal graft failure: The erosion of corneal privilege Eye 1989; 2:251-62.
14. Keyserlingk HV, Offermann G, Wiederholt M and F. Hoffman The Importance of HLA-DR Matching in corneal Transplant recipients treated with cyslosporin A. Transp Proc 1987; 19:2576-8.
15. Gebhardt BM. Cell Mediated immunity in the Cornea Transp Proc 1988; 46:273-80.
16. Duguid IGM, Cuthbertson RA Rilt G, Williams KA Mandel TE. A model of the corneal allograft reaction. Transp Proc 1990; 22:2105-6.
17. Gilpohti A, Fronterre. Usefulness of CD3 or CD6 anti, T Monoclonal Qntibodies intra treatment of acute corneal graft rejection. Trans Proc 1989; 21:3133-4.
18. DJ Coster, KA Williams. Immunosuppression for corneal transplantation and treatment of graft rejection. Trans Proc 1989; 21:3125-6.
19. DC Müsch, RF Meyer. Risk of endothelial rejection after Bilateral penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1989; 96:1139-43.
20. DE Lapalin, NV Paperin, DK Mac Callum, RF Meyer, JH Lille. Changes in Aqueous Immunoglobulin and Albumin Levels following penetrating keratoplasty. Invest Ophth Vis Sei 1989; 30:122.